

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

**SÜPERKRİTİK MİKRONİZASYON YÖNTEMLERİYLE KONTROLLÜ İLAÇ
SALIMINA YÖNELİK İLAÇ-POLİMER KOMPOZİT MİKROTANECİKLERİNİN
HAZIRLANMASI**

İPAR NİMET UZUN

**DOKTORA TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. SALİH DİNÇER**

İSTANBUL, 2011

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SÜPERKRİTİK MİKRONİZASYON YÖNTEMLERİYLE KONTROLLÜ İLAÇ
SALIMINA YÖNELİK İLAÇ-POLİMER KOMPOZİT MİKROTANECİKLERİNİN
HAZIRLANMASI

İpar Nimet UZUN tarafından hazırlanan tez çalışması 17.11.2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Salih DİNÇER
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Salih DİNÇER
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Esen BOLAT
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Nuran DEVECİ
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Can ERKEY
Koç Üniversitesi

Prof. Dr. Belma ÖZBEK
Yıldız Teknik Üniversitesi

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün YTÜ-BAPK 25-07-01-02 ve TÜBİTAK Mühendislik Araştırma Grubunun 104M187 numaralı projeleri ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Öncelikle, doktora çalışmam boyunca her aşamada beni yönlendiren ve bilgilendiren danışmanım Prof. Dr. Salih Dinçer'e çok teşekkür ederim.

Doktora çalışmamın bir kısmını laboratuvarlarında gerçekleştirme imkanını bana sağlayan ve Erasmus öğrencisi olarak beni kabul eden Trieste Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü'nden Prof. Paolo Alessi ve Prof. Irene Kikic'e; oradaki deneylerimde bana çok yardımcı olan çalışma arkadaşlarım doktora öğrencisi Nicola De Zordi ve teknisyen Dario Solinas'a; doktora çalışmalarım boyunca bilgilerini benimle paylaşan ve çalışmalarımda bana büyük yardımları dokunan Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Ayla Gürsoy ve halen görevini orada sürdürmekte olan Yrd. Doç. Dr. Oya Sipahigil'e; laboratuvar imkanlarından faydalanmamı, hidrokispropil selüloz ve etil selüloz polimerlerini sağladıkları için Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine; oradaki çalışmalarım boyunca yardımlarını benden esirgemeyen değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Sevinç Evren Şahbaz ve Arş. Gör. Emine Alarçin'e;

Doktora tezimi finansal olarak destekleyen YTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğü'ne (25-07-01-02 no'lu proje) ve TÜBİTAK Mühendislik Araştırma Grubu'na (104M187 no'lu proje); 2009-2011 yıllarında eğitim bursuyla bireysel olarak bana finans sağlayan İstanbul Ticaret Odası'na; deney sistemlerimi titizlik ve özveriyle imal eden başta Remzi Erikman usta olmak üzere çok yetenekli bir usta olan Fethi Muslu, Mehmet Ali Erikman ve çok çalışkan ve becerikli diğer tüm "RAS Erikman Kardeşler Makine ve Elektrik San." çalışanlarına; deneylerimde kullandığım Sefuroksim Aksetil ilaç hamaddesini sağladıkları ve elde ettiğim ürünlerin tanecik boyutu analizlerini laboratuvarlarında gerçekleştirmeme izin verdikleri için FAKO-Actavis eski çalışanları Dr. İbrahim Yılmaz, Vildan Yılmaz, Pınar Temuzkuşu ve Havva Yiğit'e; polivinilpirolidon ve hidrokispropil metil selüloz polimerini sağladığı için Bilim İlaçları A. Ş. eski çalışanı değerli ablam Eczacı Sezen Uzun Kandemirer'e; Eudragit® polimerlerini sağladığı için Karadeniz Ecza Deposu A.Ş. çalışanı Şükran Ay'a; SEM görüntülerinin çekilmesinde titizlikle çaba gösterdiği için Marmara Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü'nden Malzeme ve Metalurji Yüksek Mühendisi Mustafa İlhan ve Prof. Dr. R. Gürcan Oraltay'a; SEM görüntülerindeki yardımlarından dolayı YTÜ Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü'nden Uzm. Polat Topuz ve Prof. Dr. Ahmet

Topuz'a, TEM görüntüleri için İstanbul Teknik Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü'nden doktora öğrencisi Aziz Genç ve Prof. Dr. Lütfü Öveçoğlu'na, XRD ve IR analizleri için YTÜ Kimya Mühendisliği Bölümü'nden teknisyen Cem Çakmak ve Prof. Dr. Sabriye Pişkin'e; IR analizlerinin yorumlanmasında sabırla bana yardım eden meslektaşım ve değerli arkadaşım YTÜ Kimya Bölümü'den Arş. Gör. Hale Berber Yamak'a; DSC analizleri için İTÜ Kimya Mühendisliği Bölümü'nden değerli arkadaşım Uzm. Işık Yavuz'a; deneysel çalışmalarım ile ilgili malzemelerin temininde ve her konuda bana yardımcı olan değerli komşularım Berç ve Tanya Gökdağ'a; deneysel çalışmalarım da bana yardımcı olan YTÜ Kimya Mühendisliği Bölümü'nden çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Nil Baran Acaralı, Dr. Kimya Mühendisi Ömer Faruk Dilmaç, Dr. Kimya Mühendisi Mehmet Selçuk Mert, Dr. Kimya Mühendisi Korkut Açıkalin ve bana destek olan diğer tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma; çalışma hayatımda ve özel hayatımda bana her zaman destek olan, varlıkları bana güç veren, hayatımı paylaşmaktan çok memnun ve mutlu olduğum sevgili arkadaşlarım başta Arş. Gör. Dr. Ayça Meriç Hasanoğlu ve Dr. Kimya Mühendisi Onur Ömer Söğüt olmak üzere Seher Yücel, Nermin Yılman ve Ayşe Selin Dağlı'ya ve adını burada sayamadığım diğer tüm arkadaşlarıma;

Son olarak da sevgi ve emeğiyle bana güç veren ve hayatım boyunca attığım her adımda bana destek olan sevgili AİLEME sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Doktora tezimi, hayatım boyunca bana çok emeği geçmiş ve aldığım bu derecenin en mutlu edeceği kişiler olan başta rahmetli dedem Ahmet UZUN olmak üzere tüm AİLEME armağan ediyorum.

Kasım, 2011

İpar Nimet UZUN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	ix
KISALTMA LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xiv
ÇİZELGE LİSTESİ	xxii
ÖZET	xxiv
ABSTRACT	xxvii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	8
1.3 Hipotez	8
BÖLÜM 2	10
SÜPERKRİTİK AKIŞKANLAR VE UYGULAMA ALANLARI	10
2.1 Süperkritik Akışkanların Özellikleri	13
2.1.1 Süperkritik Karbondioksit Ve Özellikleri	15
2.2 Süperkritik Akışkan Uygulamaları	18
2.2.1 Süperkritik Akışkan Kullanımıyla Katı Tanecik Hazırlama	20
BÖLÜM 3	24
İLAÇ-POLİMER KOMPOZİT TANECİKLERİ	24
3.1 Kontrollü İlaç Salımı	31
3.1.1 Kontrollü İlaç Salımına Yönelik İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerinin Hazırlanmasında İlaç Seçimi	32
3.1.2 Kontrollü İlaç Salımına Yönelik İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerinin	

Hazırlanmasında Polimer Seçimi	33
3.1.3 Kontrollü İlaç Salımına Yönelik İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerinin Hazırlanmasında Polimer Karışımlarının Kullanımı	35
3.1.3.1 Kontrollü İlaç Salımına Yönelik İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerinin Hazırlanmasında Selülozik Polimerlerin Ve Karışımlarının Kullanımı	38
PVP-HPMC Karışımlarının Kullanımı	39
PVP-EC Karışımlarının Kullanımı	40
PVP-HPC Karışımlarının Kullanımı	41
3.1.4 Kontrollü İlaç Salımına Yönelik İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerinin Hazırlanmasında β -CD Ve β -CD/Polimer Karışımlarının Kullanımı	41
3.2 Kontrollü İlaç Salımına Yönelik İlaç-Polimer Kompozit Mikrotaneciklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Yöntemler	44
3.2.1 Geleneksel Yöntemler	44
3.2.2 Süperkritik Akışkan Yöntemleri	49
3.2.2.1 Süperkritik Akışkanın Çözücü Olarak Kullanıldığı Prosesler	49
3.2.2.2 Süperkritik Akışkanın Karşıt Çözücü Olarak Kullanıldığı Prosesler	51
3.2.2.3 Süperkritik Akışkanın Çözünen Olarak Kullanıldığı Prosesler	53
3.2.3 Süperkritik Tanecik Tasarım Proseslerinin Ölçeğinin Büyütülmesi ve Ticarileşmesi	56
3.3 İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerinden İlaç Salımı Kinetiğinin Matematiksel Modellenmesi	65
BÖLÜM 4	70
MALZEME VE YÖNTEMLER	70
4.1 Malzemeler	70
4.1.1 İlaç Hammaddeleri	70
4.1.1.1 Sefuroksim Aksetil Amorf (Cefuroxime Axetil-CFA)	70
4.1.1.2 Paroksetin Hcl Hemihidrat (Paroxetine Hcl-PA)	71
4.1.2 Taşıyıcı Olarak Kullanılan Malzemeler	72
4.1.2.1 Eudragit® Polimerleri	72
4.1.2.2 Polivinilpirolidon (PVP)	73
4.1.2.3 Selülozik Polimerler	74
4.1.2.4 β -Siklodekstrin (β -CD)	76
4.2 Yöntemler	77
4.2.1 DELOS Deney Sistemi	78
4.2.2 SAS Deney Sistemi	79
4.2.2.1 Kesikli SAS Deney Sistemi	79
4.2.2.2 Yarı-Sürekli SAS Deney Sistemi	81
4.2.3 Morfoloji Analizleri	82
4.2.4 Tanecik Boyutu Analizleri	83
4.2.5 Kristalografik Analizler	83
4.2.6 Isıl Analizler	83
4.2.7 Fourier Transform Infrared (FT-IR) Analizleri	84
4.2.8 İlaç Yükleme (Drug Loading) Analizleri	84
4.2.9 İlaç Salımı (Drug Release) Analizleri	84
4.2.10 İlaç Salım Kinetiğinin Modellenmesi	85

BÖLÜM 5.....	86
SONUÇLAR VE TARTIŞMA	86
5.1 DELOS Prosesiyle İlaç Ve Polimerin Birlikte Çöktürülmesi.....	86
5.1.1 DELOS Prosesiyle İlaç Ve Eudragit Polimerlerinin Birlikte Çöktürülmesi..	86
5.1.2 DELOS Prosesiyle İlaç Ve PVP Polimerinin Birlikte Çöktürülmesi	88
5.2 Kesikli SAS Prosesiyle İlaç Ve Polimerin Birlikte Çöktürülmesi	91
5.2.1 Kesikli SAS Prosesiyle İlaç Ve Eudragit® Polimerinin Birlikte Çöktürülmesi	91
5.2.2 Kesikli SAS Prosesiyle İlaç Ve PVP Polimerinin Birlikte Çöktürülmesi.....	99
5.2.2.1 Kesikli SAS Prosesiyle CFA Ve PVP Polimerinin Birlikte Çöktürülmesinde Proses Parametrelerinin Ürün Özellikleri Üzerindeki Etkileri.....	107
Çözelti Derişiminin Etkisi.....	108
Basıncın Etkisi.....	110
Sıcaklığın Etkisi	113
Çözeltinin Polimer/İlaç Oranının Etkisi.....	115
Çözelti Akış Hızının Etkisi.....	117
5.2.2.2 CFA-PVP Kompozit Taneciklerinin İlaç Yükleme Ve Salımı Analizleri	118
5.2.2.3 CFA-PVP Kompozit Taneciklerinin İlaç Salım Kinetiğinin Modellenmesi	119
5.2.3 Kesikli SAS Prosesiyle CFA Ve Selulozik Polimerler/Selulozik Polimer-PVP Karışımlarının Birlikte Çöktürülmesi	124
5.3 Yarı-Sürekli SAS Prosesiyle CFA Ve PVP Polimerinin Birlikte Çöktürülmesi	136
BÖLÜM 6.....	156
SONUÇ VE ÖNERİLER	156
KAYNAKLAR.....	162
EK-A.....	189
SCF İLE TANECİK HAZIRLAMA YÖNTEMLERİNİN KULLANIMI ÜZERİNE YAPILAN KAYNAKLARA GEÇMİŞ ÇALIŞMALAR VE SONUÇLARI	189
EK-B.....	204
BAZI MODEL EŞİTLİKLERİNDEN ELDE EDİLEN TEORİK % SALIM DEĞERLERİNİN DENEYSEL % SALIM DEĞERLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI	204
ÖZGEÇMİŞ.....	207

SİMGE LİSTESİ

A	Kristalizasyonda Çekirdeklenmeye Ait Enerji Terimi
a_0	Sıfıncı Derece Model Eşitliğine Ait Sabit
a_1	Birinci Derece Model Eşitliğine Ait Sabit
a_2	Higuchi Model Eşitliğine Ait Sabit
a_3	Langenbucher Model Eşitliğine Ait Sabit
b	Langenbucher Model Eşitliğine Ait Üs
C	Çözelti Derişimi
C_s	Çözeltinin Denge Derişimi
C^*	Kristallerin Çözeltide Görünmeye Başladığı Efektif Derişim
J_C	Kristalizasyonda Büyüme Hızı
J_N	Kristalizasyonda Çekirdeklenme Hızı
k	Kristalizasyonda Büyümeye Ait Kütle Aktarım Katsayısı
K	Kristalizasyonda Çekirdeklenmeye Ait Kinetik Katsayı
k_0	Sıfıncı Derece Model Eşitliğine Ait İlaç Salım Hızı Sabiti
k_1	Birinci Derece Model Eşitliğine Ait İlaç Salım Hızı Sabiti
k_2	Higuchi Model Eşitliğine Ait İlaç Salım Hızı Sabiti
k_3	Hixson-Crowell Model Eşitliğine Ait İlaç Salım Hızı Sabiti
k_4	Hopfenberg Model Eşitliğine Ait İlaç Salım Hızı Sabiti
k_d	Harland Model Eşitliğinde Difüzyonu Temsil Eden Kinetik Sabit
k_e	Harland Model Eşitliğinde Erozyonu Temsil Eden Kinetik Sabit
K_d	Peppas-Sahlin Model Eşitliğinde Difüzyonu Temsil Eden Kinetik Sabit
K_p	Korsmeyer-Peppas Model Eşitliğine Ait Kinetik Sabit
K_r	Peppas-Sahlin Model Eşitliğinde Polimer Zincirlerinin Gevşemesini Temsil Eden Kinetik Sabit
m	Hopfenberg Model Eşitliğine Ait Salım Üssü
M	İlaç-Polimer Kompozit Formülasyonundan Salınan İlaç Miktarı
M_t	t Anında İlaç-Polimer Kompozit Formülasyonundan Salınan İlaç Miktarı
M_∞	∞ Sürede İlaç-Polimer Kompozit Formülasyonundan Salınan İlaç Miktarı
n	Kristalizasyonda Büyümeye Ait Üs
p	Korsmeyer-Peppas Model Eşitliğine Ait Salım Üssü
P	Basınç
P_c	Kritik Basınç
P_r	İndirgenmiş Basınç
r	Peppas-Sahlin Model Eşitliğine Ait Salım Üssü

R	Korelasyon Katsayısı
t	Zaman
T	Sıcaklık
t_0	RRSBW Model Eşitliğine Ait Lokasyon Parametresi
T_c	Kritik Sıcaklık
T_g	Camsı Geçiş Sıcaklığı
V	Hacim
x	Mesafe
x_{10}	Tanecik Boyutu Analizlerinde Toplamlı Dağılımda %10'a Karşılık Gelen Değer
x_{50}	Tanecik Boyutu Analizlerinde Toplamlı Dağılımda %50'ye Karşılık Gelen Değer
x_{99}	Tanecik Boyutu Analizlerinde Toplamlı Dağılımda %99'a Karşılık Gelen Değer
α	RRSBW Model Eşitliğine Ait Şekil Parametresi
β	Kristalizasyonda Aşırı Doygunluk Oranı
β^*	Kristalizasyonda Çekirdeklenmenin Kendiliğinden Gerçekleştiği Aşırı Doygunluk Oranı
ζ_{ij}	Sanchez-Lacombe Kafes-Akışkan Hal Denklemindeki İkili Etkileşim Parametresi
κ_T	İzotermal Sıkıştırılabilirlik
ρ	Yoğunluk
ρ_c	Kritik Yoğunluk
τ	RRSBW Model Eşitliğine Ait Ölçek Parametresi

KISALTMA LİSTESİ

ACN	Asetonitril
AS	Karşıt Çözücü (Anti-Solvent)
As	Aseton
As As	Asetik Asit
ASES	Aerosol Solvent Extraction System
BPR	Geri Basınç Regülatörü (Back Pressure Regulator)
BSA	Bovin Serum Albumin
CA	Selüloz Asetat (Cellulose Acetate)
CAN-BD	Carbon Dioxide Assisted Nebulization With Bubble Drying
CAP	Selüloz Asetat Ftalat (Cellulose Acetate Phthalate)
CD	Siklodekstrin (Cyclodextrin)
β -CD	Beta-siklodekstrin
CFA	Sefuroksim Aksetil (Cefuroxime Axetil)
CXL	CO ₂ ile genleşmiş sıvılar (CO ₂ -Expanded Liquids)
DCM	Diklorometan
DELOS	Depressurization of a Liquid Organic Solution
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (Differential Scanning Calorimetry)
Dx	Dekstran
EC	Etil Selüloz (Ethyl Cellulose)
Et As	Etil Asetat
EtOH	Etanol
Eu	Eudragit®
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
FO	Birinci Derece (First Order)
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Infrared (Fourier Transform Infrared)
GAS	Gaz Karşıt Çözücü (Gas Anti-Solvent)
GMP	İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practice)
GRAS	Genelde Güvenli Olarak Kabul Edilen (Generally Recognized As Safe)
GTIP	Camsı Geçiş Ters Dönme Noktası (Glass Transition Inversion Point)
HCl	Hidroklorik Asit
HCMMA	Hidroksipropilselüloz Metilmetakrilat (Hydroxypropylcellulose Methacrylate)

HFIP	Hekzafloroizopropanol
HMT	Sıcak Eriyik Teknolojisi (Hot Melt Technology)
HPC	Hidroksipropil Selüloz (Hydroxypropyl Cellulose)
HPLC	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography)
HPMA	Poli(hidroksipropilmetakrilamit)
HPMC	Hidroksipropil Metil Selüloz (Hydroxypropyl Methyl Cellulose)
HPMCP	Hidroksipropil Metil Selüloz Ftalat (Hydroxypropyl Methyl Cellulose Phthalate)
HP- β -CD	Hidroksipropil-beta-siklodekstrin
Hx	Hekzan
HYAFF	Hyaluronik Asit Etil Ester
IGC	Ters Gaz Kromatografisi (Inverse Gas Chromatography)
IL	İyonik Sıvı (Ionic Liquid)
IPA	İzopropil Alkol
LDS	Laser Kırınımı Spektrometresi (Laser Diffraction Spectrometry)
LF	Kafes-akışan (Lattice-fluid)
MC	Metil Selüloz (Methyl Cellulose)
mCOC	Metalosen Katalizli Siklik Olefin Kopolimeri (Metallocene Catalyzed Cyclic Olefin Copolymer)
MEK	Metil Etil Keton
MeOH	Metanol
M- β -CD	Metil-beta-siklodekstrin
mPEG-PLLA	Metoksi PEG-PLLA diblok kolpolimeri
NaCMC	Sodyum Karboksimetil Selüloz (Sodium Carboxymethyl Cellulose)
NMP	N-metilpirolidon
ODS	Ozon Tüketici Maddeler (Ozone Depleting Substances)
PA	Paroksetine HCl (Paroxetine HCl)
PAA	Poliakrilik Asit
PAANa	Poli(akrilonitril-co-akrilik asit)
PAN	Poliakrilonitril
PC	Polikarbonat
PCA	Precipitation with Compressed Antisolvents
PCL	Polikaprolakton
PEEK	Polieter Eter Keton
PEG	Polietilen Glikol
PEOX	Polietiloksazolin
PGSS	Particles From Gas-Saturated Solutions
PHB	Poli(β -hidroksibutirik asit)
PHBV	Poli(3-hidroksibutirat-co-3-hidroksivalerat)
p-HBA	Parahidrobenzoik Asit
PLA	Polilaktit
L-PLA	Poli-L-laktit
D, L-PLA	Poli-D, L-laktit
3bPLG	b-poli-L-laktit-co-D,L-laktit-co-glikolit
PLGA	Poli(laktik-co-glikolik asit)
D,L-PLGA	Poli(D,L-laktik asit-co-glikolik asit)

PMMA	Poli(metil metakrilat)
Pr	Prandlt Sayısı
PS	Polistiren
PVA	Polivinil Alkol / Polivinil Asetat
PVM/MA	Poli(metil vinil eter-co-maleik anhidrit)
PVME	Polivinil Metil Eter
PVP	Polivinilpirolidon
PVPVA	Polivinilpirolidon Vinil Asetat
Re	Reynolds Numarası
RESOLV	Rapid Expansion of a Supercritical Solution into a Liquid Solvent
RESS	Rapid Expansion of Supercritical Solutions
SAA	Supercritical Assisted Atomization
SAN	Stiren Akrilonitril
SAS	Süperkritik Karşıt Çözücü (Supercritical Anti-solvent)
SAS-EM	Supercritical Anti-Solvent Enhanced Mass Transfer
sc	Süperkritik
Sc	Schmidt Sayısı
SCF	Süperkritik Akışkan (Supercritical Fluid)
SCW	Süperkritik Su (Supercritical Water)
SCWO	Süperkritik Su Oksidasyonu (Supercritical Water Oxidation)
SEC	Boyut Eleme Kromatografisi (Size Exclusion Chromatography)
SEDS	Solution Enhanced Dispersion By Supercritical Fluids
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu (Scanning Electron Microscope)
SFC	Süperkritik Akışkan Kromatografisi (Supercritical Fluid Chromatography)
SFE	Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu (Supercritical Fluid Extraction)
SFEE	Emülsiyonların Süperkritik Akışkanla Ekstraksiyonu (Supercritical Fluid Extraction of Emulsions)
SFF	Süperkritik Akışkanla Fraksiyonlama (Supercritical Fluid Fractionation)
SFR	Süperkritik Akışkan Reaksiyonları (Supercritical Fluid Reactions)
SSI	Süperkritik Çözücü İmpregnasyonu (Supercritical Solvent Impregnation)
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskobu (Transmission Electron Microscope)
THF	Tetrahidrofuran
USP	Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi (United States Pharmacopy)
UV	Ultraviyole
VOC	Uçucu Organik Bileşikler (Volatile Organic Compounds)
XRD	X Işını Kırınımı (X Ray Diffraction)
ZO	Sıfırıncı Derece (Zero Order)

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2. 1	Saf CO ₂ faz diyagramı.....10
Şekil 2. 2	İzotermal sıkıştırılabilirliğin farklı sıcaklıklarda yoğunlukla değişimi.....11
Şekil 2. 3	(a) Saf SCF ve (b) süperkritik bir çözeltide çözücü ve çözünen için moleküler dağılım simülasyonunun şematik gösterimi.....12
Şekil 2. 4	Faz diyagramı ve yüksek basınçlı bir gazın sıcaklık artışıyla fiziksel özelliklerinin değişimi.....13
Şekil 2. 5	Akışkanların taşınım özellikleri.....14
Şekil 2. 6	Değişik sıcaklıklarda scCO ₂ 'nin yoğunluğunun basıncın fonksiyonu olarak çizimi.....17
Şekil 2. 7	Soğutmayla kristallendirme sırasında derişimin sıcaklıkla değişimi.....22
Şekil 2. 8	Doygunluk oranının zaman veya mesafenin bir fonksiyonu olarak çizimi.....22
Şekil 3. 1	Katı dispersiyonların kullanılan taşıyıcı tipine göre sınıflandırılması.....27
Şekil 3. 2	Katı dispersiyon üretim yöntemleri ve SCF yöntemlerinin bu yöntemler arasındaki yeri.....28
Şekil 3. 3	İlaç-polimer kompozit taneciklerine ait üretim yöntemleri.....29
Şekil 3. 4	İlaç-polimer kompozit taneciği yapıları.....30
Şekil 3. 5	Kontrollü ilaç salımı.....31
Şekil 3. 6	Kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarımında önemli olan bağımsız faktörler.....32
Şekil 3. 7	Kontrollü salım formülasyonları hazırlanırken polimer seçiminde izlenecek yol.....35
Şekil 3. 8	CDlerle kompleks oluşumu.....42
Şekil 3. 9	Bazı geleneksel mikroenkapsülasyon yöntemlerinin özellikleri.....47
Şekil 3. 10	Mikroenkapsülasyon teknolojisindeki eğilimler.....48
Şekil 3. 11	Süperkritik mikrotanecik hazırlama yöntemlerinin geleneksel mikron boyutlu toz üretim yöntemleriyle karşılaştırılması.....48
Şekil 3. 12	RESS prosesi ve tanecik oluşum mekanizması.....51
Şekil 3. 13	Karşıt çözücü prosesi ve tanecik oluşum mekanizmaları.....52
Şekil 3. 14	PGSS prosesi ve tanecik oluşum mekanizması.....54
Şekil 3. 15	DELOS prosesi ve tanecik oluşum mekanizması.....54
Şekil 3. 16	SSI prosesi ve tanecik oluşum mekanizması.....55

Şekil 3. 17	Unde GmbH (Hagen, Almanya) tesisinde kurulu toz lesitin üretmek için kullanılan AS prosesi, üstteki beyaz kısım: toz üretimi, alttaki mavi kısım: ürün toplama.....	58
Şekil 3. 18	Pilot ölçekli sistem (X1): CO ₂ akış hızı: 5 kg/h, atomizasyon hücresi: 0.5 lt.....	59
Şekil 3. 19	GMP pilot sistemi (X10): CO ₂ akış hızı: 50 kg/h, atomizasyon hücresi: 5 lt.....	60
Şekil 3. 20	Endüstriyel ölçekli sistem (X100): CO ₂ akış hızı: 500 kg/h, atomizasyon hücresi: 50 lt.....	60
Şekil 3. 21	Çeşitli ölçeklerdeki ASES prosesiyle hazırlanan inulin taneciklerinin tanecik boyutu dağılımı.....	61
Şekil 3. 22	PGSS pilot tesisi.....	62
Şekil 3. 23	Fraunhofer Enstitüsü UMSICHT'de (Oberhausen, Almanya) yer alan endüstriyel ölçekli PGSS tesisi.....	63
Şekil 3. 24	Endüstriyel ölçekteki bir PGSS tesisinde kg ürün başına farklı kg ürün/kg CO ₂ oranları için üretim maliyetleri (yatırım, personel, tüketim (gaz) ve bakım dahil).....	64
Şekil 4. 1	CFA: (a) Açık ve kapalı kimyasal formül ve (b) SEM görüntüsü.....	71
Şekil 4. 2	PA: (a) Açık ve kapalı kimyasal formül ve (b) SEM görüntüsü.....	72
Şekil 4. 3	(a) Eudragit RL ve RS polimerlerinin açık kimyasal formülü ve SEM görüntüleri: (b) Eu RL PO ve (c) Eu RS PO.....	73
Şekil 4. 4	PVP: (a) Açık ve kapalı kimyasal formül ve (b) PVP-K30 polimeri SEM görüntüsü.....	74
Şekil 4. 5	Selüloz ve selülozik polimerler.....	75
Şekil 4. 7	SEM görüntüleri: (a) HPMC, (b) EC ve (c) HPC.....	76
Şekil 4. 8	β-CD : (a) Açık ve kapalı kimyasal formül, (b) üç boyutlu molekül görüntüsü ve (c) SEM görüntüsü.....	77
Şekil 4. 9	DELOS deney sisteminin şematik gösterimi.....	78
Şekil 4. 10	Kesikli SAS deney sisteminin şematik gösterimi.....	80
Şekil 5. 1	150 bar, 40°C sıcaklığındaki, başlangıç oranları % 1.27 ilaç, % 1.27 Eudragit RS PO, % 20.15 MeOH, % 77.31 CO ₂ olan yüksek basınçlı ortamdan 180 µm nozül ile 8 cm uzaklıktaki plakaya yapılan püskürtme sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) PA (Çizelge 5.1, deney 1) ve (b) CFA (Çizelge 5.1, deney 2).....	88
Şekil 5. 2	150 bar, 40°C sıcaklığındaki, başlangıç oranları % 1.27 ilaç, % 1.27 PVP, % 20.15 MeOH, % 77.31 CO ₂ olan yüksek basınçlı ortamdan 180 µm nozül ile 8 cm uzaklıktaki plakaya yapılan püskürtme sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) PA ve (b) CFA.....	89

Şekil 5. 3	(a) 100 mg/ml Eu RL PO + PA + MeOH (polimer/ilaç: 1/1) (Çizelge 5.2, deney 1); (b) 100 mg/ml Eu RS 100 + PA + MeOH (polimer/ilaç: 1/1) (Çizelge 5.2, deney 2) çözeltilerinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 170 µm çaplı kapiler nozülünden; Eu RS PO + PA + MeOH (polimer/ilaç: 1/1) çözeltilerinin yüksek basınçlı ortama kapiler nozülünden püskürtülmesiyle elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (c) 100 mg/ml, 150 bar, 40 °C, 170 µm çaplı nozül (Çizelge 5.2, deney 3); (d) 50 mg/ml, 150 bar, 40 °C, 170 µm çaplı nozül (Çizelge 5.2, deney 4); (e) 100 mg/ml çözelti, 150 bar, 40 °C, 120 µm çaplı nozül (Çizelge 5.2, deney 5) ve (f) 100 mg/ml, 100 bar, 40 °C, 120 µm çaplı nozül (Çizelge 5.2, deney 6).....94
Şekil 5. 4	Eu RS PO + CFA + MeOH (polimer/ilaç: 1/1) çözeltilerinin yüksek basınçlı ortama kapiler nozülünden püskürtülmesiyle elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) 100 mg/ml çözelti, 150 bar, 40 °C, 170 µm çaplı nozül (Çizelge 5.2, deney 7), (b) 50 mg/ml çözelti, 150 bar, 40 °C, 170 µm çaplı nozül (Çizelge 5.2, deney 8), (c) 100 mg/ml çözelti, 150 bar, 40 °C, 120 µm çaplı nozül (Çizelge 5.2, deney 9) ve (d) 100 mg/ml çözelti, 100 bar, 40 °C, 120 µm çaplı nozül (Çizelge 5.2, deney 10).....96
Şekil 5. 5	SEM görüntüleri: (a) 150 mg/ml PA + MeOH çözeltisinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.3 deney 1); (b) 50 mg/ml CFA + MeOH 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.3 deney 2); (c) 100 mg/ml PVP + MeOH çözeltisinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.3 deney 3), (d) 150 mg/ml PA + PVP + MeOH (polimer/ilaç: 1/1) çözeltisinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.3 deney 4), (e) 150 mg/ml CFA + PVP + MeOH (polimer/ilaç: 1/1) çözeltisinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.3 deney 7) ve (f) e şikkındaki kompozit taneciklerin TEM görüntüsü.....102
Şekil 5. 6	FT-IR spektrumları: (a) İşlenmemiş CFA, (b) İşlenmemiş PVP, (c) CFA-PVP (1/1) fiziksel karışımı ve (d) SAS prosesiyle elde edilmiş CFA-PVP (1/1) kompozit tanecikleri (Çizelge 5.3, deney 6).....105
Şekil 5. 7	DSC termogramları: (a) İşlenmemiş CFA, (b) İşlenmemiş PVP, (c) CFA-PVP (1/1) fiziksel karışımı, (d) SAS prosesiyle işlenmiş CFA (Çizelge 5.3, deney 2), (e) SAS prosesiyle işlenmiş PVP (Çizelge 5.3, deney 3) ve (f) SAS prosesiyle elde edilmiş CFA-PVP (1/1) kompozit tanecikleri (Çizelge 5.3, deney 6).....106
Şekil 5. 8	XRD kırınımları: (a) İşlenmemiş CFA, (b) İşlenmemiş PVP, (c) CFA-PVP (1/1) fiziksel karışımı, (d) SAS prosesiyle işlenmiş CFA (Çizelge 5.3, deney 2), (e) SAS prosesiyle işlenmiş PVP (Çizelge 5.3, deney 3) ve (f) SAS prosesiyle elde edilmiş CFA-PVP (1/1) kompozit tanecikleri (Çizelge 5.3, deney 6).....107

Şekil 5. 9	(a) 50 mg/ml (Çizelge 5.3 deney 5), (b) 100 mg/ml (Çizelge 5.3 deney 6) ve (c) 150 mg/ml (Çizelge 5.3 deney 7) derişimli PVP K-30 + CA + MeOH (polimer/ilaç:1/1) çözeltilerinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri.....108
Şekil 5. 10	50 mg/ml (Çizelge 5.3 deney 5), 100 mg/ml (Çizelge 5.3 deney 6) ve 150 mg/ml (Çizelge 5.3 deney 7) derişimli PVP K-30 + CA + MeOH (polimer/ilaç:1/1) çözeltilerinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri.....109
Şekil 5. 11	(a) 100 bar (Çizelge 5.3 deney 11), (b) 150 bar (Çizelge 5.3 deney 6) ve (c) 200 bar (Çizelge 5.3 deney 12) basınçlarda 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH (polimer/ilaç:1/1) çözeltisinin 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri.....111
Şekil 5. 12	100 bar (Çizelge 5.3 deney 11), 150 bar (Çizelge 5.3 deney 6) ve 200 bar (Çizelge 5.3 deney 12) basınçlarda 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH (polimer/ilaç:1/1) çözeltisinin 40 °C'deki ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri.....112
Şekil 5. 13	(a) 35 °C (Çizelge 5.3 deney 13), (b) 40 °C (Çizelge 5.3 deney 6) ve (c) 50°C (Çizelge 5.3 deney 14) sıcaklıklarda 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH (polimer/ilaç:1/1) çözeltisinin 150 bar'daki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri.....113
Şekil 5. 14	35 °C (Çizelge 5.3 deney 13), 40 °C (Çizelge 5.3 deney 6) ve 50 °C (Çizelge 5.3 deney 14) sıcaklıklarda 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH (polimer/ilaç:1/1) çözeltisinin 150 bar'daki ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri.....114
Şekil 5. 15	(a)1/1 (Çizelge 5.3 deney 6), (b) 2/1 (Çizelge 5.3 deney 15), (c) 3/1 (Çizelge 5.3 deney 16) ve (d) 4/1 (Çizelge 5.3 deney 17) polimer/ilaç oranlarına sahip 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH çözeltilerinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri.....115
Şekil 5. 16	1/1 (Çizelge 5.3 deney 6), 2/1 (Çizelge 5.3 deney 15) ve 3/1 (Çizelge 5.3 deney 16) polimer/ilaç oranlarına sahip 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH çözeltilerinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri.....116
Şekil 5. 17	(a) 0.85 ml/dk (Çizelge 5.3 deney 6) ve (b) 2.5 ml/dk (Çizelge 5.3 deney 18) akış hızlarında 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH çözeltilerinin (polimer/ilaç: 1/1) 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri.....117

Şekil 5. 18	0.85 ml/dk (Çizelge 5.3 deney 6) ve 2.5 ml/dk (Çizelge 5.3 deney 18) akış hızlarında 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH çözeltilerinin (polimer/ilaç: 1/1) 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri.....118
Şekil 5. 19	(●) İşlenmemiş CFA, SAS prosesiyle elde edilen (■) CFA-PVP (1/1), (▲) CFA-PVP (1/2) ve (◆) CFA-PVP (1/3) numunelerine ait ilaç salım profilleri.....119
Şekil 5. 20	Kesikli SAS prosesiyle elde edilen 1/1 polimer/ilaç oranına sahip CFA-PVP ilaç-polimer kompozit taneciklerine ait çeşitli modellerden elde edilmiş teorik % salım değerlerinin deneysel % salım değerleriyle karşılaştırılması.....121
Şekil 5. 21	Kesikli SAS prosesiyle elde edilen 2/1 polimer/ilaç oranına sahip CFA-PVP ilaç-polimer kompozit taneciklerine ait çeşitli modellerden elde edilmiş teorik % salım değerlerinin deneysel % salım değerleriyle karşılaştırılması.....122
Şekil 5. 22	Kesikli SAS prosesiyle elde edilen 3/1 polimer/ilaç oranına sahip CFA-PVP ilaç-polimer kompozit taneciklerine ait çeşitli modellerden elde edilmiş teorik % salım değerlerinin deneysel % salım değerleriyle karşılaştırılması.....123
Şekil 5. 23	Farklı polimerlerle hazırlanan çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: 100 mg/ml derişimli CFA+PVP+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.3 deney 6), 115 mg/ml derişimli CFA+HPMC+DMSO (polimer/ilaç oranı:1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 1), 115 mg/ml derişimli CFA+EC+MeOH (polimer/ilaç oranı:1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 5) ve 115 mg/ml derişimli CFA+β-CD+DMSO (polimer/ilaç oranı:1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 11).....127
Şekil 5. 24	115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) CFA+HPMC+DMSO (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 1), (b) CFA+HPMC+PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, HPMC/PVP oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 2) ve (c) CFA+HPMC+PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, HPMC/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.6 deney 3).....128
Şekil 5. 25	115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri: 100 mg/ml derişimli CFA+PVP+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.3 deney 6), 115 mg/ml derişimli CFA+HPMC+DMSO (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 1), 115 mg/ml derişimli CFA+HPMC+PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, HPMC/PVP oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 2) ve 115 mg/ml derişimli CFA+HPMC+PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, HPMC/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.6 deney 3).....129

Şekil 5. 26	115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) CFA+EC+As (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 4), (b) CFA+EC+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 5), (c) CFA+EC+PVP+MeOH (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, EC/PVP oranı: 1/1) (Çizelge 5.6 deney 6) ve (d) CFA+EC+PVP+MeOH (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, EC/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.6 deney 7).....131
Şekil 5. 27	115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri: 100 mg/ml derişimli CFA+PVP+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.3 deney 6), 115 mg/ml derişimli CFA+EC+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 5) ve 115 mg/ml derişimli CFA+EC+PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, EC/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.6 deney 7).....132
Şekil 5. 28	115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) CFA+HPC+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 8), (b) CFA+HPC+PVP+MeOH (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, HPC/PVP oranı: 1/1) (Çizelge 5.6 deney 9), (c) ve (d) CFA+HPC+PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, HPC/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.6 deney 10).....133
Şekil 5. 29	115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) CFA+β-CD+DMSO (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 11), (b) CFA+β-CD +PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, β-CD/PVP oranı: 1/1) (Çizelge 5.6 deney 12) ve (c) CFA CFA+β-CD +PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, β-CD/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.6 deney 13).....134
Şekil 5. 30	115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri: 100 mg/ml derişimli CFA+PVP+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.3 deney 6), 115 mg/ml derişimli CFA+β-CD+DMSO (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.4 deney 11), 115 mg/ml derişimli CFA+β-CD +PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, β-CD/PVP oranı: 1/1) (Çizelge 5.4 deney 12) ve 115 mg/ml derişimli CFA CFA+β-CD +PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, β-CD/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.4 deney 13).....135

Şekil 5. 31	(a) 100 mg/ml CA + PVP + MeOH çözeltisinin (polimer/ilâç: 1/1) 100 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden 0.85 ml/dk hızla (Çizelge 5.3 deney 11), (b) ve (c) 100 mg/ml CA + PVP + MeOH çözeltisinin 100 bar, 40 °C'deki, 1.5 l/dk CO ₂ akış hızına sahip yüksek basınçlı ortama 100 µm çaplı kapiler nozûlden 0.5 ml/dk hızla (Çizelge 5.7 deney 2) püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri.....139
Şekil 5. 32	SEM görüntüleri: (a) 50 mg/ml CFA + DCM çözeltisinin 120 bar, 40 °C'deki, 1.5 l/dk CO ₂ akış hızına sahip yüksek basınçlı ortama 100 µm çaplı kapiler nozûlden 2 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.7 deney 9) ve (b) 50 mg/ml PVP + DCM çözeltisinin 120 bar, 40 °C'deki, 1.5 l/dk CO ₂ akış hızına sahip yüksek basınçlı ortama 100 µm çaplı kapiler nozûlden 2 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.7 deney 15).....141
Şekil 5. 33	SEM görüntüleri: (a) 50 mg/ml (Çizelge 5.7 deney 16) ve (b) 100 mg/ml (Çizelge 5.7 deney 17) ve (c) 150 mg/ml (Çizelge 5.7 deney 18) CFA + PVP + DCM çözeltisi (polimer/ilâç: 1/1), 120 bar, 40 °C, 1.5 l/dk CO ₂ akış hızı, 2 ml/dk çözelti akış hızı.....142
Şekil 5. 34	SEM görüntüleri: 100 mg/ml CA + PVP + DCM çözeltisi (polimer/ilâç: 1/1), 40 °C, 1.5 l/dk CO ₂ akış hızı, 2 ml/dk çözelti akış hızı (a) 100 bar (Çizelge 5.7 deney 19), (b) 120 bar (Çizelge 5.7 deney 17), (c) 145 bar (Çizelge 5.7 deney 20).....143
Şekil 5. 35	SEM görüntüleri: 100 mg/ml CA + PVP + DCM çözeltisi (polimer/ilâç: 1/1), 120 bar, 1.5 l/dk CO ₂ akış hızı, 2 ml/dk çözelti akış hızı (a) 35 °C (Çizelge 5.7 deney 21), (b) 40 °C (Çizelge 5.7 deney 17) ve (c) 50 °C (Çizelge 5.7 deney 22).....144
Şekil 5. 36	SEM görüntüleri: 100 mg/ml CA + PVP + DCM çözeltisi (polimer/ilâç: 1/1), 120 bar, 40 °C, 1.5 l/dk CO ₂ akış hızı, çözelti akış hızı: (a) 2 ml/dk (Çizelge 5.7 deney 17), (b) 4 ml/dk (Çizelge 5.7 deney 23) ve (c) 6 ml/dk (Çizelge 5.7 deney 24).....145
Şekil 5. 37	SEM görüntüleri: 100 mg/ml CA + PVP + DCM çözeltisi (polimer/ilâç: 1/1), 120 bar, 40 °C, 1.5 l/dk CO ₂ akış hızı, 2 ml/dk akış hızı, polimer/ilâç: (a) 1/1 (Çizelge 5.7 deney 17), (b) 1/2 (Çizelge 5.7 deney 25) ve (c) 1/4 (Çizelge 5.7 deney 26).....147
Şekil 5. 38	İşlenmemiş CFA, SAS prosesiyle işlenmiş CFA, CFA-PVP (1/1) fiziksel karışımı ve CFA-PVP (1/1) kompozit taneciklerine ait XRD kırınımaları.....148
Şekil 5. 39	İşlenmemiş hammaddeler, CFA-PVP (1/1) fiziksel karışımı ve CFA-PVP (1/1) kompozit taneciklerine ait DSC termogramları.....149
Şekil 5. 40	CO ₂ 'in polimerdeki çözünürlüğünün bir fonksiyonu olarak PMMA polimerine ait Tg değerleri: (●) Chiou vd., (□) Wissinger ve Paulaitis ve (–) model.....150
Şekil 5. 41	CO ₂ 'in PMMA-CO ₂ sistemindeki basıncının bir fonksiyonu olarak PMMA polimerine ait Tg değerleri: (–) model ve (o) Condo ve Johnston.....151
Şekil 5. 42	Yüksek basınçlarda polimer içeren sistemlere ait dört farklı faz davranışı.....152

Şekil 5. 43	PVP K90 - aseton ikili sistemi için 8 MPa basınçta retensiyon diyagramı.....	153
Şekil 5. 44	CO ₂ -PVP ikili sisteminin basıncının bir fonksiyonu olarak Tg davranışı: (a) PVP-K90 ve (b) PVP-K25.....	154

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 1. 1	Kimyasal endüstri sektörlerinde kişi başına atık oluşumu.....2
Çizelge 1. 2	Yurtdışı ilaç endüstrisinde tanecik tasarımı alanında çalışmalar yapan ortak SCF araştırma grupları ve alınan patentler.....6
Çizelge 1. 3	Yurtdışı ilaç piyasasında tanecik tasarımı alanında ticarileşmiş ürünler ve uygulamalar, uygulama amaçları ve yöntemleri.....7
Çizelge 2. 1	Gaz, sıvı ve süperkritik akışkanların termofiziksel özellikleri.....15
Çizelge 2. 2	SCF Uygulamaları19
Çizelge 3. 1	Ticari olarak ulaşılabilir katı dispersiyon örnekleri.....27
Çizelge 3. 2	İlaç-polimer mikrotaneciklerinin biyomedikal uygulamaları.....30
Çizelge 3. 3	İlaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanmasında gerekli polimer özellikleri.....33
Çizelge 3. 4	Kontrollü salım formülasyonlarında kullanılan polimerlerin sınıflandırılması ve seçim kodları.....34
Çizelge 3. 5	İlaçların salım profillerini ayarlamakta kullanılan çalışılmış polimer karışımları.....37
Çizelge 3. 6	SCF ortamında hazırlanan ilaç-CD komplekslerinde kullanılan ilaçlar.....44
Çizelge 3. 7	İlaç-polimer kompozit mikrotaneciklerinin hazırlanmasında kullanılan yöntemler.....46
Çizelge 3. 8	Süperkritik tanecik hazırlama prosesleri hakkında temel bilgiler.....50
Çizelge 3. 9	CO ₂ geri kazanımının PGSS tesisinin üretim maliyeti üzerine etkisi....64
Çizelge 3. 10	İlaç salım kinetiğinin modellenmesinde kullanılan eşitlikler.....67
Çizelge 5. 1	DELOS prosesiyle gerçekleştirilen deneyler.....87
Çizelge 5. 2	Kesikli SAS prosesiyle ilaç ve Eudragit polimerlerinin birlikte çöktürüldüğü deneyler.....92
Çizelge 5. 3	Kesikli SAS prosesiyle ilaç ve PVP polimerinin birlikte çöktürüldüğü deneyler.....100
Çizelge 5. 4	Kesikli SAS prosesiyle elde edilen 1/1, 2/1 ve 3/1 polimer /ilaç oranlarına sahip CFA-PVP kompozit taneciklerinin salım kinetiği modellenmesinden elde edilen korelasyon katsayısı değerleri.....120
Çizelge 5. 5	Kesikli SAS prosesiyle elde edilen CFA-PVP kompozit taneciklerinin salım kinetiği modellenmesinden elde edilen iki parametrelili modellere ait katsayılar.....124

Çizelge 5. 6	Kesikli SAS prosesiyle ilaç ve selülozik polimerler/selülozik polimer-PVP karışımlarının birlikte çöktürüldüğü deneyler.....	125
Çizelge 5. 7	Yarı-sürekli SAS prosesiyle CFA ve PVP polimerinin birlikte çöktürüldüğü deneyler.....	137

**SÜPERKRİTİK MİKRONİZASYON YÖNTEMLERİYLE KONTROLLÜ SALIMA
YÖNELİK İLAÇ-POLİMER KOMPOZİT MİKROTANECİKLERİNİN
HAZIRLANMASI**

İpar Nimet UZUN

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Salih DİNÇER

Günümüzde ilaç teknolojisi alanında yapılan çalışmalar geçmiş yıllarda olduğu gibi uzun zaman alan ve maliyetli çalışmalar sonucu ortaya çıkan yeni moleküller geliştirmekten çok hastanın yaşam kalitesini arttıran ve işlevselliği yüksek yeni formülasyonların geliştirilmesi doğrultusundadır. Kontrollü ilaç salım sistemleri alanında yapılan çalışmalar bu yönelimlerin bir sonucudur. Kontrollü ilaç salımı; ilacın dokulara salımını ve salım hızını kontrol ederek ilacın plazma düzeyinin etkili dozda kalmasını, ilaç dozunun azaltılmasını, dozlama aralığının uzatılmasını, ilacın yan ve zararlı etkilerinin bertaraf edilmesini ve hatta ilacın belirli bir bölgeye hedeflendirilmesini sağlar.

Kontrollü ilaç salım sistemleri, en basit tanımıyla ilacın taşıyıcı bir maddeye (genelde bir polimer) yüklenmesiyle elde edilmiş çoklu yapılardır. Kullanılan taşıyıcıya ve ilacın vücuttaki uygulanış yerine göre farklı şekillerde tasarlanan ve adlandırılan bu yapılardan biri de ilaç taşıyıcı katı tanecikli sistemler yani ilaç-polimer kompozit tanecikleridir. İlaç-polimer kompozit taneciklerinin tasarımında ilaç ve polimerin seçimi kadar hazırlama yönteminin belirlenmesi de elde edilen ürünün özelliklerini etkilemesi açısından önemli bir role sahiptir. İlaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanması için fiziksel, kimyasal ve fizikokimyasal olmak üzere üç ana grupta toplanan çok çeşitli geleneksel yöntemler bulunmaktadır. Geleneksel yöntemlerde ısı ve çözücü tüketiminin getirdiği çevresel yüklerin yanı sıra her yöntemin kendine özgü bir dezavantaja sahip olması istenen özelliklerde ve kalitede taneciklerin hazırlanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle ilaç-polimer kompozit taneciklerinin tasarımı alanındaki çalışmaların çoğu geleneksel yöntemlere alternatif oluşturabilecek yeni ve çevre dostu tanecik üretim proseslerinin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Yeşil teknoloji uygulamaları arasında yer alan ve son 20 yıldır ilaç tasarım süreçlerinde de

uygulanmakta olan süperkritik akışkan teknolojisi tanecik tasarım proseslerinin geliştirilmesinde geleneksel yöntemlerin barındırdığı dezavantajları ortadan kaldırarak alternatif ve ümit vaat edici bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır.

Bu tez çalışmasında, süperkritik akışkan teknolojisiyle kontrollü ilaç salımına yönelik ilaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanması araştırılmış, bu araştırma sürecindeki gözlemler ve elde edilen veriler sunulmuş ve değerlendirilmiştir. Bu bağlamda; bu tez metninin başlangıç bölümlerinde (Bölüm 1-3) süperkritik akışkanlar ve uygulama alanları, kontrollü ilaç salım, ilaç-polimer kompozit tanecikleri, tanecik hazırlamada kullanılan geleneksel yöntemler ve süperkritik akışkan yöntemleri hakkında genel bilgiler derlenmiştir. Daha sonraki bölümlerde (Bölüm 4-6) ise kullanılan yöntemler ayrıntılı olarak açıklanmış, elde edilen deneysel sonuçlar değerlendirilmiş ve tartışılmıştır.

İlaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanması için Sefuroksim Aksetil (CFA, antibiyotik) ve Paroksetin HCl (PA, antidepresan) adlı iki ilaç hammaddesi, taşıyıcı madde olarak da Eudragit® ticari adlı polimetilmetakrilat türevi kopolimerler, polivinpirolidon (PVP), çeşitli selülozik polimerler ve β -siklodekstrin (β -CD) seçilmiştir. Deneylerde, süperkritik akışkanın karışıt çözücü (Supercritical Antisolvent-SAS prosesi) ve çözünen (Depressurization of an Liquid Organic Solution-DELOS prosesi) olarak işlev gösterdiği iki farklı süperkritik tanecik hazırlama prosesi kullanılmış ve bu proseslerin karşılaştırması yapılmıştır. Kesikli SAS prosesinde, ilaç hammaddesinin ve polimerin organik bir çözücüde çözülmesiyle hazırlanan çözeltinin süperkritik CO₂ (scCO₂) ortamına, DELOS prosesinde ise scCO₂ ortamından atmosferik ortama püskürtülüp çöktürülmesiyle ilaç-polimer kompozit tanecikleri hazırlanmıştır. Yapılan ön denemeler sonucunda ilaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanmasında kesikli SAS prosenin daha elverişli bir yöntem olduğuna karar verilmiş ve deneyler çoğunlukla bu proses kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Kesikli SAS prosesinde ilk olarak ilaç hammaddeleri ve Eudragit® polimerleri kullanılarak deneylere başlanmış fakat bu polimerlerle elde edilen ürünlerin karakterizasyonu zorlaştıran özelliklerde olması nedeniyle tatmin edici sonuçlar veren polivinpirolidon polimeriyle deneylere devam edilmiştir. Ayrıca, PA ile yapılan deneylerin de tatmin edici sonuç vermemesi dolayısıyla ayrıntılı deneylerde CFA ilacı kullanılmıştır. CFA ve PVP birlikte kesikli SAS prosesiyle çöktürüldüğünde amorf bir yapıya, küresel morfolojiye, küçük ortalama tanecik boyutuna (en küçük: 1.88 μ m, en büyük: 3.97 μ m) ve dar tanecik boyutu dağılımına (en dar: 0.82-9.7 μ m, en geniş: 0.91-46.64 μ m) sahip tanecikler elde edilmiştir. CFA-PVP kompozit taneciklerinin özellikleri; taramalı elektron mikroskobu, geçirimli elektron mikroskobu, tanecik boyutu analizleri, kristalografik, ısı ve yapı analizleriyle detaylı olarak incelenmiş ve bu özelliklerin çözelti derişimi, basınç, sıcaklık, polimer/ilaç oranı ve çözelti akış hızı gibi proses parametreleriyle olan ilişkisi irdelenmiştir. Ortalama tanecik boyutunun basınç dışındaki proses koşullarından çok etkilenmediği fakat tanecik boyutu dağılımının basınç, sıcaklık, çözelti akış hızı ve derişimden etkilendiği görülmüştür. Tanecik morfolojisinin ise en çok sıcaklık ve polimer/ilaç oranından etkilendiği gözlenmiştir. Farklı polimer/ilaç oranına sahip CFA-PVP kompozit tanecikleri için ilaç yüklemesi ve salımı analizleri gerçekleştirilmiştir. 1/1 polimer ilaç oranına sahip CFA-PVP kompozit taneciklerinden ilacın, serbest haline göre, 10 kat daha yavaş salındığı görülmüştür. Polimer/ilaç oranı arttıkça ilaç salım hızının da arttığı 1/1 oranının kontrollü salıma

yönelik CFA-PVP kompozit taneciklerinin hazırlanması için en uygun oran olduğu saptanmıştır. İlaç salım mekanizmasını tespit etmek amacıyla tek ve iki parametrelili çeşitli ampirik eşitliklerle ilaç salım kinetiği modellenmiştir. İki parametrelili eşitliklerin tek parametrelili eşitliklere göre CFA-PVP kompozit taneciklerinden CFA'nın salım kinetiğini daha iyi modellediği ve iki parametrelili Peppas-Sahlin eşitliğinin salım davranışını en başarılı şekilde belirlediği görülmüştür. Tek parametreliler arasında en iyi sonuçlar ise Langenbucher eşitliğiyle elde edilmiştir. İki parametrelili eşitliklerin katsayılarının hesaplanmasıyla elde edilen veriler doğrultusunda matriksten ilaç difüzyonunun CFA salımını kontrol eden baskın mekanizma olduğu belirlenmiştir.

Tüm bunlara ek olarak polimer/polimer karışımı tipinin tanecik boyutu ve morfolojisi üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla β -CD, bazı selulozik polimerler ve bu maddelerin PVP ile oluşturduğu karışımlarla da kesikli SAS deney düzeneğinde deneyler gerçekleştirilmiştir. Selulozik polimerler ve β -CD kullanılarak gerçekleştirilen deneylerde PVP ile karşılaştırıldığında topaklanmış yapıda ve daha büyük boyutta tanecikler oluşmuştur. Selulozik polimerler kullanıldığında, PVP ve β -CD kullanılarak elde edilen taneciklerle karşılaştırıldığında daha büyük ortalama tanecik boyutuna ve boyut dağılımına sahip tanecikler elde edilmiştir. Selulozik polimer-PVP karışımlarının kullanımı, selulozik polimerlerin tek başına kullanımına göre, ortalama tanecik boyutunu ve boyut dağılımını azaltmıştır. Fakat β -CD-PVP karışımları için tam tersi bir durum gözlenmiştir. PVP polimerinin β -CD ile karıştırılması, topaklanmayı azaltarak tanecik morfolojisini değiştirirken HPMC, HPC ve EC polimerleri için çok büyük bir değişim gözlenmemiştir.

Bunun yanı sıra, CFA ve PVP kullanılarak İtalya'da Trieste Üniversitesi'nde bulunan yarı-sürekli SAS prosesi deney düzeneğinde de deneyler gerçekleştirilmiş, iki prosenin çalışma tipleri karşılaştırılmış ve proses çalışma tipinin tanecik özellikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Yarı-sürekli proseste metanol (MeOH) ile çalışıldığında kesikli proseste olduğu gibi toz ürün elde edilememiştir. Proses çalışma tipinin değişmesiyle değişen taşınım özelliklerinin scCO_2 'in polimer üzerindeki plastikleştirme etkisini arttırdığı görülmüştür. Diklorometan (DCM) kullanılarak toz ürün elde etmek mümkün olmuş ve kesikli prostekine benzer şekilde amorf yapı ve küresel morfolojiye sahip tanecikler elde edilmiştir. İmkanlar el vermediğinden tanecik boyutu analizleri gerçekleştirilememiş fakat onun yerine SEM görüntüleri incelenerek yapılan çıkarımların ışığında proses parametreleri ve tanecik boyutu arasında arasındaki ilişki aydınlatılmaya çalışılmıştır. Tanecik morfolojisinin en çok sıcaklıktan ve çözelti akış hızından etkilendiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Sefuroksim Aksetil, polivinilpirolidon, süperkritik akışkan teknolojisi, kesikli süperkritik karışıt çözücü prosesi, yarı-sürekli süperkritik karışıt çözücü prosesi, birlikte çöktürme, kompozit tanecik, kontrollü ilaç salımı

ABSTRACT

PREPARATION OF DRUG-POLYMER COMPOSITE PARTICLES FOR CONTROLLED DRUG RELEASE BY SUPERCRITICAL MICRONIZATION METHODS

İpar Nimet UZUN

Department of Chemical Engineering
PhD. Thesis

Advisor: Prof. Dr. Salih DİNÇER

Today pharmaceutical research studies have focused on design and development of functional drug formulations which enhance patient's life quality more than the design of new drug molecules synthesized as a result of long and laborious studies. Works in the field of controlled drug release has been directed by these new trends in pharmaceutical research. Controlled drug release attains effective plasma level of a drug, minimizes administrated drug dosage, extends intervals of administration, eliminates harmful side effects of a drug, and even provides targeting of a drug to a specific site in human body by controlling the drug release and release rate in biological environments.

Controlled drug delivery systems can be regarded as multiparticulate structures which are obtained by loading of a drug in a carrier material (generally a polymer). Drug loaded solid particles or drug-polymer composite particles are typical forms of multiparticulate systems which can be designed in different forms and defined in different ways depending on the type of the carrier material and administration way. Selection of the preparation method plays a critical role as well as selection of drug and polymer while designing drug-polymer composite particles in terms of its effects on the properties of obtained particles. There are several traditional preparation methods which can be classified into three main groups such as physical, chemical, and physicochemical methods. But each method has unique disadvantages which make the preparation of particles having desired properties and quality difficult. Therefore, most of the research studies in the design of drug-polymer composite particles have concentrated on the design of novel and environmentally friendly particle formation

processes which can be alternative to traditional methods. Supercritical fluid technology, which is involved in green chemistry applications, has been applied in drug design processes in the past two decades, and has emerged as an alternative and promising method in particle design eliminating the drawbacks stemming from traditional processes.

In this thesis, a research on the preparation of drug-polymer composite particles for controlled drug release by supercritical fluid technology is presented. The observations and obtained data during this research period are presented and interpreted. In sections 1-3 general information about supercritical fluids and their applications, controlled drug delivery, drug-polymer composite particles, traditional and supercritical particle formation methods are compiled; and in sections 4-6 experimental methods used are explained in detail, and experimental results are evaluated and discussed.

For the preparation of drug-polymer composite particles two drugs called Cefuroxime Axetil (CFA, antibiotic) and Paroxetine HCl (PA, antidepressant); and as carrier materials Eudragit® copolymers, which are derivatives of polymethylmethacrylates, polyvinylpyrrolidone (PVP), various cellulosic polymers and beta-cyclodextrin (β -CD) were chosen. In the experiments two different supercritical particle formation processes based on the function of supercritical CO₂ (scCO₂) both as an antisolvent (Supercritical Antisolvent-SAS process) and solute (Depressurization of an Liquid Organic Solution-DELOS process) were used and compared with each other. In batch SAS process, drug-polymer solution was prepared by dissolving drug and polymer in an organic solvent, sprayed through a nozzle into scCO₂ medium, and then precipitated in order to form drug-polymer composite particles. In DELOS process, drug-polymer composite particles were precipitated by spraying organic solution through a nozzle from high pressure scCO₂ medium to atmospheric conditions. At the end of the preliminary experiments it was observed that batch SAS process was a more convenient method than DELOS process; thus most of the experiments were performed by batch SAS process.

Firstly, experiments were performed using drugs and Eudragit® copolymers by batch SAS setup. As the characterization of the samples obtained with these copolymers were very difficult, experiments were carried out using PVP, which yielded more satisfactory results. Additionally, since the experiments using PA were observed to be unsatisfactory the detailed experiments and analyses were performed using only CFA as the drug material. When CFA and PVP were coprecipitated by batch SAS process, amorphous spherical particles with small mean diameters (smallest: 1.88 μ m, largest: 3.97 μ m) and narrow size distributions (narrowest: 0.82-9.7 μ m, widest: 0.91-46.64 μ m) were obtained. Properties of CFA-PVP composite particles were characterized by SEM images, particle size, crystallographic, thermal and structural analyses. The correlations between particle properties and process parameters such as solution concentration, pressure, temperature, polymer/drug ratio and solution injection rate were investigated. Drug loading and release tests were performed for CFA-PVP composite particles having different polymer/drug ratios. It was observed that drug was released from CFA-PVP composite particles with 1/1 ratio 10 times slower than its pure form. It was determined that as the polymer/drug ratio increased release rate also increased and 1/1 ratio was the most appropriate one for the preparation of drug-

polymer composite particles for controlled drug release. Release kinetics was modeled using various single- and two-parameter empirical equations in order to determine the drug release mechanism. It was observed that two-parameter equations modeled release kinetics of CFA from CFA-PVP composite particles better than single-parameter ones and two-parameter Peppas-Sahlin equation was the most successful one to define the release behavior. Best results were obtained with Langenbucher equation among the single-parameter equations. Data obtained from calculation of the coefficients of two-parameter equations were used to determine the release mechanism. Thus, it can be stated that drug diffusion from matrix is the dominant mechanism which controls the CFA release.

Moreover, experiments were performed by batch SAS setup using β -CD, various cellulosic polymers and their blends with PVP in order to observe the effects of polymer/polymer blend type on particle size and morphology. When cellulosic polymers and β -CD were used agglomerated and larger particles were formed compared to PVP. Particles with larger sizes and broader size distributions were obtained when cellulosic polymers were used compared to the use of PVP and β -CD. Use of cellulosic polymer-PVP blends resulted in the reduction of particle size and size distribution compared to the use of cellulosic polymers alone while blending β -CD with PVP affected particle size properties adversely. Blending β -CD with PVP changed the particle morphology reducing the agglomeration while a significant change was not observed for cellulosic polymers.

Besides, experiments were also performed using CFA and PVP in the semi-continuous SAS setup in Trieste University, Italy. Thus batch and semi-continuous process modes could be compared, and the effect of process mode on particle properties was evaluated. In contrast to batch mode, powdery product was not obtained with methanol (MeOH) in semi-continuous mode. It was observed that plasticization effect of scCO_2 increased due to changing transport properties caused by the change of the process mode. The use of dichloromethane (DCM) resulted in powdery product and amorphous spherical particles similar to the ones obtained in batch mode. Particle size analyses could not be performed due to the lack of instrumental facilities. Instead, observations derived from SEM images were used for the qualitative establishment of the relation between particle size and process parameters. Finally, it was observed that particle morphology was affected most by the temperature and solution flow rate.

Key words: Cefuroxime Axetil, polyvinylpyrrolidone, supercritical fluid technology, batch supercritical antisolvent process, semi-continuous supercritical antisolvent process, coprecipitation, composite particle, controlled drug release

YILDIZ TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Günümüzde bilim adamlarının ve mühendislerin karşılaştıkları en önemli sorun; çevresel ve ekonomik açıdan sürdürülebilir proseslerin tasarımı, geliştirilmesi ve uygulanmasıdır. Çevresel sorumluluğun öneminin artmasıyla kullanılan organik çözücüler, tuzlar ve tehlikeli organik veya inorganik yan ürünler gibi zararlı atıkların ortadan kaldırıldığı veya önemli ölçüde azaltıldığı reaksiyonlara ve proseslere büyük ölçüde ihtiyaç duyulmuştur. Bu da ısı kontrol, karışma, ayırma ve saflaştırma işlemlerinde enerji açısından daha verimli prosesler geliştirilirken aynı zamanda daha yeşil proseslerin de tasarımı esas kılınmıştır. Yeşil kimya (green chemistry); kimyasalların tasarımı, üretimi, kullanımı ve uzaklaştırılması gibi kimyasal süreçler sırasında zararlı maddelerin kullanılmaması ve/veya üretilmemesi anlamına gelmektedir. Yeşil kimya, kimyasal sentez ve işlemlerin ürünün tüm yaşam döngüsü boyunca göz önünde bulundurulmuş çevresel sorumluluk prensipleriyle birleştirildiği yeni bir düşünce tarzını temsil etmektedir. Yeşil kimya yaklaşımları; tehlikeleri, çevresel etkileri, atıkları ve enerji tüketimini ortadan kaldırmaya veya önemli ölçüde azaltmaya yönelik çabalardır. Yeşil kimyanın anahtar bakış açısı kirliliğin önlenmesidir. Kirliliğin önlenmesiyle gelecekte maliyetli olabilecek çevresel iyileştirmeye duyulacak ihtiyacın da ortadan kalkacağı düşünülmekte ve bu yaklaşım çevre konusundaki yasal düzenlemelerin daha zorlayıcı hale gelmesiyle giderek artan bir önem kazanmaktadır [1]. 1987’de yayımlanan ve kloroflorokarbonların; 1997’de yayımlanan ve bazı sera gazlarının (CO₂, metan, nitrik oksit, sülfür hekzaflorit, hidroflorokarbonlar ve

perflorokarbonlar) kullanımına kısıtlama getiren Montreal ve Kyoto protokolleri bu yasal düzenlemelerin başında gelmektedir [2, 3].

Çözücü tüketimi, atık oluşumuyla meydana gelen çevresel ve ekonomik yüke neden olan faktörlerin başında gelmektedir. Çizelge 1.1’de çeşitli kimyasal sektörlerdeki üretim süreçleri sırasında oluşan atık miktarları karşılaştırılmıştır (çizelgenin son sütununda verilen oran çevresel yük indeksi veya E-faktörü olarak adlandırılır). Yağ rafinasyonu ve petrokimyasal endüstrilerinde yüksek üretim ölçeklerinden dolayı çok miktarda atık oluşumu gerçekleşse de bu sektörler için E-faktörü en düşük seviyededir. Tam tersi şekilde, üretim ölçekleri bu sektörlerden oldukça düşük olan ilaç ve özel kimyasal endüstrileri için ise E-faktörü 25’den 100’e kadar değişebilmekte hatta daha fazla bile olabilmektedir. Bu fazla atık oluşumu da genelde çözücülerden kaynaklanmaktadır [4].

Çizelge 1.1 Kimyasal endüstri sektörlerinde kişi başına atık oluşumu [4]

Endüstri sektörü	Ürün (ton / yıl)	Kg yan ürün / kg ürün
Yağ rafinerinasyonu	10^6 - 10^8	0.1
Yığın kimyasallar	10^4 - 10^6	< 15
Hassas kimyasallar	10^2 - 10^4	1-50
İlaçlar	10^1 - 10^3	25-100 +

Geleneksel çözücüler, uygun şekilde işlenmesi ve arıtılması gereken zararlı sıvı atıklar oluşturmalarının yanı sıra buharlaşarak atmosfere salınırlar. Dünyada endüstriyel prosesler sonucu yılda 20 milyon ton uçucu organik karbon salımı gerçekleşmektedir. Bu salımın üçte ikisi çözücülerden kaynaklanmakta ve üçte biri ise sadece Amerika Birleşik Devletler’inde oluşmaktadır. Atmosfere çözücü salımı, solunan havanın kalitesini değiştirmekte ve hastalıklara yol açmaktadır. Bu nedenle çoğu kimyasal kuruluş misyonlarının bir parçası olarak çevresel sorumluluğu da benimsemişlerdir. Çevresel ve mali yüklerin azaltılması için başlıca hedef ise çözücü kullanımının azaltılması ve tehlikesiz alternatif çözücülerin kullanımınıdır [4].

Anastas yeşil kimyadaki gelişmeleri dört genel alanla sınıflandırmıştır: alternatif hammaddeler, alternatif yardımcı maddeler, alternatif reaksiyon koşulları ve alternatif ürünler [1]. Son 20 yıldır birçok araştırma grubu alternatif kimyasal reaksiyon ortamı

bulma konusunda aktif çalışmalar yapmaktadır. Süperkritik karbondioksit (supercritical carbondioxide-scCO₂), süperkritik su (supercritical water-SCW), CO₂ ile genleşmiş sıvılar (CO₂-expanded liquids-CXL) ve iyonik sıvılar (ionic liquids-IL) başta olmak üzere özellikleri ayarlanabilen çözücüler tehlikesiz bir kimyasal ortam olarak büyük ilgi çekmektedirler. Özellikle, scCO₂ ve SCW gibi akışkanlar çevreye zarar vermediklerinden kimya ve reaksiyon mühendisliği uygulamaları açısından yeşil çözümler sunarlar [1, 2, 4, 5].

Süperkritik akışkanlar (Supercritical Fluids-SCF), yüzyıldan fazla süredir araştırılmakta olmasına rağmen kimyasal sentez ve malzeme işleme alanlarındaki gelişimi ve uygulanması yavaş gerçekleşmiştir [1, 2]. İlk olarak 1869'da Thomas Andrews "kritik nokta" tanımını ortaya atmıştır ve bu tanım kritik hali açıklayarak SCF teknolojisinin doğmasına öncülük etmiştir. 1879'da Hannay ve Hogarth SCFların çözünürlük davranışı üzerine çalışmalar yapmışlar ve etanolün (EtOH) kritik sıcaklığının üstünde çeşitli inorganik tuzların çözünürlüğünün basınçla değişimini gözlemlemişlerdir [4, 6-8]. 1940 ve 50'li yıllarda Diepen vd.'nin çalışmalarıyla bu konuya olan ilgi tekrar canlanmıştır. 1951 yılında CO₂'in ham petrolün viskozitesini azaltıcı bir ajan olarak kullanılması üzerine araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. 1955'te Todd ve Elgin; aromatikler, aldehidler, kısa ve uzun zincirli alkoller ve parafinlerin süperkritik etilendeki faz davranışını incelemişler ve elde ettikleri verileri kullanarak yeni ayırma prosesleri tasarlamışlardır [3,4]. SCF uygulamaları, 1960 ve 70'lerdeki ekstraksiyon teknikleri alanındaki araştırmalarla gerçek anlamda ilgi çekmeye başlamıştır [9, 10]. Özellikle 1970'lerde enerji maliyetleri konusunda ortaya çıkan kaygılar ve SCF teknolojisinin distilasyon ve ekstraksiyona alternatif olabilen, enerji ve maliyet tasarrufu sağlayabilen bir potansiyele sahip oluşu bu alandaki çalışmalara hız kazandırmıştır [7]. Bu araştırmalar genelde gıda endüstrisi alanında gerçekleştirilmiş olup scCO₂ ekstraksiyonu ile çeşitli bitkilerden esansiyel yağların ve aromaların elde edilmesi ve; çay ve kahveden kafeinin uzaklaştırılması gibi uygulamalar üzerine yoğunlaşmıştır. İlk patentler, kahveden kafein ve petrolden asfalt ekstraksiyonu üzerine yapılan çalışmalarla alınmıştır [7, 9-11]. Kahveden kafeinin uzaklaştırılması büyük bir üretim ölçeğinde ilk defa 1978 yılında Almanya'da gerçekleştirilmiştir. Bu uygulamada, scCO₂ kullanımıyla maliyet açısından rekabet gücü yüksek ve çevresel açıdan üstün özelliklere

sahip bir proses tasarlanabileceği görülmüştür. SCF prosesinin geliştirilmesinin başlıca avantajı geleneksel proste kafein gidermek için kullanılan (özellikle diklorometan gibi) çözücülerin ürünlerde bıraktığı çözücü kalıntılarının ortadan kaldırılması olmuştur. Bu avantajlarının yanı sıra, bu prosesin 60000 kton/yıl kapasiteye sahip olması SCF proseslerinin büyük ölçekli üretim potansiyeline sahip olduğunu da kanıtlamıştır. Gıda ürünlerindeki çözücü kalıntısı üzerindeki artan yasal düzenlemeler bu konuda zorlayıcı bir etki yaratmıştır. SCF ekstraksiyonunun, standart ekstraksiyon uygulamalarına kıyasla, çözücü kalıntısını ortadan kaldırmasının yanı sıra aroma özelliklerini iyileştirmesiyle ürün kalitesinde artış sağlama gibi bir avantajı da bulunmaktadır [7, 9, 10].

80'lerden sonra surfaktanların ve ilaçların saflaştırılması, tanecik tasarımı, polimerlerin fraksiyonlanması, kimyasal reaksiyonlar ve polimerizasyon gibi başka uygulamalarda da SCF kullanımı üzerine olan ilgi artmış ve son 20 yılda SCF teknolojisi çok hızlı bir şekilde gelişmiştir [7-10]. SCF teknolojisinin bu şekilde hızlı bir biçimde gelişmesinin başlıca nedenleri şunlardır:

- Enerji maliyetlerinin ve buna bağlı olarak enerji kullanan geleneksel ayırma proseslerinin maliyetlerinin artması,
- Hidrokarbonlar gibi çevreye zarar veren endüstriyel çözücülerin kullanımına birtakım yasal kısıtlamalar getirilmesi,
- Kirlilik kontrolü konusundaki yasal zorunlulukların alternatif atık arıtım tekniklerine ihtiyaç doğurması,
- Geleneksel proseslerle üretilen maddelerin performansının arttırılmasına yönelik taleplerin artması [6].

Bilim dünyası, 1990'lardan beri birçok alanda SCFların kullanılığı yeni tasarımların ve uygulamaların artışı ve gelişimi açısından gerçek bir patlamaya şahit olmuştur [1]. İlk başta üstün çözücü özellikleri nedeniyle ekstraksiyon ve ayırma proseslerinde kullanılan SCF teknolojisi, 80 ortalarından bu yana $scCO_2$ ortamında (özellikle ilaç hammaddeleri için) kristallendirme/çöktürme yoluyla tanecik hazırlama (tanecik boyutu küçültme, kompozit tanecik tasarımı gibi) alanlarında da yaygınlaşmıştır. SCF teknolojisiyle tanecik tasarımı hızlı gelişmeler kaydedilen ve büyük ilgi çeken bir alan

olarak ortaya çıkmıştır [7, 10-12]. İstenilen özelliklerde ilaç tozlarının tek kademeli ve ölçek büyütme elverişli SCF prosesleriyle hazırlanmasını cazip kılan en önemli nokta bu proseslerin mevcut tanecik hazırlama yöntemlerinin kısıtlarını ortadan kaldırmasıdır [7].

SCF uygulamalarında kullanım kolaylığına ve birçok avantaja sahip olmasından dolayı en çok $scCO_2$ tercih edilmektedir [4, 10, 11, 13-17]. Perrut [18] 2000 yılında $scCO_2$ 'in endüstriyel uygulamaları ve bu proseslerin ekonomisinin geliştirilmesi hakkında bir derleme çalışma yayınlamıştır. Beckman'ın [19] $scCO_2$ temelli proseslerin tasarımı ve ticarileştirilmesinde karşılaşılan zorluklar hakkında geniş bir bakış açısına sahip derleme çalışması ise 2004 yılında kaynaklara geçmiştir. Dünya çapında, endüstriyel ölçekte birçok $scCO_2$ temelli tesis bulunmaktadır (kahve çekirdeklerinden kafeinin uzaklaştırılması, şerbetçiotu ve aromaların ekstraksiyonu gibi). Kuru ve ince temizlik (elektronik devre temizliği gibi), boyama ve kaplama (Union Carbide prosesi), polimer işleme (DuPont floropolimer tesisi) ve hidrojenasyon gibi birçok $scCO_2$ temelli endüstriyel uygulamalar bunlara örnek gösterilebilir. Tüm bu örneklerin aksine, 20 yıllık araştırmalar ve ümit veren potansiyele sahip uygulamalar olmasına rağmen, yukarıda bahsedilen uygulamalara nazaran, kimyasal üretimi ve tanecik tasarımı alanında az sayıda bilinen ticarileşmiş örnek mevcuttur. Bu proseslerin ticarileşmesi konusundaki eksiklik sadece yüksek basınçlara çıkılmasının gerekliliği ve bundan kaynaklanan zorluklara bağlanamaz. Dolayısıyla, ticarileşmedeki ana engelin proses ve ekonomilerinin projelendirilebileceğinin ve tatmin edici performansa sahip pilot ölçekli tesislerin hayata geçirilebileceğinin kanıtlanması olduğu açıktır. Çünkü ticari ölçekteki teknolojilerin sürekli geliştirilmesi, yayılması ve bu sayede endüstrinin bu teknolojilere yatırım yapması için bu iki unsura ihtiyaç vardır. Herhangi bir prosesin geliştirilebilmesi için gerekli proses parametrelerine ait temel bilgiler ışığında gerçekçi simülasyonların ve ekonomik analizlerin yapılması gereklidir. Proses tasarımı ve optimizasyonu için özellikle; çözelti faz dengesi ve termodinamik özellikleri, kinetik, mekanik parametreler, akış dinamiği ve taşınım özellikleri (difüzyon, viskozite, arayüzey gerilimi gibi) hakkında güvenilir verilere ve bu verilerin doğru değerlendirilmesi için kimya ve mühendislik bilgisine sahip yetenekli ve uzman araştırmacılara ihtiyaç vardır. Mevcut kaynaklarda bu verilerin sağlanabileceği

kullanılabilir nitelikte temel bilgi ve/veya deneysel ve teorik araçlar hali hazırda mevcut değildir. Bu, özellikle, ticarileşme aktivitelerinin göreceli yavaş ve az sayıda olduğu kimyasal dönüşüm ve tanecik hazırlama prosesleri için geçerlidir [4].

Çizelge 1.2 Yurtdışı ilaç endüstrisinde tanecik tasarımı alanında çalışmalar yapan ortak SCF araştırma grupları ve alınan patentler [20]

İlaç / ilaç salımı firması	SCF araştırma grubu	Patent
Skye Pharma (öncesinde RTP Pharma)	Phasex Co.	US6177103, 2001
Skye Pharma (öncesinde RTP Pharma)	Teksaş Üniversitesi	WO 97/14407, 1997
Nektar (öncesinde Inhale)	Bradford Particle Design	US6440337, 2002
Bristol Myer Squibb	Bradford Particle Design	WO 01/15664, 2001
Glaxo Smithkline (öncesinde Glaxo)	Bradford Particle Design	WO 95/01324, 1995
Astra	Bradford Particle Design	WO 98/52544, 1998
Lavipharm	Separex	EP1244514, 2002
Ethypharm	Angers Üniversitesi/Mainelab	US6183783, 2001
Eurand	Vector Pharma	WO 99/25322, 1999
Crititech	Kansas Üniversitesi	US5833891, 1998
Alcon	Phasex Co.	US5803966, 1998
Thar	Auburn Üniversitesi	US0000681, 2002
Glaxo Smithkline (öncesinde Smithkline Beecham)	-	WO 00/37169, 2000
Hoffman-La Roche	-	US6299906, 2001
Pharmacia & Upjohn	-	US5707634, 1998
Schwarz Pharma	-	US5043280, 1991
Rohm & Hass	-	US6228897, 2001
Aphios	-	US5776486, 1998
BASF	-	US0000036, 2001

Geçtiğimiz 10 yıl boyunca Georgia Teknoloji Enstitüsü, Nottingham Üniversitesi, Aachen Üniversitesi, Kuzey Carolina Üniversitesi, Pittsburgh Üniversitesi ve Kansas Üniversitesi gibi birçok araştırma merkezinde bu alanda artan sayıda disiplinler arası ortak çalışmaya şahit olunmuştur. Birçok çalışma grubu SCF proseslerinin ekonomik ve çevresel yönlerinin nicel olarak değerlendirilmesine yardımcı olan temel ve teknik bilgilerinin değerlendirilmesi ve faydalı genel araçların geliştirilmesi konusunda önemli gelişmeler kaydetmektedirler [4]. Çizelge 1.2’de yurtdışı ilaç endüstrisinde tanecik tasarımı alanında çalışmalar yapan ortak (akademik-ticari) SCF araştırma grupları ve

alınan patentler; Çizelge 1.3'te ise uygulama amaçları ve yöntemleriyle beraber ticarileşmiş ürünler ve uygulamalar listelenmiştir.

Çizelge 1.3 Yurtdışı ilaç piyasasında tanecik tasarımı alanında ticarileşmiş ürünler ve uygulamalar, uygulama amaçları ve yöntemleri [21]

Amaç	Yöntem	Ticari Uygulama	Firma	Pazarlanan ürün
Mikronizasyon	Öğütme	NanoCrystal [®]	Elan	Rapamune [®] , Emend [®]
	Homojenizasyon	IDD TM	SkyePharma	Triglide TM
		Nanopure [®]	PharmaSol	Gelişim aşamasında
	SCF	Nanoedge	Baxter	Gelişim aşamasında
		SCF öğütme	DuPont	Gelişim aşamasında
		SFEE	Ferro Co.	Gelişim aşamasında
Kompozit tanecik	Modelleme	SAS-EM TM	Thar Tech.	Gelişim aşamasında
		BioAqueous SM	Dow	Gelişim aşamasında
	HMT	Meltrex TM	SOLIQS	Verapamil SR
	Püskürterek dondurma	Lipid base	Camurus AB	Elyzol [®]
		Microtrol [®]	Supernus Pharm.	Carbatrol [®]
		BioAqueous SM	Dow	Gelişim aşamasında
Sıvı veya benzeri formülasyon	Kompleksleşme	Expansion	Ferro Co.	Gelişim aşamasında
		Infuse-X [®]	LAvipharma	Gelişim aşamasında
	Yumuşak jelatin	Captisol [®]	Cydex	Geodon [®] , Vfend [®]
		RPScherersol [®]	Cardinal Health	Birçok OTC
	Sıvı emülsiyon	TOCOSOL TM	SONUS	Gelişim aşamasında
		SolEmuls [®]	PharmaSol	Gelişim aşamasında
	Emülsiyon	SMEDDS TM	Gattefosse	Gelişim aşamasında
	Misel	NanoCap TM	NanoCarrier	Gelişim aşamasında
	SCF	Nanosomes	Aphios Co.	Gelişim aşamasında

SFEE (Supercritical Fluid Extraction of Emulsions), SAS-EM (Supercritical Anti-solvent Enhanced Mass Transfer), HMT (Hot Melt Technology), OTC (Over the Counter) tezgahüstü anlamında reçetesiz satılan ilaçlar için kullanılan bir terimdir.

Örneklerde de görüldüğü gibi (Çizelge 1.3) ilaç taneciklerinin SCF teknolojisiyle tasarımı ölçek büyütme ve ticarileşmeye oldukça elverişlidir. Ülkemizde ilaç taneciklerinin SCF yöntemleriyle tasarımı konusunda araştırmalar yapan akademik çalışma grupları olmasına rağmen üniversite-sanayi ortaklığı içeren çalışma grupları bulunmamaktadır. Bu nedenle; bu tezde yapılan araştırma; ülkemiz ilaç endüstrisinde tanecik tasarımı

alanında yapılan AR-GE çalışmalarına yeni seçenekler ve farklı bakış açıları sunabilecek düzeyde bir çalışma olup bu yönüyle endüstri açısından yeni, teknik ve ekonomik olarak desteklenmeye ve geliştirilmeye açık ve potansiyel vaad eden bir çalışmadır.

1.2 Tezin Amacı

Bu tez çalışmasında kaynaklarda belirtildiği gibi pratik olarak uygulanabilirliği yüksek fakat teorisi ve mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamış yeşil kimya uygulamalarından biri olan süperkritik tanecik hazırlama prosesleri araştırılmış ve bu teknolojinin ilaç endüstrisindeki kullanım alanlarından biri olan kontrollü salıma yönelik ilaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanması hedeflenmiştir. Bu amaçla, biri antibiyotik ve diğeri antidepresan olan iki ilaç hammaddesinin çeşitli polimerlerle birlikte çeşitli organik çözücülerde çözülmesiyle elde edilen çözeltiler $scCO_2$ 'in karşıt çözücü (antisolvent-AS) ve çözünen olarak işlev gösterdiği iki farklı prosesle işlenerek ilaç-polimer kompozit tanecikleri hazırlanmıştır. Tanecikler hazırlandıktan sonra morfoloji, tanecik boyutu ve dağılımı, ilaç yüklemesi ve salımı gibi özellikler tayin edilmiştir. Bu özelliklerle proses parametreleri arasındaki ilişki araştırılarak proses mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmıştır.

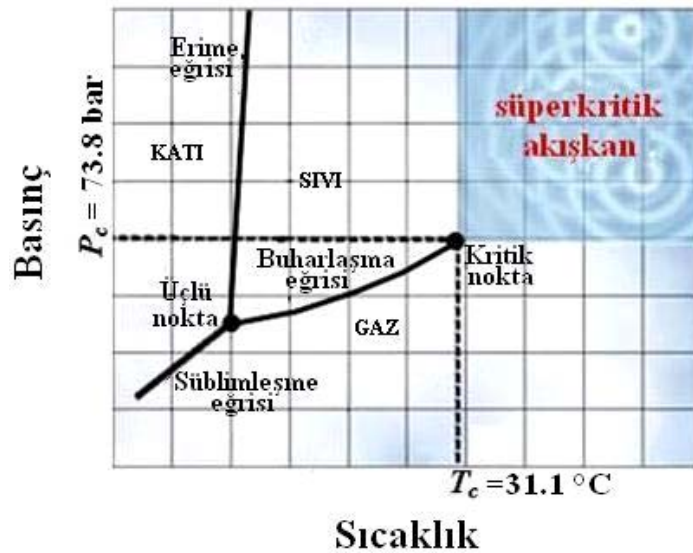
1.3 Hipotez

Bölüm 1.1'de de belirtildiği gibi günümüzde tüm endüstriyel prosesler sonucunda fazla enerji ve çözücü tüketiminden dolayı mali ve çevresel zararlar oluşturmaktadır. Bu zararlar gerekli önlemler alınmaz ve alternatif çözümler bulunmazsa, yaşadığımız dünyanın kaynaklarını tüketerek onu daha da yaşlandırmakla kalmayıp kendi mikro yaşıntımızın kalitesini de düşürerek tüm canlıların sağlığını tehdit eden boyutlara ulaşacaktır. Bu tehlikeyi ortadan kaldırma, önleme veya kontrol altına alma amacıyla ortaya çıkan yeşil kimya yaklaşımlarının odak noktalarından biri de çevreye zarar veren endüstriyel proseslerinin zararlı etkilerini azaltmak veya bu proseslere alternatif olabilecek yeni prosesler geliştirmektir. Bölüm 1.1'de de belirtildiği gibi ilaç endüstrisi üretim prosesleri ortaya çıkan atık oranları açısından çevreye en çok zarar veren prosesler arasında yer almaktadır. Bu tez çalışmasında, yeşil kimya uygulamalarından biri olan $scCO_2$ teknolojisinin ilaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanmasında

geleneksel tanecik hazırlama proseslerinin sahip olduğu dezavantajları ortadan kaldıran yeni ve alternatif bir yöntem olduğu, bu teknolojiyle geleneksel tanecik hazırlama yöntemleriyle aynı kalitede hatta daha üstün özelliklerde ürünler elde edilmesinin ve bu yeni teknolojinin ticarileşmesinin mümkün olduğu önerilmiş ve bu önerme yapılan deneysel araştırmalar ve/veya toplanan kaynak verileriyle desteklenmeye çalışılmıştır.

SÜPERKRİTİK AKIŞKANLAR VE UYGULAMA ALANLARI

Bir madde, kritik sıcaklığının (T_c) ve basıncının (P_c) üstünde bulunuyorsa “*süperkritik akışkan*” olarak adlandırılır. Üçlü noktada maddenin katı, sıvı ve gaz fazları denge halindedir (Şekil 2.1). Buharlaşma eğrisi boyunca ise sıvı ve gaz fazları dengede bulunmaktadır. Buharlaşma eğrisi, kritik nokta ile sona erer. Yani kritik nokta, sıvı ve buhar fazların dengede bulunabileceği maksimum sıcaklık ve basıncı ifade etmektedir [7, 9, 22-24]. Kritik noktanın altında iki faz mevcutken; kritik noktanın üstünde basınç arttıkça sıvı ve buhar fazları arasındaki ayırım (faz sınır tabakası) kaybolur ve homojen tek bir faz gözlenir [7, 9, 11, 16, 22-25].

Şekil 2. 1 Saf CO₂ faz diyagramı [26]

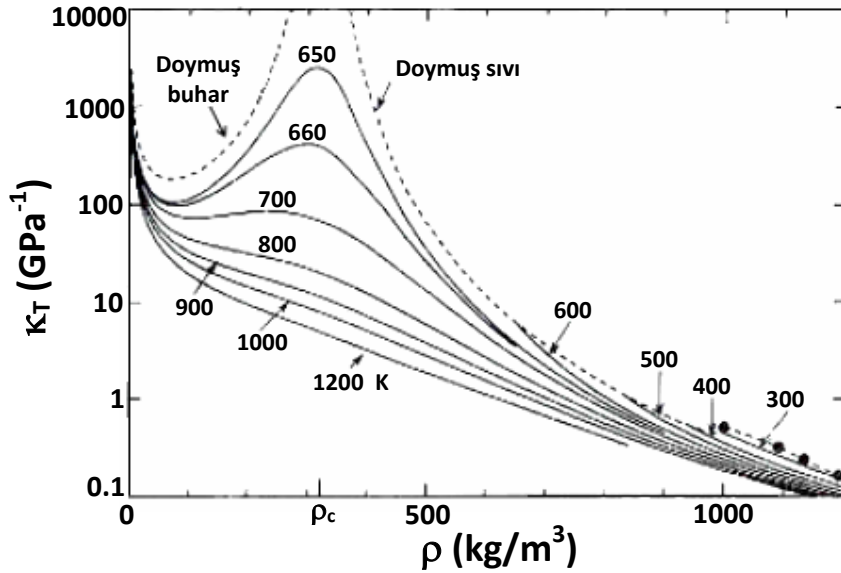
Yüksek basınçlarda bulunan her akışkan SCF değildir. Akışkanların kritik noktası civarındaki değerlere ya da kritik sıcaklığının değil sadece kritik basıncının üstündeki değerlere sıkıştırılarak kullanıldığı çalışmalar da kaynaklarda yer etmiştir. Bu bölgelerde de kritik üstü bölgede olduğu gibi sıkıştırılabilirlik ve yoğunluk çok yüksek olduğundan kaynaklarda SCF ile aynı anlama gelmemekle birlikte, onunla birlikte anılan ve yüksek basınçlı akışkanları tanımlamak için kullanılan “sıkıştırılmış gaz” (compressed gas), “yoğun gaz” (dense gas) veya “yoğun akışkan” (dense fluid) gibi terimler de kullanılmaktadır [7, 9, 11, 22, 27, 28].

Saf bir maddenin kritik noktası matematiksel olarak aşağıdaki şekilde ifade edilir:

$$\frac{\partial P}{\partial V}=0 \quad \text{ve} \quad \frac{\partial^2 P}{\partial V^2}=0 \quad (T = T_c, P = P_c) \quad (2.1)$$

İzotermal sıkıştırılabilirlik (κ_T) terimini tanımlamak (1.1) eşitliğinin anlaşılmasını kolaylaştırır:

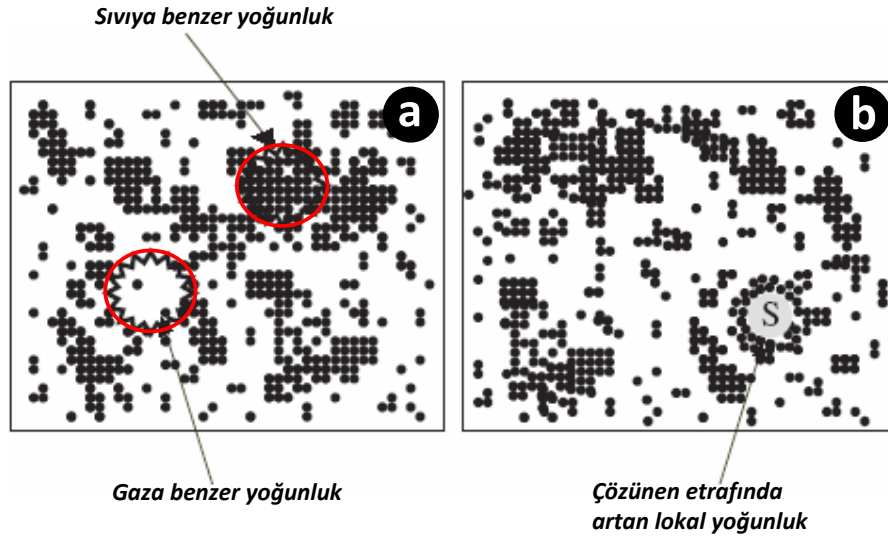
$$\kappa_T = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial \rho}{\partial P} \right)_T = - \frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial P} \right)_T \quad (2.2)$$



Şekil 2. 2 İzotermal sıkıştırılabilirliğin farklı sıcaklıklarda yoğunlukla değişimi [22]

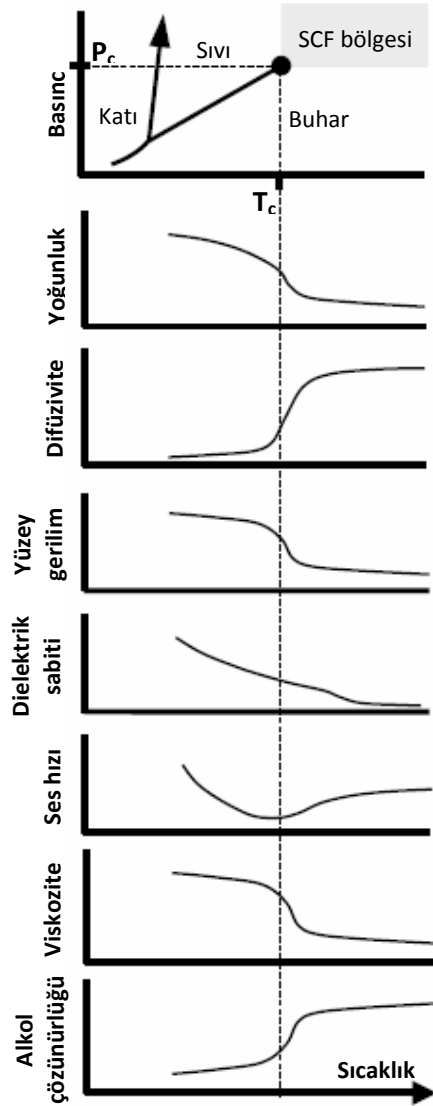
Şekil 2.2’de de görüldüğü gibi kritik noktaya yaklaştıkça izotermal sıkıştırılabilirlik sonsuza yakınsar ve kritik noktada sonsuz olur. (2.2) eşitliğinin sağ tarafındaki $\left(\frac{\partial V}{\partial P}\right)_T$ terimi (2.1) eşitliğinin tersidir. Dolayısıyla bu terimin sonsuz olması (1.1) eşitliğinin sıfır olması anlamına gelir [22, 25].

SCFların yüksek sıkıştırılabilirlik konusundaki makroskobik davranışı mekanik ve ısı kararsızlıklarıyla açıklanabilir. Bu kararsızlık da kritik noktada izotermal sıkıştırılabilirliğin yukarıda bahsedildiği gibi sonsuza yakınsama davranışından kaynaklanır. Mikroskobik bir bakış açısıyla olaya yaklaşmak gerekirse, yüksek sıkıştırılabilirlik davranışı, lokal yoğunluğun düzensiz değişimi ve lokal dalgalanmasıyla açıklanabilir. SCFların yoğunluk açısından sahip oldukları bu lokal düzen, içerisinde hem gaza hem sıvıya benzer yoğunluğa sahip farklı bölgelerin bulunması anlamına gelmektedir (Şekil 2.3). Bu lokal düzen dinamiktir ve yaklaşık 100 ps kadar bir zamanda değişmektedir. Yoğunluğun bu şekilde lokal dalgalanmalar göstermesi de sıkıştırılabilirliğin artmasına neden olur [23, 25].



Şekil 2. 3 (a) Saf SCF ve (b) süperkritik bir çözeltide çözücü ve çözünen için moleküler dağılım simülasyonunun şematik gösterimi [25]

SCFların yoğunluk ve diğer başka özelliklerinin sıcaklıkla değişimi Şekil 2.4’te görülmektedir.

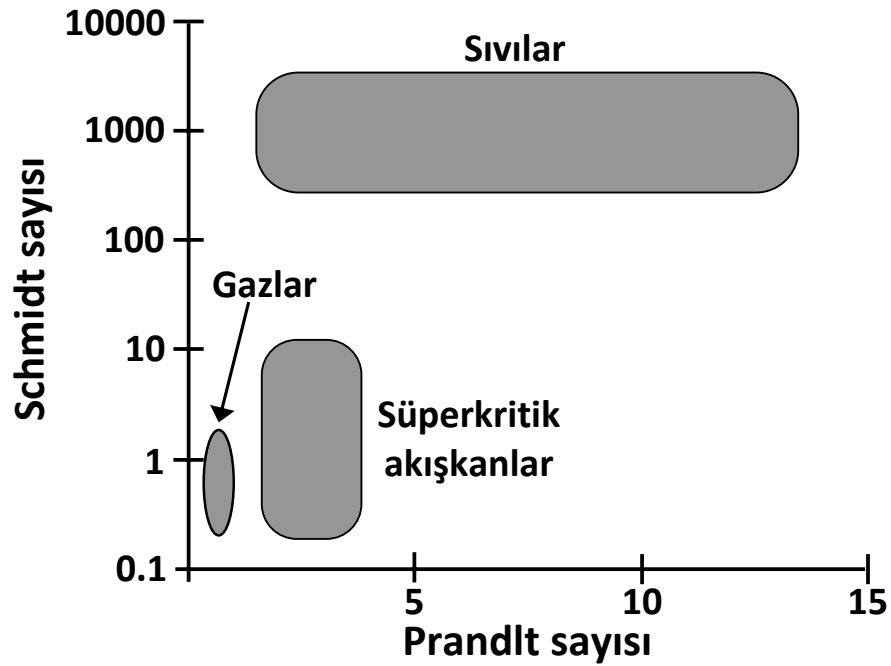


Şekil 2. 4 Faz diyagramı ve yüksek basınçlı bir gazın sıcaklık artışıyla fiziksel özelliklerinin değişimi (değerler $P_r = 1.1$ için hesaplanmıştır)[27]

2.1 Süperkritik Akışkanların Özellikleri

SCF, bir önceki bölümde de bahsedildiği kritik noktanın üzerindeki tek fazlı bölgeyi temsil eder. SCF'nin bu özelliği, özellikle mikrogözenekli yapıların işlenmesi ve kurutulması gibi bazı prosesler açısından iki fazın bir arada bulunmasının getirdiği dezavantajları ortadan kaldırır. Enerji ve kütle aktarımı, tüm toz işleme prosesleri (kristalizasyon ekipmanının soğutulması veya çözücü buharlaştırılması gibi) açısından büyük önem arz etmektedir. Dolayısıyla; sıvı, gaz ve SCF'lerin kütle ve enerji aktarımıyla ilgili özelliklerini karşılaştırmakta fayda vardır. Çeşitli ortamlarda ısı ve kütle aktarımı,

içerisinde Reynold (Re) numarası (akış etkisi), Prandlt (Pr) sayısı (ısı aktarımı için) ve Schmidt (Sc) sayısı (kütle aktarımı için) gibi akışkanın içsel özelliklerini birleştiren boyutsuz sayıları içeren çeşitli katsayılarla ifade edilir. Şekil 2.5'te bu amaçla koordinat olarak Pr ve Sc sayıları kullanılmıştır. Görüldüğü gibi SCFlar ısı ve kütle aktarımını gazlardan daha iyi gerçekleştirirler. Sıvılarla karşılaştırıldığında ise kütle aktarım performanslarının daha düşük, ısı aktarım performanslarının ise kıyaslanabilir bir seviyede olduğu görülmektedir [11].



Şekil 2. 5 Akışkanların taşıyım özellikleri [11]

SCF, hem gazların hem de sıvıların sahip olduğu fiziksel ve kimyasal özellikleri sergileyen ender özelliklere sahip bir akışkandır. Gazlara benzer viskoziteye, sıvılara benzer yoğunluğa ve gaz ve sıvılar arasında yer alan difüzyon katsayısına sahiptirler (Çizelge 2.1) [9, 11, 23, 24].

Kritik noktada yoğunluk, basınç ve sıcaklıktaki değişimlere karşı oldukça hassastır. SCFın yüksek sıkıştırılabilirliğe sahip olması yoğunluğunun basınçtaki küçük değişimlerle ayarlanabilmesi anlamına gelir. Çözme gücü doğrudan yoğunlukla ilgili olduğu için basıncın değiştirilmesiyle çözme gücü de ayarlanabilir. SCFın basınçla ayarlanabilir çözme gücü; ekstraksiyon, saflaştırma, rekristalizasyon gibi geleneksel proseslerin ve

geleneksel proseslerle mümkün olmayan, farklı ürünlerin üretildiği yeni proseslerin geliştirilmesine olanak sağlayan en önemli özelliklerinden biridir. Sıvıya benzer çözme gücü SCFların hekzan (Hx), MeOH, DCM ve kloroform gibi organik çözücülerin yerine kullanılmasını sağlar [9, 11].

Çizelge 2.1 Gaz, sıvı ve süperkritik akışkanların termofiziksel özellikleri [11, 21, 29, 30]

Akışkan hali	Yoğunluk (kg/m ³)	Viskozite (Pa.s)	Sıkıştırılabilirlik (MPa ⁻¹)	Isıl difüzivite (m ² /s)	Kütle difüzivitesi (m ² /s)
Gaz P=1 bar T=15-30°C	(0.5-2)×10 ⁻³	(1-4)×10 ⁻⁵	1-10	5×10 ⁻⁴	(1-3)×10 ⁻⁵
SCF T=T _c , P=P _c	0.2-0.5	(1-3)×10 ⁻⁵	→ ∞	→ 0	7×10 ⁻⁸
T=T _c , P=4P _c	0.4-1	(3-9)×10 ⁻⁵	0.1-10	(1-2)×10 ⁻⁶	1×10 ⁻⁸
Sıvı P=1 bar T=15-30°C	0.6-1.6	(0.2-3)×10 ⁻³	(1-5)×10 ⁻³	(1-2)×10 ⁻⁷	(0.2-2)×10 ⁻⁹

Kritik noktanın üstünde sıcaklık ve basınç değişimiyle viskozite ve difüzivitede meydana gelen değişimler daha belirgin hale geldiğinden SCF kullanıldığında kütle aktarımı sıvı fazdakine göre daha hızlı olur. SCFlar, yüzey gerilime sahip olmadığından ekstraksiyon gibi prosesler esnasında kapiler kuvvetler oluşmaz. Bunlara ek olarak; sıvılara, katılara (polimerlere), gözenekli ve lifli yapılara gazlar gibi nüfuz edebilme ve madde bileşenlerini sıvılar gibi çözme özelliklerine sahiptirler. Bu gibi özellikleri ekstraksiyon ve impregnasyon (emdirme) gibi prosesler açısından SCFların tercih nedenidir. Çevre dostu çözücüler olmaları, kimyasal reaksiyonları seçici olarak ayarlayabilme ve düşük viskozite ve yüksek difüzivitelerinden dolayı reaksiyon hızlarını arttırabilme yeteneği gibi özellikleri SCFların (özellikle scCO₂ ve SCW) sahip oldukları avantajlardan sadece birkaçıdır [9, 11].

2.1.1 Süperkritik Karbondioksit ve Özellikleri

Kritik noktasının (T_c = 31.1 °C, P_c = 73.8 bar) üstündeki değerlere sıkıştırıldığında SCF fazına geçen CO₂; organik çözücülerin yerine kullanılma, enerji verimliliği, daha iyi ayırma ve hatta tümüyle yeni proseslerin geliştirilmesi gibi yeşil kimya açısından birçok

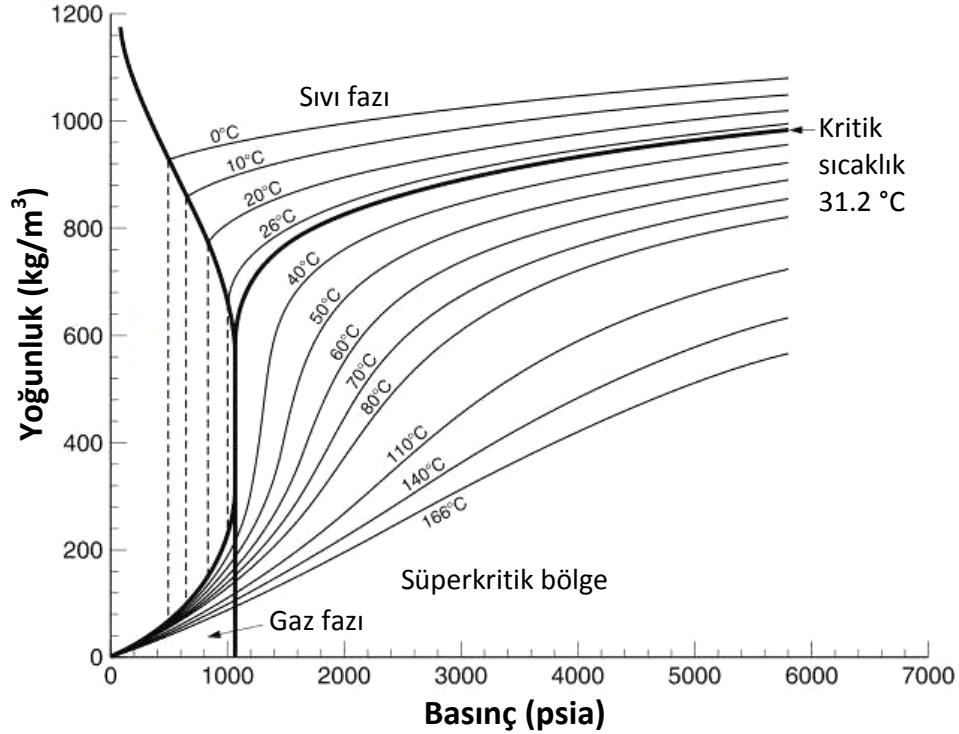
olumlu etkiye sahip çevre dostu bir çözücüdür [1]. CO₂ sera gazı olmasına rağmen scCO₂ teknolojisinin yeşil ve çevre dostu bir teknoloji olarak adlandırılması akıllarda bir çelişki doğursa da scCO₂ proseslerinde kullanılan CO₂'in doğal kaynaklardan elde edilmesi veya endüstriyel prosesler sonucu yan ürün olarak ortaya çıkan CO₂'in atmosfere salınmayıp bunun yerine saflaştırılmasıyla elde edilmesi bu çelişkiyi ortadan kaldırır. Zira amonyak, hidrojen, etan ve doğal gibi maddelerin üretildiği endüstriyel proseslerde yan ürün olarak büyük miktarda CO₂ açığa çıkmaktadır ve açığa çıkan bu CO₂'nin ayrılması ve geri kazanımı da kolaydır [31]. Ayrıca SCF proseslerinde scCO₂'in çevrim içi kullanılabilir olması da atmosfere CO₂ salımını engellemektedir [1].

Yanıcı olmaması, ucuz ve zehirsiz olması nedeniyle scCO₂; çevreye zararlı, uçucu, kanserojen ve yasal denetimlerle kullanılan çözücülerin yerine geçebilir [1, 4]. Sıvı CO₂ çok düşük bir buharlaşma ısısına sahip ve scCO₂'in buharlaşma ısısı sıfır olduğundan basıncın düşürülmesiyle herhangi bir proses sonucu elde edilen ürünlerden kolaylıkla ve tamamen uzaklaştırılabilir. Böylece geleneksel çözücülerini uzaklaştırmakta kullanılan enerjinin yoğun olarak kullanıldığı kurutma prosesi ortadan kaldırılmış olur. Basıncın düşürülmesi ve tekrardan sıkıştırma, scCO₂'in kimyasal bileşenlerden kolay ayrılmasına ve geri dönüşümüne olanak sağlar [1, 32].

CO₂ diğer çözücülere göre oldukça düşük kritik değerlere sahiptir. SCW gibi diğer SCFlar daha yüksek sıcaklıklara ve basınçlara çıkılmasını gerektirir. Propan ($T_c = 96.7\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_c = 42.5$) ve etan ($T_c = 32.2\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_c = 48.8\text{ bar}$) düşük kritik basınçlara sahiptirler; fakat yanıcıdır. Sıvı (kritik nokta civarında) ve süperkritik fazdaki sıkıştırılabilirliğinden dolayı CO₂'in dielektrik sabiti, yoğunluğu (Şekil 2.6) ve buna bağlı olarak çözme gücü basınç ve sıcaklıkla ayarlanabilir. Sıkıştırılabilirlik, yoğunluk ve buna bağlı dielektrik sabiti ve çözme gücü gibi çözücüye bağlı özelliklerinin kontrolünü sağlar. scCO₂ sıvıya benzer yoğunluklara sahip olmasına rağmen; gazlar gibi düşük viskozite, yüksek difüzivite ve oksijen, karbonmonoksit ve hidrojen gibi gazlarla karışabilme gibi yönleriyle bazı prosesler açısından avantaj olabilecek özellikler de sergilemektedir [1].

Süperkritik CO₂'in çözme gücü hidrokarbon ve halokarbonlarınkine yakındır. Bu bakımdan scCO₂ genelde florlu çözücülerle karşılaştırılır. Genelde apolar maddelerin çoğu scCO₂ içinde çözünürken polar maddeler ve polimerlerin çoğu çözünmez. Siloksan

bazlı ve amorf floropolimerler olmak üzere sadece iki tip polimer sınıfı scCO_2 içinde belli koşullarda ($T < 100\text{ }^\circ\text{C}$ and $P < 350\text{ bar}$) çözünür [1, 8]. Florlu olmayan polimerler içerisinde ise polivinilasetatın scCO_2 içinde önemli ölçüde çözündüğü belirtilmiştir [33].



Şekil 2. 6 Değişik sıcaklıklarda scCO_2 'nin yoğunluğunun basıncın fonksiyonu olarak çizimi [1]

Yüksek buhar basıncına sahip akışkanlar (As (aseton), MeOH, eterler vb.), vinil monomerleri (akrilatlar, stirenik bileşikler ve olefinler vb.), serbest radikal başlatıcıları (azo- ve peroksi- bazlı başlatıcılar vb.) ve florokarbonlar sıvı ve scCO_2 içinde çözünürler. Su ve yüksek iyonikliğe sahip bileşikler ise çözünmezler. Malzemelerin scCO_2 içinde çözünürlüklerinin arttırılması ve çok fazlı proseslerin geliştirilmesi konusunda önemli çabalar sarf edilmektedir [1]. Bu alanda yapılan çalışmalara scCO_2 içinde çözünmeyen bileşiklere CO_2 -filik grupların katılması örnek verilebilir. Süperkritik CO_2 içinde çözünebilen gruplardan en çok kullanılan sınıf perflorlu esterler ve eter türevleridir. Ayrıca, bazı bileşiklere asetat yan zincirlerinin katılmasının da scCO_2 içerisindeki çözünürlüklerinin arttırdığı gözlenmiştir [33].

2.2 Süperkritik Akışkan Uygulamaları

SCFlar yukarıdaki bölümlerde de bahsedilen özgün özelliklerinden ve bu özelliklerinin ayarlanabilir olmasından dolayı sentetik kimya, çevre kimyası, analitik kimya, malzeme bilimi, gıda endüstrisi ve toz teknolojisi gibi birçok alanda kullanım alanı bulmaktadır. Ekstraksiyon, ayırma, kristalizasyon, kimyasal reaksiyon, impregnasyon, çevresel iyileştirme, polimer, gıda ve ilaç işleme prosesleri de bu alanlarda SCF kullanılan uygulamaların başında gelmektedir. Aşağıda belirtilen avantajları SCFların Çizelge 2.2’de de gösterilen çok çeşitli alanlarda uygulanmasına olanak verir:

- Sıvıya benzer çözme gücüne fakat sıvılardan daha yüksek difüziviteye, daha düşük viskoziteye ve yüzey gerilimine sahip olmaları çoğu durumda daha etkili çözücüler olmalarını sağlar,
- Yoğunluğu ve çözme gücü basınçla ayarlanabildiğinden maddelerden uzaklaştırılması kolaydır,
- SCFlara polariteyi değiştirmek amacıyla yardımcı çözücü eklenebilir olması daha seçici bir ayırma gücü sağlar,
- SCF prosesleri, uçucu organik bileşiklerin (volatile organic compounds-VOC) ve ozon tüketici maddelerin (ozone depleting substances-ODS) kullanıldığı proseslere kıyasla, çevreye çok daha az zarar verir,
- Genellikle ucuz, kullanımlarının kolay ve minimum atık arıtım maliyetine sahip olmaları SCF proseslerinin endüstriyel açıdan uygulanabilir olmasını sağlar [2, 16, 28, 34, 35].

Kaynak özetleri kısmında da belirtildiği gibi 1970’lerden sonra SCFların ekstraksiyon ortamı olarak kullanımına ilgi azalmış ve son yıllarda tanecik tasarımı, malzeme işleme, polimerizasyon ve polimerlerin fraksiyonlanması gibi uygulamalar daha çok ilgi çeken uygulamalar olarak ortaya çıkmıştır. SCFların aşağıda belirtilen bazı davranışları bu uygulamalar konusunda artan ilginin anahtar ipuçlarını oluşturmaktadır:

- Sıvı çözücülerinin çözme gücünün ortama basınçlı gaz eklenerek ayarlanabilmesi,

Çizelge 2.2 SCF Uygulamaları [2, 4, 28, 36, 37]

Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu (Supercritical Fluid Extraction-SFE) • Kahve ve çaydan kafeinin uzaklaştırılması • Gıdalardan aromaların, esansiyel yağların, bazı gıda bileşenlerinin ve nutrasötik/fitofarmasötiklerin ekstraksiyonu • Yağ asidi rafinasyonu
Süperkritik Akışkanla Fraksiyonlama (Supercritical Fluid Fractionation-SFF) • Çoklu doymamış yağ asitleri ve polar lipidlerin fraksiyonlanması • Polimerlerin fraksiyonlanması • Fermentasyon çözeltilerinden aktif bileşenlerin geri kazanılması • Sulu akımlardaki safsızlıkların giderilmesi
Süperkritik Akışkan Kromatografisi (Supercritical Fluid Chromatography-SFC) • Birbirine çok benzeyen moleküllerin özellikle çoklu doymamış yağ asitleri gibi lipidlerin fraksiyonlanması
Süperkritik Akışkan Reaksiyonları (Supercritical Fluid Reactions-SFR) • Fischer-Tropsch sentezi • Hidrojenasyon • Alkilasyon • Oksidasyon • Transesterifikasyon • Biyoreaksiyonlar • Hidroformilasyon • Organik sentez reaksiyonları • Kataliz • Polimerizasyon
Boya ve Kaplama
Tekstil Boyama
Temizlik • Kuru temizleme • Toprağın arıtılması • Endüstriyel atıkların oluşturduğu viskoz çamurların işlenmesi • Organik bileşiklerle kirlenmiş suların işlenmesi (süperkritik su oksidasyonu-supercritical water oxidation-SCWO)
Biyolojik Uygulamalar • Sterilizasyon • Virüs inaktivasyonu
Polimer İşleme • Plastikleştirme (ilaç gibi aktif bileşenlerin polimerik matrilkslere impregnasyonu) • Atıkların ekstraksiyonu (sıyırma) • Morfoloji modifikasyonu (köpükler, tanecikler, lifler, ...) • Karışımların hazırlanması • Aşılama reaksiyonları ve liflerin bükülmesi • Membran hazırlama
Seramikler ve Karbon Üretimi
Köpük ve Aerojel Üretimi
Tanecik Tasarımı • Mikronizasyon (çözünürlüğü düşük moleküllerin biyoyumunun arttırılması) • Kontrollü salım formülasyonlarının tasarımı

- Aşırı doygunluk ve faz dönüşüm kinetiklerinin basınç ve/veya karşıt çözücü derişimi gibi parametrelerle kontrol edilebilmesi,
- Malzemelere ait bazı özelliklerin ortama basınçlı gaz eklenerek değıştirilebilmesi: polimerlerin şişmesi, camsı geçiş ve erime sıcaklığının azalması,
- Yüksek basınçlı ortamda viskozitenin azalması, kütle aktarım ve difüzyon katsayılarının artması [12].

Bu tez, süperkritik tanecik hazırlama yöntemleriyle ilaç-polimer kompozit taneciklerinin elde edilmesi üzerine odaklandığından tüm SCF uygulamalarına ait teorik bilgilerden ayrıntılı olarak bahsedilmemiş sadece SCF kullanımıyla katı tanecik hazırlamanın teorisine aşağıdaki bölümde kısaca değinilmiştir.

2.2.1 Süperkritik Akışkan Kullanımıyla Katı Tanecik Hazırlama

Çözeltilerden çöktürme yoluyla katı tanecik oluşumu **kristalizasyon**, SCF kullanımıyla tanecik hazırlama yöntemleri de kristalizasyon veya **rekristalizasyon** (mevcut katıyı önce çözüp sonra kristallendirme/çöktürme işlemi) yöntemleri olarak adlandırıldığından [38] bu bölümde kristalizasyon hakkında bazı temel bilgiler verilecek ve bu bilgilerle SCF rekristalizasyon yöntemleri arasında köprüler kurulacaktır.

Katı tanecik oluşumu iki mekanizma sonucu meydana gelir: çekirdeklenme (katı çekirdeklerin oluşumu ve sistemde faz ayrımının gerçekleşmesi) ve kristal büyümesi. Dolayısıyla katı tanecik oluşum prosesinin kontrolü bu iki mekanizmanın göreceli hızlarına bağlıdır. Yani yeni taneciklerin çekirdeklenme ve ortamda daha önceden oluşmuş eskilerinin de büyüme hızları kontrol edilerek bu prosesin kontrolü sağlanır [11].

Çekirdeklenme hızı (J_N) birim zamanda birim hacimde oluşan tanecik sayısı olarak tanımlanır ve aşırı doygunluk oranının (β) bir fonksiyonu olarak ifade edilir:

$$J_N = K \exp \left[-\frac{A}{(\ln \beta)^2} \right] \quad (2.3)$$

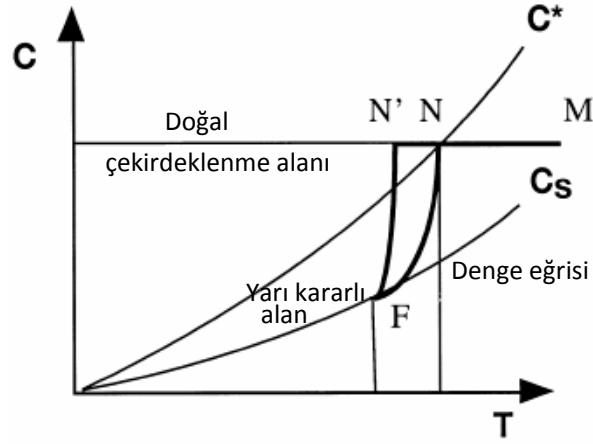
Bu eşitlikte K, kinetik katsayı ve A enerji terimidir. Aşırı doymunluk oranı, çözelti derişiminin (C) denge derişimine (C_s) oranıdır. K katsayısı çözünürlükle ilgili bir terim içerir. Sonuç olarak sabit bir aşırı doymunluk oranında çözünürlük arttıkça çekirdeklenme akısı da artar. Çözücülerin çözme gücü yoğunluklarıyla ilişkili ve önceki bölümlerde de belirtildiği gibi sıvıların yoğunluğu SCFların yoğunluğundan daha yüksek olduğundan katı maddelerin çözünürlüklerinin ve kristalizasyon işlemi sırasındaki çekirdeklenme hızlarının sıvı ortamda daha yüksek olması beklenmektedir [11].

Büyümeyle ilişkili akı, difüzyon-reaksiyon teorisine göre aşağıdaki eşitlikle ifade edilir:

$$J_c = k(C - C_s)^n \quad (2.4)$$

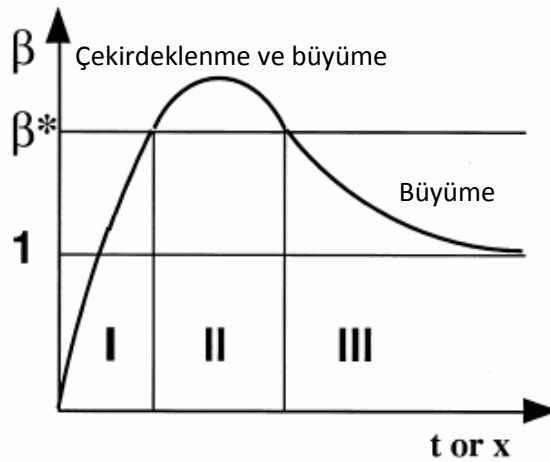
Burada k, kütle aktarım katsayısı olup n, 1 ve 2 arasında değişen değerler alır. Bahsedilen iki hız da derişime bağlıdır ve kristalizasyon bu parametre tarafından kontrol edilir. Derişim denge derişiminin altındaysa çözelti doymamıştır ve kristalizasyonun gerçekleşmesi imkansızdır. C_s ve C* (kristallerin çözeltide görünmeye başladığı efektif derişim) arasındaki derişimlerde sistem yarı kararlıdır. Bu bölgede doymunluk oranı 1'in üstünde olmasına rağmen çekirdeklenme hızı çok düşüktür ve katı oluşturmaya yetecek düzeyde değildir. Bununla birlikte, çözeltiye aşırı kristali eklenirse bu kristal olgunlaşır. C>C* olduğu durumda çekirdeklenme ve büyüme kendiliğinden ve birbiriyle rekabet edecek şekilde gerçekleşir [11].

Katı tanecik oluşumu işleminin sürücü kuvveti olan aşırı doymunluk, prosesteki bir parametrenin değiştirilmesiyle elde edilir. Kristalizasyon prosesinde bu parametre sıcaklıktır ve sıcaklığın düşürülerek çözeltinin soğutulması doymunluk derişimini düşürür ve aşırı doymunluğu sağlar. Süperkritik tanecik hazırlama proseslerinde ise aşırı doymunluğu sağlayan basınç düşüşü (SCF'nin çözücü ve çözünen olarak kullanıldığı prosesler için) veya SCF-çözücü arasındaki karışma ve kütle aktarımıyla çözelti bileşiminin değişimidir (SCF'nin karşıt çözücü olarak kullanıldığı prosesler için). Bu şekilde çözeltideki çözücünün çözme gücünü kaybetmesiyle aşırı doymunluk derişimi sağlanır. Şekil 2.7 derişim-sıcaklık grafiğinde soğutma yoluyla kristalizasyon işleminin işleyişini göstermektedir. Şekil 2.8 ise kristalizasyon sırasında doymunluk değişimini, zaman ve mesafeye bağlı bir fonksiyon olarak göstermektedir [11].



Şekil 2. 7 Soğutmayla kristallendirme sırasında derişimin sıcaklıkla değışimi [11]

Bir çözeltiden kristal çekirdekleri elde edilmesi için Şekil 2.7'deki tek fazlı ve kararlı bölgedeki temsili M noktasından yarı kararlı bölgenin üst sınırı olan N noktasına gelinmesi gerekir. Böylece aşırı doymunluk oranı kendiliğinden çekirdeklenmeyi sağlayabilecek seviyeye (β^*) ulaşmış olur. Oluşan eski tanecikler büyürken yeni taneciklerin oluşumunu (tanecik boyutu dağılımının büyümesine neden olur) önlemek için sistem tekrar yarı kararlı bölgeye getirilmelidir. Böylece çekirdeklenme durur ve sadece kristal büyümesiyle sistem denge haline (F noktası) ulaşır. Kristallenme N noktasında başlarsa, düşük çekirdeklenme hızı çözünmüş madde miktarını çok fazla düşürmeyeceğinden aşırı doymunluk hala bir miktar artabilir. Bu durumda çekirdeklenme N' noktasına kadar devam eder ve N noktasında başlamış olan büyüme sistem F noktasına ulaşınca kadar devam eder [11].



Şekil 2. 8 Doymunluk oranının zaman veya mesafenin bir fonksiyonu olarak çizimi [11]

Tanecik boyutu dağılımı, farklı bölgelerdeki kalma zamanı dağılımıyla kontrol edilir. Çekirdeklenme ve büyüme bölgesindeki (Şekil 2.8 bölge II) kalma zamanı, tanecik boyutu dağılım aralığının genişliğini belirler. Ortalama tanecik boyutu ise büyüme bölgesindeki (Şekil 2.8 bölge III) kalma zamanının bir fonksiyonudur. Süperkritik tanecik hazırlama proseslerinde bölge II ve III'e ait alanlar geleneksel kristalizasyon yöntemlerinden farklıdır. İlerleyen bölümlerde süperkritik tanecik hazırlama proseslerinin teknik detayları ayrıntılı olarak verilecektir fakat burada bu bölümü ilgilendirecek noktalardan bahsetmek gerekirse en önemlisi bu proseslerde kristallendirilecek katıyı içeren çözeltinin bir nozül yardımıyla SCF ortamına veya ortamından püskürtülmesidir. Süperkritik tanecik hazırlama proseslerinde çekirdeklenme ve büyüme püskürme sırasında meydana gelen hızlı genleşme (proses tipine göre SCF'nin veya organik çözücünün genleşmesi) sırasında meydana gelir. Geleneksel kristalizasyon yöntemlerinde ise çekirdeklenme ve büyüme çözücünün buharlaştırılması veya sıcaklığın düşürülmesi sırasında meydana gelir. Dolayısıyla, süperkritik tanecik hazırlama proseslerinde çekirdeklenme ve büyüme 10^{-5} s gibi kısa sürelerde (püskürmeyle yüksek hızlara çıkılmasından dolayı) gerçekleşirken geleneksel yöntemlerde bu süre birkaç saniyeyi bulur. Süperkritik tanecik hazırlama proseslerinde çekirdeklenme ve büyüme zamanının oldukça kısa olması bölge II ve III'te kalma zamanı dağılımlarının daralmasını sağlar ve kristallerin büyümesini engeller. Böylece, SCF kullanımıyla kristalizasyonda geleneksel yöntemlere göre daha küçük boyuta ve dar boyut dağılımına sahip tanecikler elde edilir [11].

İLAÇ-POLİMER KOMPOZİT TANECİKLERİ

Kimya ve malzeme mühendisliğinde gelişmiş fonksiyonel özelliklere sahip yeni malzemelerin ve formülasyonların tasarımı oldukça yaygındır. Bu alandaki araştırmalar, malzeme yapısının tasarlanan ürünün kullanımında önemli olan fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerindeki etkilerini saptamak üzerine yoğunlaşmıştır. İlaç tedavisinde kullanılan sistemlerin gün geçtikçe artan beklentilere cevap verememesi ve tedavi performansını arttırmaya yönelik yeni gelişmelere ihtiyaç duyulması, bu yaklaşımın ilaç endüstrisinde de yaygınlaşmasına neden olmuş ve işlevselliği yüksek yeni moleküllerin tasarımı konusundaki araştırmalara öncülük etmiştir. Bu araştırmalar, optimum tedavi etkisine sahip ilaç moleküllerinin tasarlanabilmesi için önemli olan yapı-aktivite ve yapı-özellik ilişkilerinin anlaşılması üzerine odaklanmıştır [16, 39-43]. İlaç hammaddesinin son ürün halindeyken çözünürlüğünün ve kararlılığının optimize edilmesi için uygun tuz/polimorf seçimi, uygun kristal formlarının belirlenmesi, hidrofilik yardımcı maddelerle kompleks oluşturma, CDlerle inkluzyon kompleksi oluşturma, surfaktan ve yardımcı çözücü kullanımı, katı dispersiyon hazırlama ve kristallerin tanecik boyutlarının küçültülmesi alanında yapılan çalışmalar söz konusu araştırmalara örnek verilebilir [14, 16, 39-42, 44-49].

Kristal yapısı ve boyutu, toz haldeki ilaç hammaddelerinin sadece son ürün halindeyken değil aynı zamanda işlenirken yani son ürün haline gelene kadar geçirdiği süreçlerde de önem kazanmaktadır. İlaç işleme süreçlerinde yer alan karıştırmada ilaç taneciklerinin akışkanlık/kayganlık ve öğütülebilme; tablet hazırlama ve kaplamada ise akışkanlık/kayganlık, bağlanma ve basınç iletme gibi özellikleri kristal yapısı ve

boyutundan etkilenmektedir [28, 41, 50]. Tanecik boyutu küçültme; biyoyumu iyileştirmek, dozaj şiddetini ve boyutunu azaltmak, sıkıştırma davranışını optimize etmek (tablet basımında önemli), mevcut içeriğin tekdüzeliğini iyileştirmek (karıştırmada önemli) ve süspansiyon ve topikal (vücudun belirli bir yüzeyine dıştan uygulanan, örn. krem ve losyon) formülasyonlarda tanecik dağılımını iyileştirmek için kullanılan bir malzeme mühendisliği teknolojisidir. Elde edilen ve/veya edilmek istenen taneciklerin boyutuna göre mikron veya nano boyuta indirgeme anlamına gelen **mikronizasyon/mikron boyutlandırma** (micronization/microsizing) veya **nanonizasyon/nano boyutlandırma** (nanonization/nanonsizing) olarak da adlandırılan bu yöntemler ilaç endüstrisinde aktif veya yardımcı maddelerin gereken katı hal özelliklerini sağlamadığı durumlarda kurtarıcı araç olarak kullanılırlar [41]. Bu yöntemlerdeki temel amaç, taneciklerin boyutunu küçülterek kullanımlarında etkili olan yüzey özelliklerini değiştirmektir [15].

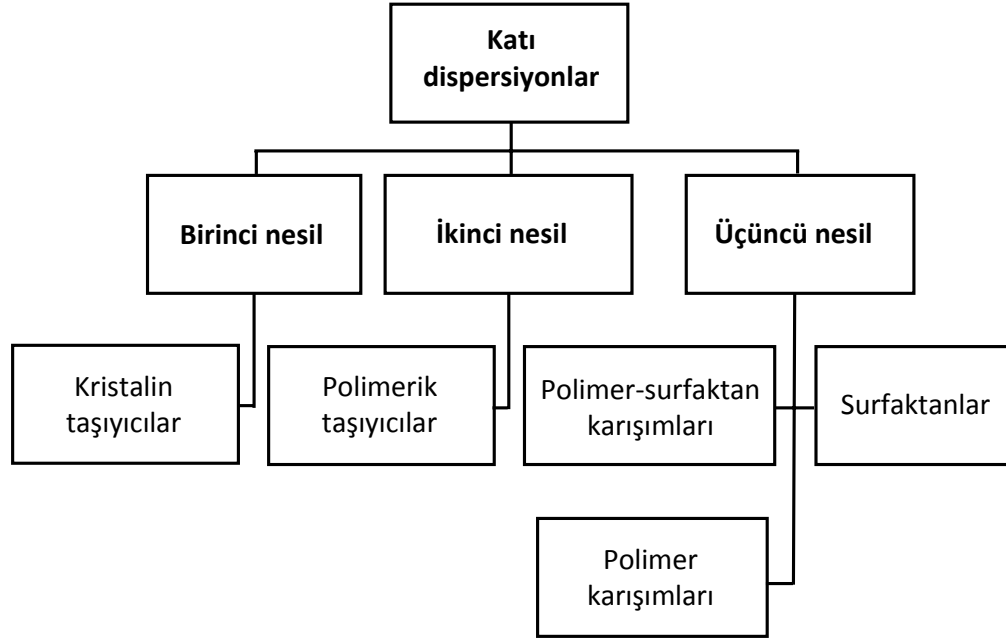
Bu tezde, ilaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanmasında kullanılan SCF ile tanecik hazırlama yöntemleri ilaç tasarımı alanında hem mikronizasyon/nanonizasyonda; hem de impregnasyon, kaplama, birlikte çöktürme (co-precipitation) ve CDlerle kompleks oluşturma yoluyla kompozit tanecik tasarımında kullanılan esnek ve çok yönlü bir teknolojidir [15, 16, 24, 51-54]. İlaç, biyoaktif moleküller ve polimer gibi çeşitli maddelerin boyutlarının küçültülerek mikro ve nanotaneciklerinin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır [15, 16, 21, 55, 56]. İlaç ve/veya ilaç-polimer taneciklerinin SCF mikronizasyon ve nanonizasyon yöntemleriyle hazırlanması; taneciklerde çözücü kalıntısı bırakmama, dar tanecik boyutu dağılımı, taneciklerin topaklanmasını önleme, ıslanabilirliği (wettability) yüksek tanecikler elde etme ve disolüsyon hızını arttırma gibi avantajları nedeniyle oldukça ilgi çekmektedir [5, 14, 24, 34, 38, 46, 49, 57-59]. Ekler kısmında verilen Çizelge A-1’de SCF ile tanecik hazırlama yöntemleri kullanılarak ilaç, protein, enzim ve polimer gibi çeşitli maddelerin mikronizasyon/nanonizasyonu ve Çizelge A-2’de de ilaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanması üzerine yapılan ve kaynaklara geçmiş çalışmalar ve sonuçları listelenmiştir.

Mikronizasyon/nanonizasyon dışında, işlevselliği yüksek yeni ilaç molekülleri geliştirilmesi alanında yapılan araştırmalara verilebilecek bir diğer örnek ise ilaç içeren

çoklu yapıların (multistructure) geliştirilmesidir. İlaç **çoklu kristalleri** (cocrystal), **solvatlar** ve içinde ilaç-polimer kompozit taneciklerinin de bulunduğu diğer **kompozit yapılar** çoklu yapıya sahip ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Oda sıcaklığında iki farklı kristal yapının bir arada bulunduğu ilaç çoklu kristalleri; kararlılık, in vitro (laboratuvar ortamında, yapay koşullarda) dissolüsyon ve in vivo (canlı ortamda) aktivite açısından ilacın asidi, bazı veya tuzundan daha iyi bir performansa sahiptirler. Polimorf oluşturmaya veya kristallenmeye olan eğilimleri yarı kararlı polimorf veya amorf sistemlerden daha azdır. İçinde hidratların da bulunduğu solvatlar ise çoklu kristallere benzerler fakat bu yapılarda çoklu kristallerden farklı olarak bileşenlerden biri oda sıcaklığında sıvı haldedir. Herhangi bir solvat; aynı molekül yapısına sahip çoklu kristalinden farklı fizikokimyasal özelliklere, işlenebilirlik ve biyoyum özelliklerine sahip olabilir. Solvatların kristal özellikleri, ilaç formülasyonu ve işlenmesi açısından pozitif ya da negatif etkiler doğurabilir. İlacın kendisinden farklı özellikteki bir malzemeyle (polimer gibi) birlikte işlenmesi (co-processing) sonucu elde edilen kompozit yapılar ise; karıştırma, akış, sıkıştırma/baskı ve formülasyondaki ilaç yüklemesi gibi özellikleri iyileştirmek açısından önemli faydalara sahiptirler. Kompozit yapıların özellikleri, yapıyı oluşturan maddelerin saf hallerinin karıştırılmasıyla hazırlanan fiziksel karışımdan farklıdır ve kompozit yapıların kristallendirilmesi ve üretimi hakkında çok kapsamlı bir çalışma kaynaklarda bulunmamaktadır [41].

İlaç taşıyıcı katı tanecikli sistemler arasında yer alan ilaç-polimer kompozit tanecikleri, **katı dispersiyon** (solid dispersion) olarak tanımlanan çoklu yapı türlerinden biridir. Katı dispersiyonlar, bir katı faz(lar)ın (ilaç veya herhangi bir aktif madde) başka bir katı faz olan inert bir **taşıyıcı** içerisinde dağıtılmasıyla elde edilirler [43, 45, 60-68]. Katı dispersiyonların hazırlanmasında genelde üç tipte taşıyıcı kullanılır (Şekil 3.1). Bunlardan en başarılı sonuçlar polimerik taşıyıcılarla elde edilir. Şu an piyasada bulunan katı dispersiyon formundaki ürünlerin çoğunda da polimerik taşıyıcıların kullanıldığı görülmektedir (Çizelge 3.1). Çünkü polimerik taşıyıcılarla amorf yapılı katı dispersiyonlar elde etmek mümkündür. Kristal yapıdaki ilaçlar termodinamik açıdan daha kararlı olduklarından bunların çözünürlükleri dolayısıyla vücuttaki salımları ve biyoyumları daha düşüktür. Bu nedenle, çeşitli prosesler sonucu elde edilen ilaç ve/veya ilaç-polimer kompozit taneciklerinin amorf veya kısmen kristal yapıda olması

biyoyum açısından tercih edilen bir durumdur. İlaç hammaddelerini katı dispersiyon şeklinde hazırlamanın aglomerasyonu ve tanecik boyutunu azaltma, yüzey alanını, ıslanmayı (wettability), gözenekliliği ve biyoyumu arttırma gibi avantajları bulunmaktadır [43, 45, 60-62, 69, 70].

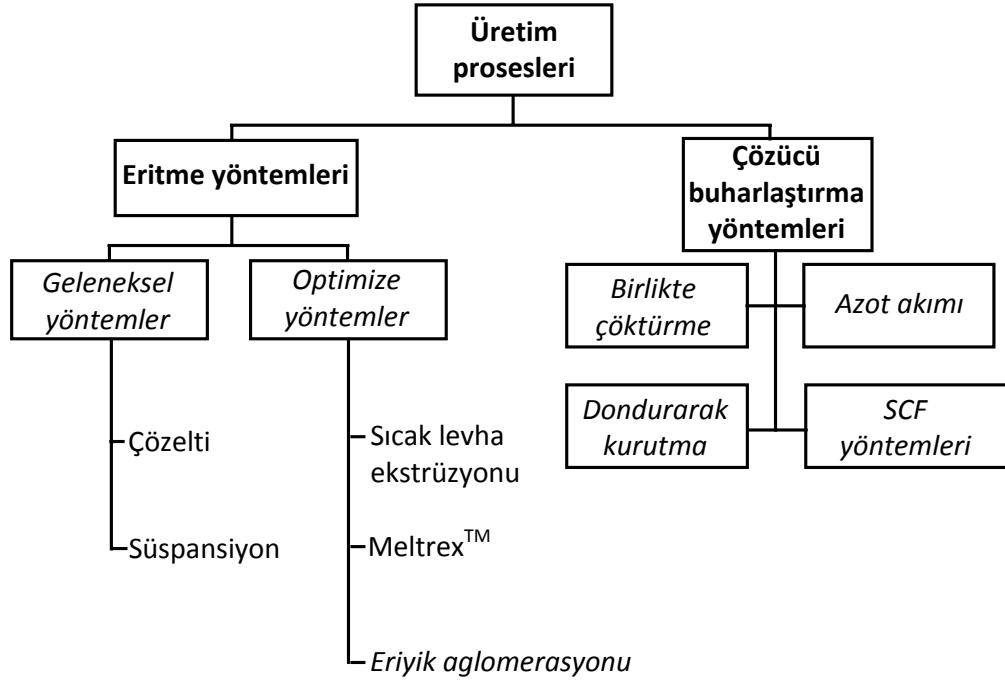


Şekil 3. 1 Katı dispersiyonların kullanılan taşıyıcı tipine göre sınıflandırılması [60]

Çizelge 3.1 Ticari olarak ulaşılabilir katı dispersiyon örnekleri [61]

Ticari isim	Üretici	İlaç	Taşıyıcı
Gris-PEG	Penidol Pharmacal Inc.	Griseofulvin	PEG6000
Cesamet	Valeant Pharmaceuticals	Nabilon	PVP
Kaletra	Abbott	Lopinavir, ritonavir	PVPVA
Sporanox	Janssen Pharmaceutica	İtrakonazol	HPMC
Intelence	Tibotec	Etravirin	HPMC
Certican	Novartis	Everolimus	HPMC
Isoptin SR-E	Abbott	Verapamil	HPC/HPMC
Nivadil	Fujisawa Pharmaceutical Co, Ltd	Nivaldipin	HPMC
Prograf	Fujisawa Pharmaceutical Co, Ltd	Takrolimus	HPMC
Rezulin	Sankyo tarafından geliştirilmiş olup Warner-Lambert firmasının Parke- Davis bölümü tarafından üretilmiştir.	Troglitazon	PVP

HPC (hidroksipropil selüloz), HPMC (hidroksipropil metil selüloz), PEG (polietilen glikol), PVPVA (polivinilprolidon vinil asetat)

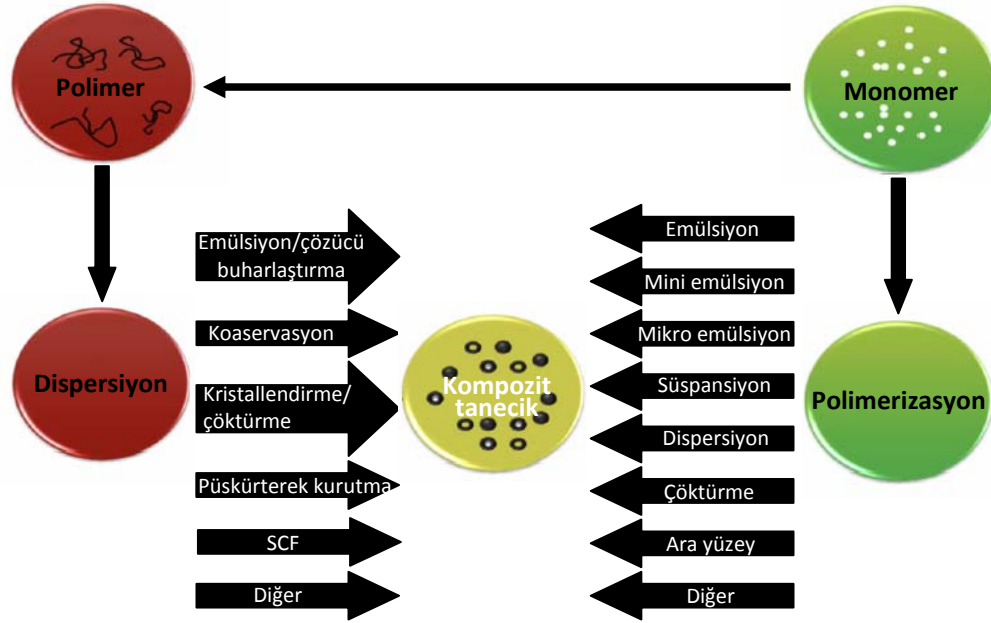


Şekil 3. 2 Katı dispersiyon üretim yöntemleri ve SCF yöntemlerinin bu yöntemler arasındaki yeri [60]

Katı dispersiyon hazırlama yöntemleri iki ana grupta toplanmaktadır (Şekil 3.2). İlk ana gruptaki eritme yöntemlerinde iki katı da (ilaç ve polimer) eritilir, karıştırılır, herhangi bir soğutma yöntemiyle (püskürtme vb.) tekrar katı hale dönüştürülerek katı dispersiyon hazırlanır. Katıların camsı geçiş veya erime sıcaklıklarında çalışıldığı için bu gruptaki yöntemler ısıya duyarlı ilaç hammaddelerinin işlenmesi için pek de elverişli değildir. Bu tezde kullanılan yöntem olan süperkritik tanecik hazırlama prosesleriye çözücü buharlaştırma yöntemleri olan ikinci ana gruba girmektedir. Bu yöntemlerde ilaç ve polimer organik bir çözücüde çözülür. Daha sonra bu çözeltideki organik çözücü kullanılan yöntemle ilgili olarak değişen şekillerde buharlaştırılarak çözelti içeriğindeki katıların çökmesi sağlanır. Çözücünün buharlaşması için gerekli sıcaklık, ilk gruptaki yöntemlerde camsı geçiş veya erime sıcaklıklarında çalışıldığı düşünülürse, oldukça düşük sıcaklıkta gerçekleşeceğinden ısıya duyarlı ilaç hammaddelerinin de işlenmesine olanak verdiğinden bu gruptaki yöntemler ilk gruba göre çok daha elverişli yöntemlerdir [41, 46, 60-62].

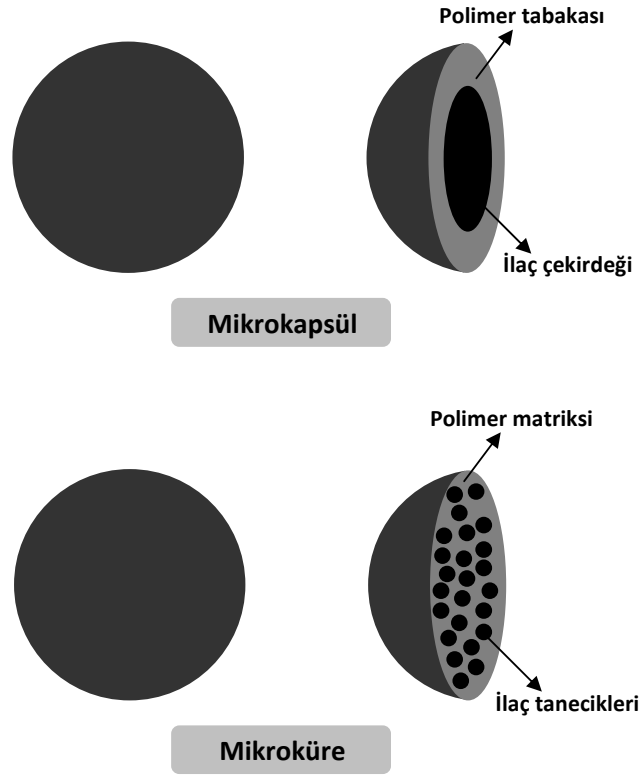
Katı dispersiyon şekillerinden biri olan ve ilacın polimerik bir taşıyıcıya temelinde iki ana yolla (Şekil 3.3) yüklenmesiyle hazırlanan ilaç-polimer kompozit mikrotanecikleri,

kullanılan yöntem ve tanecik oluşum mekanizmasına bağlı olarak iki farklı yapıda olabilir: ilaç taneciklerinin bir çekirdek oluşturacak şekilde polimer tabakasıyla kaplanmasıyla oluşan yapı ya da ilaç taneciklerinin polimer matriksi içerisinde dağılmasıyla oluşan yapı. İlk bahsedilen yapı, **mikrokapsül** veya **membran yapı** veya **depo aygıt** (Şekil 3.4a), diğeryse **mikroküre** veya **matriks yapı** veya **monolitik aygıt** (Şekil 3.4b) olarak adlandırılır [42, 62-68, 71].



Şekil 3. 3 İlaç-polimer kompozit taneciklerine ait üretim yöntemleri [72, 73]

İlaç-polimer kompozit mikrotaneciklerin hazırlanmasının en önemli amaçları; aktif ilacın korunması ve kararlı hale getirilmesi, yüzey özelliklerinin değiştirilmesiyle ıslanabilirlik ve buna bağlı olarak çözünürlüğü arttırarak düşük çözünürlüğe sahip moleküllerin biouyumunun arttırılması ve yan etkileri azaltmak ve tedavi etkisini arttırmak amacıyla ilaçların kontrollü salım formülasyonlarının hazırlanmasıdır [10, 36, 40, 47, 60-62, 72, 74-79] ve başlıca kullanım alanları Çizelge 3.2’de görülmektedir. Boyutu 100 µm’den küçük polimerik mikrotanecikler ilaçların intravenöz (damar içi, doğrudan damar yoluyla uygulanan) olarak uygulanması için uygundur. 100 µm’den büyük olanlar ise pulmoner (akciğer solunumu yoluyla) alınan ilaçlarda kullanılabilir [71].



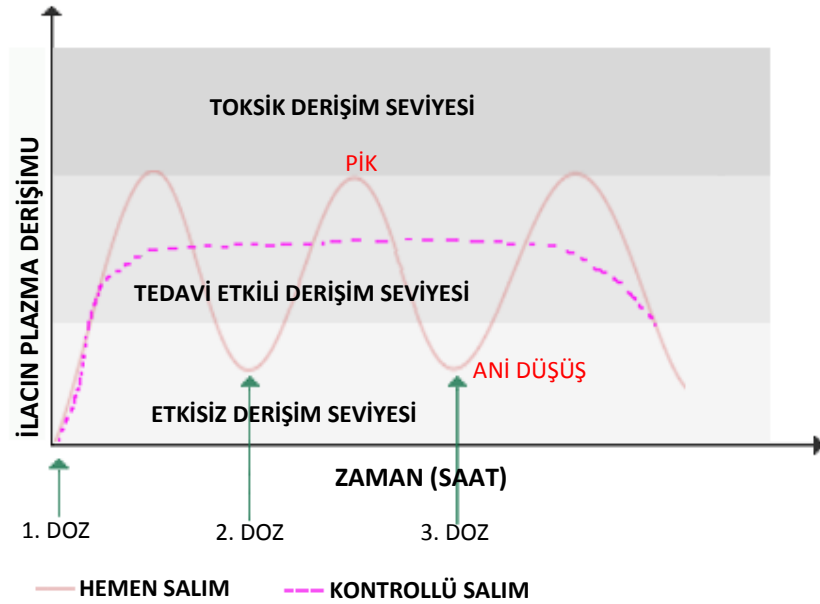
Şekil 3. 4 İlaç-polimer kompozit taneciği yapıları

Çizelge 3.2 İlaç-polimer mikrotaneciklerinin biyomedikal uygulamaları [72]

Biyobileşik	Boyut (μm)	Kullanım
Protein	0.01	
Virüs	0.1	Hücre etiketleme Fagositoz tahlili
Bakteri	1	Lateks teşhisi Protein ayırıcısı İlaç taşıyıcısı
Hücre	10	Kan akış indikatörü Hücre ayırıcısı Kolon paketleme ayırıcı Embolum
	100	Heterojen immunoserolojik destek Hücre kültürü taşıyıcısı

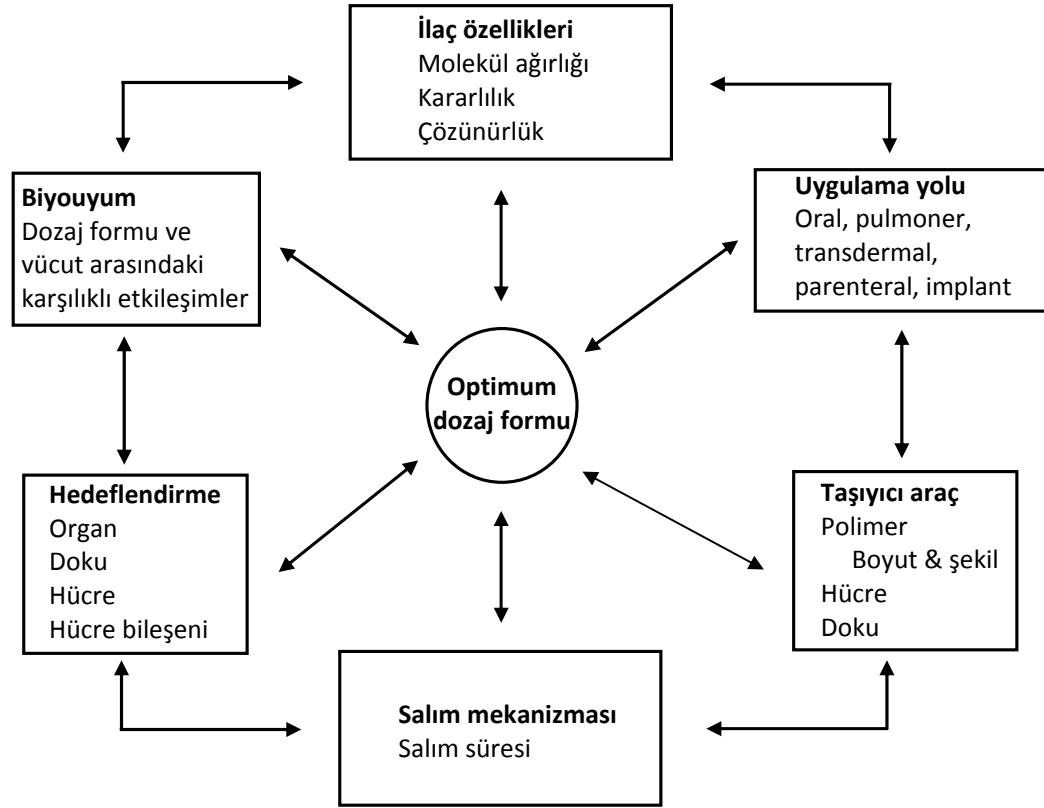
3.1 Kontrollü İlaç Salımı

Yukarıda da bahsedildiği gibi ilaç-polimer kompozit mikrotaneciklerinin en çok kullanıldığı alanlardan biri kontrollü ilaç salımıdır [62]. Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaç aktif maddelerinin doğal ya da sentetik polimerik taşıyıcılara yerleştirilmesiyle hazırlanır. Kontrollü ilaç salımı (Şekil 3.5) da, ilacın hazırlanan bu ilaç-polimer kompozit formülasyonundan daha önceden belirlenmiş sürede ve şekilde salımı yani çıkmasıdır. İlaç salımını kontrol etmenin amacı etkisiz doz ve aşırı doz gibi durumları ortadan kaldırarak daha etkin bir tedavi sağlamaktır. İlaç dozunu istenen seviyede tutma, daha az sıklıkta ilaç alımı, ilacın optimum kullanımı ve hastanın yaşam kalitesinin artması kontrollü ilaç salım sistemlerinin diğer avantajları olarak sıralanabilir [62, 74, 80, 81].



Şekil 3. 5 Kontrollü ilaç salımı [82]

İlk ticari kontrollü salım formülasyonu 1952 yılında piyasaya sürülmüş olan Spansules™ (Smith Kline ve French) isimli ilaçtır [80] ve günümüzde piyasada birçok kontrollü salım formülasyonları bulunmaktadır. Kontrollü salım formülasyonları tasarlanırken göz önünde bulundurulması gereken faktörler Şekil 3.6'da şematize edilmiştir. Bu tezde kullanılan yöntem bir malzeme işleme teknolojisi olduğundan bu faktörler değerlendirilirken sadece malzeme özellikleriyle ilgili olanlar yani kontrollü salım formülasyonlarında ilaç ve polimer seçimi üzerinde durulmuştur.



Oral (ağız yoluyla uygulanan), transdermal (deri yoluyla uygulanan), parenteral (sindirim yolu dışında damar içi, kas içi veya deri altı gibi yollarla uygulanan), implant (cerrahi yöntemlerle vücuda yerleştirilen madde)

Şekil 3. 6 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarımında önemli olan bağımsız faktörler [67]

3.1.1 Kontrollü İlaç Salımına Yönelik İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerinin Hazırlanmasında İlaç Seçimi

Kontrollü ilaç salım formülasyonlarının tasarımında ilaç seçimi, ilacın etkin dozu ve yarılanma ömrü göz önüne alınarak yapılır. Etkin dozu fazla olan ilaçların (sülfonamitler) kontrollü salım sistemi hazırlanamaz. Çünkü ilave edilen diğer yardımcı maddelerle hazırlanan ilaç sisteminin boyutları çok arttığı için vücuda alımı mümkün olmaz. Aynı şekilde yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar (< 1 saat, penisilin G ve furosemit gibi) kontrollü salım formülasyonunun hazırlanması için uygun değildir. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçların (> 12 saat, diazepam ve fenitoin gibi) da zaten kontrollü salım formülasyonunu hazırlamaya gerek yoktur. Yarılanma ömrü 4 saat civarında olan ilaçlar en uygun olanlardır. Ayrıca biyolojik etkileri uzun süren yani yarılanma ömürleri kısa ama etkileri uzun süre devam eden ilaçlar için de kontrollü salım formülasyonları ideal sistemler değildir [83].

Bunun yanı sıra, kontrollü ilaç salımı geleneksel oral ve enjekte edilebilir formülasyonların kullanılmadığı durumlarda önem kazanır. Suda çözünen ilaçların yavaş salımı, düşük çözünürlüklü ilaçların hızlı salımı, ilacın vücutta belli bir bölgeye gönderilmesi, nanotaniclerle ilaç salımı, bir veya daha fazla maddenin aynı formülasyondan salımı ve taşıyıcısı çözünebilen, parçalanabilen veya kolayca elimine olabilen sistemler söz konusu olduğunda da kontrollü salım sistemlerine ihtiyaç duyulur [62, 81].

3.1.2 Kontrollü İlaç Salımına Yönelik İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerinin Hazırlanmasında Polimer Seçimi

Kontrollü ilaç salımına yönelik formülasyonların tasarımında polimer seçimi yapılırken vücuttaki biyoyum, istenilen salım özellikleri ve uygun bir raf ömrünün sağlanabilmesi için polimere ait gerekli özellikler göz önünde bulundurulur [61]. Tasarlanan formülasyona ait istenen kimyasal, mekanik, biyolojik ve arayüzey özelliklerinin sağlanabilmesi; polimerin yüzey ve yığın özelliklerinin anlaşılmasını gerektirir. Polimerin fizikokimyasal özelliklerinin yanı sıra biyokimyasal karakterizasyonu ve insan sağlığı açısından güvenli olması da seçim kriterlerinden biridir. Çizelge 3.3'te polimer seçimi için göz önünde bulundurulması gereken başlıca özellikler listelenmiştir [61, 62, 83, 84].

Çizelge 3.3 İlaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanmasında gerekli polimer özellikleri [61]

Güvenlik	İnert GRAS (generally recognized as safe)
Hazırlama	Eritme yöntemleri Isıl kararlı Termoplastisite (sıcak eriyik ekstrüzyonu) Çözücü yöntemleri Organik çözücülerde çözünme
Salım	Suda çözünme Çözünme özellikleri Kararlılık özellikleri
Kararlılık	Yüksek camsı geçiş sıcaklığı (T_g) High fragility Hidrojen verme/alma

GRAS (Generally recognized as safe)

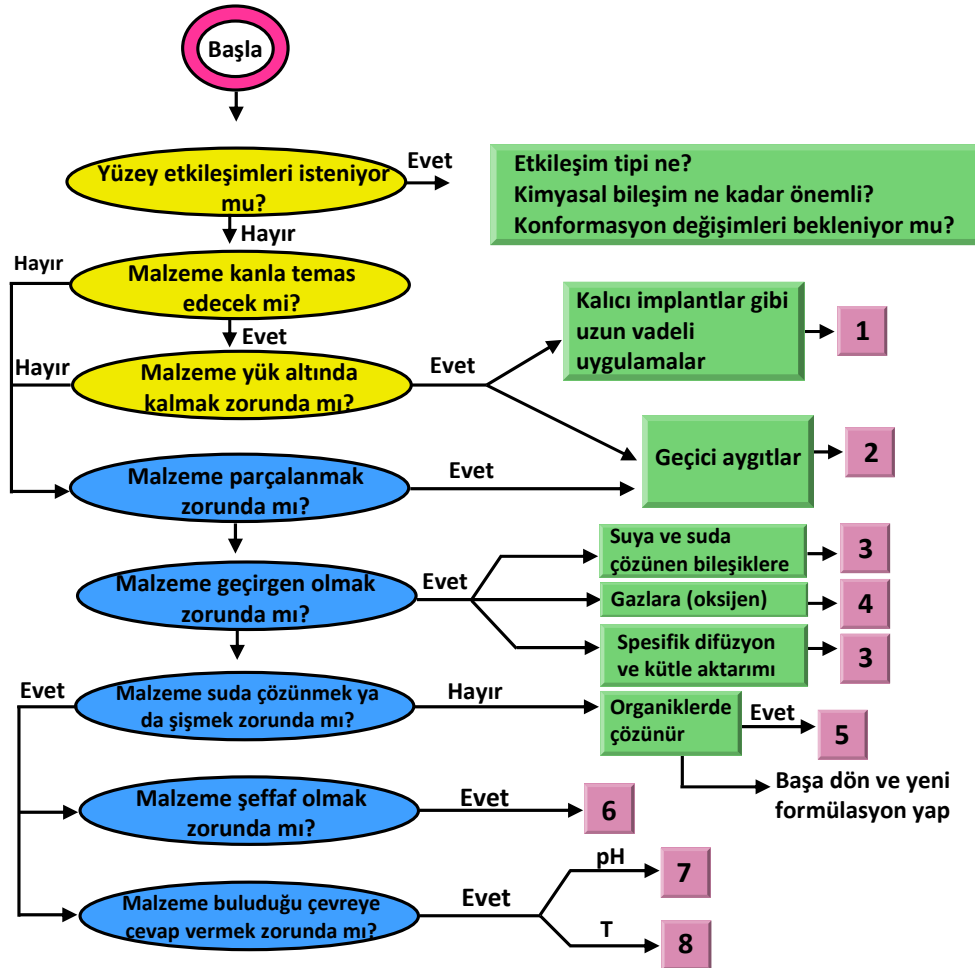
Hidrofiliklik, kayganlık, pürüzsüzlük ve yüzey enerjisi gibi yüzey özellikleri polimerin dokularla ve kanla olan biyouyumunu etkilemesinin yanı sıra, tasarlanan formülasyonun dayanıklılık, geçirgenlik ve parçalanma gibi fiziksel özelliklerini de etkiler. Ayrıca, hidrolik parçalanmaya uğrayan ve şişen polimerler için yüzey özellikleri polimerin su absorblama kapasitesini de belirler. Kontrollü ilaç salımına yönelik formülasyonlar açısından göz önünde bulundurulması gereken polimerin yığın özellikleri ise molekül ağırlığı, yığın modülü ve çözünürlüğüdür. Mikromorfoloji ve gözenek boyutu gibi matriksin yapısal özellikleri de ilaç salımı sırasında vücut sıvılarının polimere ve ilacın polimerden kütle aktarımını etkilediğinden önemlidir [62, 83, 84].

Çizelge 3.4 Kontrollü salım formülasyonlarında kullanılan polimerlerin sınıflandırılması ve seçim kodları [62, 68]

Doğal polimerler	
<i>Protein bazlı polimerler</i> (2)	<i>Polisakkaritler</i> (2)
Kolajen, albumin, jelatin	Agaroz, aljinat (3), karagenan (8), hyaluronik asit, kitozan (3, 7)
Sentetik polimerler	
<i>Biyoparçalanabilir</i>	<i>Biyoparçalanamayan</i>
Poliesterler, poli(laktik asit), poli(glikolik asit), poli(hidroksi butirat), poli(ϵ -kaprolakton), poli(β -malik asit), poli(dioksanlar), poliamitler, poli(imino karbonatlar), poliamino asitler, fosfor bazlı polimerler, polifosfatlar, polifosfonatlar, polifosfazenler (2)	Selüloz türevleri, karboksimetil selüloz, etil selüloz (EC), selüloz asetat, selüloz asetat propiyonat, hidroksipropil metil selüloz (7) Silikonlar, kolloidal silika, polisiloksanlar(6)
Poli(siyano akrilatlar), poliüretanlar, poliorto esterler, polidihidropiranlar, poliasetaller (1)	Akrilik polimerleri, polimetakrilatlar, poli(metil metakrilat), polihidro(etil metakrilat) (5, 6) Polivinil pirolidon, etil vinil asetat, poloksamerler, poloksaminler (8)

Kontrollü ilaç salımı uygulamalarında birçok tipte polimerle çalışılmaktadır ve kullanılan polimerler Çizelge 3.4'te görüldüğü gibi doğal ve sentetik olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmıştır [62, 72, 83-85]. Kontrollü salım formülasyonları, vücuda veriliş yoluna bağlı olarak özel bir aygıt (deriye yapıştırılan bantlar, vajinal halkalar gibi) şeklinde de tasarlanabilmekte ve bu da kullanılan polimer seçimini etkilemektedir. Bu nedenle, kontrollü salım formülasyonlarında polimer seçimi kritiktir, rastgele yapılamaz ve kesin seçim kriterleri uygulanmalıdır [62]. Şekil 3.7, polimer seçiminde izlenecek yol ve

sorulması gereken sorular hakkında rehberlik ederek bu kritik süreci sistematik bir mantık çerçevesine oturtmaktadır. Şekil 3.7'deki numaralar Çizelge 3.4'te ilgili numara ile kodlanmış polimer tipine karşılık gelmektedir.



Şekil 3. 7 Kontrollü salım formülasyonları hazırlanırken polimer seçiminde izlenecek yol [17, 62]

3.1.3 Kontrollü İlaç Salımına Yönelik İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerinin Hazırlanmasında Polimer Karışımlarının Kullanımı

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde istenen salım profilini elde etmek için polimer/ilaç oranı, kaplama kalınlığı, polimer tipi ve formülasyona eklenen plastikleştiricinin miktarı gibi bazı proses parametreleri değiştirilir. Fakat bu parametrelerin değiştirilmesi gelişigüzel yapılamaz ve bazı kısıtlamalarla sınırlandırılmıştır. Örneğin, kaplamanın çok ince ya da çok kalın olması kaplamanın yırtılmasına ya da kaplamada çatlaklar oluşmasına neden olabilir ki bu da ilaç-polimer kompozit formülasyonun içerdiği ilacı birdenbire salmasına neden olur. Eklenen plastikleştirici miktarının çok yüksek olması

formülasyonun yapışkan bir hal almasına, az olması da kırılabilir ve ufalanabilir olmasına neden olur. Bu nedenle salım kinetiğini bu gibi parametreleri ayarlayarak optimize etmek oldukça zor ve zaman alıcı bir süreçtir. Bu kısıtlamaların üstesinden gelinmesinin ilginç ve alternatif bir yolu farklı fizikokimyasal özellikler (mide-barsak sistemindeki çözünürlük, su ve ilaç geçirgenliği ve mekanik dayanım gibi) sergileyen iki polimerin karışımlarının kullanılmasıdır. Basit bir yaklaşımla, sadece karışım oranı (polimer1/polimer2) değiştirilerek elde edilen ilaç-polimer kompozit formülasyonun fizikokimyasal ve salım özellikleri etkin bir biçimde değiştirilebilir. Bu durumda sadece salım eğrisinin eğimi değişmekle kalmaz aynı zamanda salım eğrisinin şekli yani salım mekanizması da değişebilir. Kontrollü salım formülasyonlarında polimer karışımı kullanılmasının sadece istenen ilaç salım kinetiğini ayarlamayı kolaylaştırmakla sınırlı kalmayıp aynı zamanda bazı durumlarda formülasyonun mekanik dayanıklılığını arttırması da başka bir önemli noktadır [86].

Polimer karışımlarının kontrollü ilaç salımında salım profilinin istenilen şekilde ayarlanabilmesi için kullanımı oldukça yaygındır ve bu amaçla yaygın olarak kullanılan bazı polimer karışımları Çizelge 3.5'te verilmiştir [80]. Kontrollü salıma yönelik formülasyonların tasarımında kullanılan polimer karışımları kimyasal yapı, ısı özellikleri, karışma ve çözünme gibi özelliklere göre sınıflandırılabilir. Başka bir sınıflandırma parametresi de mide-barsak sistemindeki çözünürlükleridir. Bu parametre göz önüne alınarak yapılan sınıflandırmada karışımlar dört gruba ayrılır [86]:

- Mide-barsak sisteminde çözünmeyen polimerler
- Mide-barsak sisteminde çözünen polimerler
- Enterik (barsakta çözünen) polimerler
- Enzimatik olarak parçalanabilen polimerler

Kontrollü salım sistemlerinde polimer karışımlarının kullanılması aşağıda belirtildiği gibi önemli avantajlar sunar [86]:

- İstenen mekanik özellikleri, ilaç salım profillerini ve mekanizmalarını ayarlamayı kolaylaştırma,
- Film oluşumunu iyileştirme ve raf ömrünü uzatma,

- Mide-barsak sisteminde bölgeye özel ilaç salımında yeni stratejiler geliştirme imkanı sağlama (kolona hedeflendirme gibi).

Çizelge 3.5 İlaçların salım profillerini ayarlamakta kullanılan çalışılmış polimer karışımları [80]

Polimer karışımı	İlaç(lar)
HPMC+NaCMC	Losartan potasyum Atenolol Diltiazem HCl Zidovudine Ketoprofen Naproksen sodyum Kaptopril Tiamin hidroklorit Metronidazol
HPMC+HPC	Asetaminofen
HPMC+EC	Tramadol Metoprolol tartarat Glipizit Propanolol hidroklorit Kaptopril Metronidazol
HPMC+PVP	Kafein Teofilin Diklofenak Diltiazem sodyum HCl
HPMC+karagenan	İbuprofen Naproksen sodyum Salbutamol sülfat Klorfeniramin maleat
EC+ksantan gum	Metoprolol tartarat İbuprofen
HPMC+ksantan gum	Glipizit
HPMC+karbopol 940	Diklofenak sodyum Propanolol hidroklorit
EC+NaCMC	Propanolol hidroklorit
HPMC+ PEOX	Difilin
HPMC+EC+carbopol-971P	Zidovudine
HPMC+HCMMA	Teofilin

HCMMA (hidroksipropilselüöz metilmetakrilat),
NaCMC (sodyum karboksimetil selüöz), PEOX (polietiloksazolin)

Polimer karışımlarıyla kontrollü ilaç salım formülasyonları hazırlanırken polimerlerin seçimi çok basit bir süreç değildir ve seçilen polimerlerin özelliklerinin salım mekanizması üzerindeki etkilerinin iyi kavranmasını gerektirir [86]. Polimerlerin

bireysel özelliklerinin yanı sıra, hazırlanan karışımdaki polimerlerin uyumluluğunun (compatibility) belirlenmesi polimer karışımlarının polimerlerin tek başına kullanımından daha avantajlı olduğunun kanıtlanması açısından hayati önem taşımaktadır [87].

3.1.3.1 Kontrollü İlaç Salımına Yönelik İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerinin Hazırlanmasında Selülozik Polimerlerin ve Karışımlarının Kullanımı

Son yıllarda ilaç salımında geciktirici olarak doğal ya da yapay polimerlerden ve/veya polimer karışımlarından oluşan **hidrofilik matrisler** yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Suyla şişen matris yapı olarak adlandırılan hidrofilik matrisler iki gruba ayrılabilir: suyla şişen fakat suda çözünmeyenler yani **hidrojeller**, suyla şişen ve suda çözünenler yani **hidrofilik polimerler**. Selüloz türevi polimerlerin çoğu (selüloz esterler ve EC hariç) hidrofilik yapıdaki monomerlerden oluşmuşlardır ve ikinci gruba girmektedirler. Düzenli bir zincir yapısına sahip olan bu polimerler hidrojen köprüleri şeklinde bağ kurma yeteğine sahip olduklarından su girişinin engellendiği bir yapı oluştururlar [80, 88].

Selüloz bitkilerin çeperlerinde yer alan ve yeryüzünde en bol bulunan doğal polimerdir. Petrol bazlı polimerlerin ve kimyasalların fiyatlarındaki artış, dikkatleri yenilenebilir bir polimer olan selüloza çekmiş ve bu da endüstride selüloz türevi polisakkarit yapılı polimerler olan selüloz eterlerin üretiminin artması şeklinde bir yansıma bulmuştur. Selüloz eterleri en çok su bazlı formülasyonların reolojisini kontrol etmekte kullanılırlar. Su tutma, koloidal süspansiyonları stabilize etme, film oluşumunu iyileştirme, kayganlaşma ve jelleşme gibi fonksiyonlara sahiptirler. Bu polimerler oral ve topikal kullanım açısından güvenlidir ve dolayısıyla gıda ürünlerinde, kozmetikte, kişisel bakım ürünlerinde ve ilaç formülasyonlarında yaygın olarak kullanılırlar [89-91].

Selüloz ve selüloz eterleri; biyoparçalanabilirlik, suda çözünürlük ve film oluşturma kapasitesi gibi özelliklerinden dolayı son yıllarda ilaç uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır [92]. Tüm selüloz eterler bulundukları çözeltinin viskozitesini arttırırlar, ıslatma özellikleri vardır ve üstün film oluşturma özellikleri sayesinde uygulandıkları dokuyla temas süresini uzatırlar [93]. Selüloz türevlerinin LCST davranışı göstermeleri ilaç salımında taşıyıcı olarak özellikle ilgi çekmelerine neden olmaktadır

[87]. Selüloz türevi polimerlerin çoğu ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte en çok kullanılanları; HPMC, HPC, EC, metil selüloz (MC), selüloz asetat ftalat (CAP) ve hidroksipropil metil selüloz ftalat (HPMCP) tır [91].

Selülozik polimerlerle hazırlanan ilaç içeren hidrofilik matriksler; üretimlerinin kolay ve ucuz, formülasyonlarının basit ve iyi in-vitro ve in-vivo performansa sahip olmaları nedeniyle kontrollü salım formülasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır [80, 94-98]. Bu tip polimerlerle hazırlanan kontrollü salım formülasyonlarında ilaç salım mekanizması ve kinetiği, ilacın çözünürlüğü ve/veya polimerlerin şişme ve erozyonuyla kontrol edilir [95-98]. Suyla veya biyolojik sıvılarla temas ettiğinde polimerin dış yüzeyinin hidrate olması; hacmin artmasına, zincirlerin gevşemesine ve böylece polimerin camsı halden lastiksi hale geçerek şişmesine neden olur. Tablet ve benzeri şeklindeki dozaj formlarının dışında oluşan bu psödo jel tabakası, matriksten ilaç salımını ve buna ters yönde gerçekleşen matrikse doğru olan sıvı difüzyonunu kontrol eder [80, 95-98]. Sisteme su girdikçe bu jel tabakasının kalınlığı gittikçe artar ve zamanla daha önce suyla temas etmiş, yüzeye yakın polimer zincirleri sıkılığını kaybederek gevşer ve en sonunda parçalanır. Dolayısıyla hidrofilik matrikslerden ilaç salımı; suyun matrikse girmesi, matriksin şişmesi, ilacın çözünmesi ve jel tabakasından difüzyonu ve şişen matriksin erozyonu gibi birçok farklı mekanizmanın bir arada gerçekleştiği kompleks bir süreçtir [80].

Bu tezde HPMC, HPC ve EC selülozik polimerleri ve bu polimerlerin PVP ile oluşturduğu karışımlar kullanılmıştır. Bu nedenle de söz konusu karışımlar kullanılarak elde edilen kaynak verilerine aşağıda kısaca değinilmiştir.

PVP-HPMC karışımlarının kullanımı

Tüm selüloz eterler arasında hidrofilik matrikslerde ilaç salımını geciktirici bileşen olarak en çok kullanılanlardan biri HPMCdür [80]. Vücutta kullanımının uygun olması; farklı molekül ağırlığı ve viskoziteye sahip birçok türünün olması; basit, dayanıklı ve kolay hazırlanabilir dozaj formlarında kullanıma uygun olması; HPMC'nin kontrollü salım formülasyonlarında en yaygın kullanılan selülozik polimer olmasının nedenlerinden bazılarıdır [80, 95-98]. HPMC suda zor çözünen bir polimerdir, suyla temas ettiğinde

şışerek dış yüzeyinde hidrokolloid bir jel tabakası oluşturur ve ilaç salımını yavaşlatıcı bir etki yaratır [43, 99].

PVP suda kolay çözünebilen bir tersiyer amiddir ve biyouyumluluğu yüksek olduğu için ilaç teknolojisinde birçok uygulamada kullanılmaktadır [99]. PVP; HPMC polimerine göre çok daha hızlı çözüldüğünden bu iki polimerin karışımıyla hazırlanan bir ilaç-polimer kompozit formülasyonun ilaç salım hızını, sadece tek polimerle hazırlanana göre, daha da hızlandırmak ya da yavaşlatmak mümkün olabilir. Bunun yanı sıra, PVP polimerinin aynı zamanda güçlü bir Lewis bazı olması ve yapısındaki polar karbonil gruplarının güçlü bir proton alıcısı olarak davranması, HPMC gibi yapısında hidroksil grupları barındıran bir polimerle hidrojen bağı yapabilmesini sağlar. Hidrojen bağı gibi bu tip etkileşimler, karışmadan kaynaklanan Gibbs serbest enerjisine negatif bir entalpik katkı yaparak polimerlerin karışma özelliklerinin iyileşmesini ve homojen karışımlar elde edilmesini sağlar. PVP-HPMC karışımlarının hangi oranda olursa olsun yüksek oranda karışabilen homojen karışımlar oluşturdukları belirtilmiştir [95, 99]. Yapılan gerilme mukavemeti ve DSC (diferansiyel taramalı kalorimetre- differential scanning calorimetry) analizleriyle de bu desteklenmiştir. Yapılan gerilme mukavemeti analizlerinde, uyumlu ve karışabilir polimer karışımlarında görüldüğü gibi PVP-HPMC karışımlarına ait gerilme mukavemeti değerlerinin saf polimerlerin gerilme mukavemetleri arasında bir değer olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde DSC analizlerinde de; PVP-HPMC karışımlarına ait, iki polimerin saf haldeki camsı geçiş sıcaklıkları arasında yer alan tek bir camsı geçiş sıcaklığı belirlenmiştir ki bu da yine bu iki polimerin uyumlu olduğunu ve tamamen karıştığını göstermektedir [99].

PVP-EC karışımlarının kullanımı

EC, kontrollü salım sistemlerinde sıklıkla kullanılan, mide-barsak sisteminde çözünmeyen, hidrofobik ve yarı kristalin bir polimerdir. Kaplama maddesi olarak kullanılan bu polimer esnek bir yapıya sahip olup çok iyi film oluşturma ve ilaç salımını geciktirme özelliğine sahiptir. Çünkü birçok ilaca ve suya karşı geçirgenliği zayıftır [58, 86, 100-104]. Geçirgenlik konusundaki bu kısıtlamayı ortadan kaldırmak için EC ile hazırlanan polimer karışımlarına PEG, PVP ve HPMC gibi suda çözünen polimerler katılabilir [58, 86, 100, 105].

ECün esnek yapısına karşın PVP kırılğan yapıya sahip bir polimerdir. Katı yüzeylere iyi yapışma özelliği vardır fakat esnek yapılı ve ince film oluşturma özelliği kötüdür. Dolayısıyla PVP ve EC kullanılarak hazırlanan karışımlarda polimerlerin oranları değiştirilerek dayanımı, geçirgenliği ve ilaç salım hızı ayarlanabilir formülasyonlar elde etmek mümkün olur [58, 86, 100, 102, 105]. PVP-EC karışımlarıyla kontrollü salım için deriye yapıştırılan bantların hazırlandığı bir çalışmada, karışımdaki EC oranı arttırıldığında ilaç salımının yavaşladığı saptanmıştır [105]. PVP-EC karışımlarıyla membran hazırlanan bir başka çalışmada da, elde edilen membranların sadece PVP ile hazırlananlara göre daha iyi mekanik ve film oluşturma özelliklerine, sadece EC ile hazırlananlara göre ise daha iyi geçirgenliğe sahip olduğu görülmüştür [102].

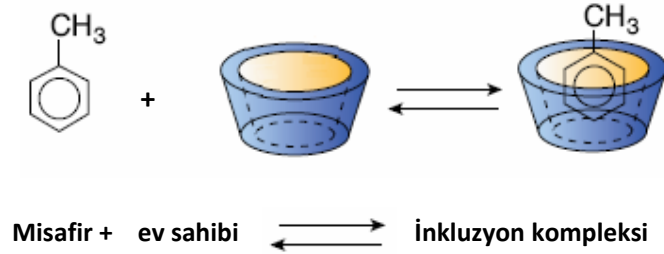
PVP-HPC karışımlarının kullanımı

HPC; alkil substitue ve hidrofilik bir polimerdir. Üstün film oluşturma, parçalanma ve biouyumluluk gibi avantajları nedeniyle birçok araştırmanın ve endüstriyel uygulamanın odağı haline gelmiştir. Çalışmaların çoğu; modifiye HPC, HPC hidrojelleri, çapraz bağlı HPC nanotanecekleri ve HPCün hidrojen bağı oluşturabileceği çeşitli polimerle (Polivinil asetat-PVA, Poliakrilik asit-PAA, Poli(akrilonitril-co-akrilik asit)-PAANA, Polivinil Metil Eter-PVME ve PVP gibi) karışımlarının hazırlanması üzerine odaklanmıştır [86]. Bir çalışmada yapılan DSC analizlerinde; PVP-HPC polimer karışımlarına ait, belirlenen tek bir camsı geçiş sıcaklığı bu iki polimerin uyumlu olduğunu ve homojen bir karışım elde edildiğini göstermektedir [106].

3.1.4 Kontrollü İlaç Salımına Yönelik İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerinin Hazırlanmasında β -CD ve β -CD/Polimer Karışımlarının Kullanımı

CDler ve kimyasal modifiye formları kimya ve ilaç alanında gittikçe artan bir ilgiye sahiptirler [35, 107-112]. Kaynaklarda CDlerin parenteral, oral, oftalmik (göz yoluyla uygulanan), nazal (burun yoluyla uygulanan), dermal (deri yoluyla uygulanan), rektal (rektum yoluyla uygulanan) ve pulmoner ilaç salımında kullanımına geniş bir şekilde yer verilmiştir [110-112]. Bu moleküller zehirsizdirler (GRAS) ve mide-barsak sisteminin üst kısımlarında çözünmezler fakat barsakta tamamen metabolize olurlar [113]. Hem bahsedilen bu özellikleri hem de sahip oldukları oyuk sayesinde birçok ilaçla inkluzyon kompleksi oluşturma eğilimi CDlerin ilaç-polimer kompozit tanecikleri gibi çoklu

yapılarda taşıyıcı olarak kullanımları açısından büyük ilgi çekmelerine neden olmaktadır [113, 114]. β -CD ve türevleri, lipid membranlardan kolestrolü etkin bir biçimde ekstrakte etme kapasitesine sahip olduğundan en çok kullanılan CD türüdür [114].



Şekil 3. 8 CDlerle kompleks oluşumu [112]

CD molekülleri, glukoz ünitlerinin özel diziliminden dolayı konik bir yapıya sahiptirler. Bu konik yapının iç kısmındaki hidrofobik oyuk, birçok ilacı ve hidrofobik molekülü içine alarak ev sahibi-misafir (host-guest) kompleksleri (bu tanımlamada CD molekülü diğer molekülü içine aldığı için ev sahibi, CD içine giren molekül de misafir olarak adlandırılır) olarak da adlandırılan inkluzyon kompleksi oluşumunu sağlar (Şekil 3.8). Bu şekilde kompleks oluşumuyla, ilacın fiziksel ve kimyasal özellikleri değiştirilerek çözünme ve salım davranışı da değiştirilmiş olur [15, 35, 107-111, 115-118]. Kaynaklarda ilaç-CD komplekslerinin oluşumunda etkin olan başlıca beş etkileşim mekanizması önerilmiştir: (1) hidrofobik etkileşimler, (2) van der Waals etkileşimleri, (3) misafir molekülün (ilaç) polar gruplarıyla ev sahibi molekülün (CD) hidroksil grupları arasında hidrojen bağı oluşumu, (4) substrat inkluzyonu ile CDdeki oyuktan yüksek enerjili suyun açığa çıkmasından kaynaklanan serbestleşme ve (5) CD-H₂O eklentisindeki (addcut) konformasyonel gerininin (strain) serbestleşmesi [15, 107, 109, 112, 115, 116, 119, 120]. Yapılan çalışmalar, CDlerin inkluzyon kompleksi oluşturmalarının yanı sıra noninkluzyon kompleksleri ve misale benzer yapılar gibi farklı yapıda kompleksler oluşturduğunu da göstermektedir [35].

İlaç moleküllerinin CDlerle inkluzyon komplekslerinin oluşturularak modifiye edilmesi ve ilaç-CD kompozit yapılarının hazırlanması; çözünürlük, çözünme hızı, kimyasal kararlılık, suda az çözünen ilaçların absorpsiyon ve biyoyoumluluğunun arttırılması ve ilaçların zehirli ve yan etkilerinin azaltılması için geliştirilmiştir [35]. İlaç-CD inkluzyon kompleksi oluşumu; uçuculuğu ve ilaca ait kötü koku ve tatları baskılar, barsak ve göz

dokularının tahrişini önler, ilacın formülasyondaki başka ilaç maddeleriyle olan geçimsizliğini giderir, yağların ve sıvı haldeki ilaçların mikrokristalin ve amorf toz halde formülasyonuna olanak verir. Tüm bunların yanı sıra; ilacın kararlılığını, dokular tarafından absorpsiyonunu ve biyoyumunu artırır ve plazma seviyesini de artırarak uygulanan dozajın azaltılmasını ve kontrollü salımını sağlar [35, 107, 108, 110, 115, 116, 118, 121, 122].

CDlerin tek başına kullanımıyla ilaç-CD kompozit yapıları hazırlanabileceği gibi polimerik taşıyıcılarla hazırlanan kontrollü salım formülasyonlarına CD katılmasıyla da kompozit yapılar üretmek mümkündür [112, 115, 123]. Polimerik matrikslerden ilaç salımını kontrol etmede ortaya çıkan başlıca sorunlar; ilacın aniden salımı (burst release), ilacın salım ortamında düşük oranda çözünmesi ve ilacın taşıyıcı içerisinde iyi dağılmamasıdır. Aynı polimer karışımlarında olduğu gibi polimerik matrikslere CD katılmasıyla bu tarz problemlerin üstesinden gelinerek salım mekanizması değiştirilebilir. Polimerik matrikslere CD katılması; ilacın çözünürlük, polimerin erozyon ve hidrasyon davranışını değiştirebilir. Bunun yanı sıra, CDlerin hidrofilikliği artırması nedeniyle biyomalzemelerin kana karşı olan uyumlarını iyileştirdiği bilinmektedir [115]. Polimerlerin CDlerle fonksiyonlandırılmasının formülasyonun ilaç yükleme oranını arttırdığı ve salım davranışını değiştirdiği saptanmıştır [115, 123]. Hazırlanan kompozit formülasyona CD katılmasının formülasyondaki ilaç ve polimerin özelliklerine bağlı olarak bazı durumlarda çözünürlüğü artırarak salım hızını arttırdığı, bazı durumlarda da salım hızını yavaşlattığı gözlenmiştir [80, 115].

CDlerle inkluzyon kompleksi hazırlanması için birlikte öğütme (cogrinding), dondurarak kurutma, sulu çözeltilerin yavaş buharlaştırılması, yoğurma (kneading), nötralizasyon, püskürterek kurutma, birlikte çöktürme ve kristallendirme gibi çeşitli yöntemler bulunmaktadır [15, 23, 31, 110, 116, 117, 124]. Fakat çoğu apolar ilacın sudaki çözünürlüğünün düşük olması bu yöntemlerin kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca; bu yöntemlerin çoğu uzun zaman alan ve yüksek enerji tüketimi gerektiren çok kademeli proseslerdir ve üründe çözücü kalıtısına neden olurlar. Geleneksel proseslerden kaynaklanan bu gibi dezavantajlar ürünün kullanımı sırasındaki özelliklerini olumsuz etkiler [15, 31, 116, 117, 120, 124]. CDlerle inkluzyon kompleksi oluşturmada SCF yöntemlerinin de yaygın olarak kullanıldığı ve başarılı sonuçlar verdiği kaynaklarda

belirtilmiştir (Çizelge 3.6) [15, 16, 23, 31, 35, 66, 111, 115-117, 119, 120, 122, 124, 125].

Çizelge 3.6 SCF ortamında hazırlanan ilaç-CD komplekslerinde kullanılan ilaçlar [125]

	İlaç
Geraniol, hardal yağı	Kolesterol
Asetaminofen	Arilfosfinler
Piroteksikam	İtrakonazol
Mikonazol	Sodyum tuzları
Eflusimib	Hidroksiflavon
İbuprofen	Benzokain
Naproksen	Bupivakain, mepivakain
Flurbiprofen	Simvastatin
Sitral, timol, karvakrol	Çeşitli trifenil fosfin türevleri
İmazalil	Bütün <i>trans</i> -likopenler
Salisilik asit	Karbohidratlar
Azobenzen	İnsan serumu immunoglobulini G
Budesonit	Ketoprofen
İndometazin	Ekonazol
Polianilin	

3.2 Kontrollü İlaç Salımına Yönelik İlaç-Polimer Kompozit Mikrotaneciklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Yöntemler

3.2.1 Geleneksel Yöntemler

İlaç-polimer kompozit mikrotaneciklerinin hazırlanması için ilacın polimere yüklendiği kimyasal, fiziksel ve fizikokimyasal olmak üzere üç ana grupta toplanan çok çeşitli **enkapsülasyon** veya **birlikte çöktürme** yöntemleri bulunmaktadır (Çizelge 3.7). Elde edilen veya edilmek istenen taneciklerin boyutuna göre **mikroenkapsülasyon** (microencapsulation) ya da **nanoenkapsülasyon** (nanoencapsulation) olarak da adlandırılan enkapsülasyon yöntemlerinde kaplama maddesi olarak seçilen polimer ilaç çekirdeklerinin üzerine çöktürülerek **çekirdek-kabuk** (core-shell) yapısında **mikrokapsül** (bkz. Şekil 3. 4a) şeklindeki mikrotanecikler elde edilir. Birlikte çöktürme yöntemlerindeyse ise genelde **mikroküre** (bkz. Şekil 3. 4b) şeklindeki mikrotanecikler elde edilir [68]. Oluşan mikrotanecik yapısının bu iki tipten hangisi şeklinde olacağını tanecik hazırlama yöntemi ve/veya tanecik oluşum mekanizması belirler. Uygulanan yöntemde seçilen maddelerin çökme hızlarını kontrol etmek mümkünse tanecik yapısı

önceden belirlenerek istenen yapıda tanecik üretmek mümkün olabilir. Örneğin, koaservasyon (faz ayrımı) yönteminde sıvı ortamda iki ayrı faz oluşturulur, daha sonra bu fazlarının çözücülerinin farklı zamanlarda uzaklaştırılmasıyla ilaç önce polimer de daha sonra onun üstüne çöktürülerek mikrokapsül yapısında mikrotanecikler elde edilir. Akışkan yatak yönteminde ise, kaplanmak istenen katı ilaç tanecikleri akışkan yatak yardımıyla havada dağıtılır; üzerine polimer çözeltisi püskürtülür ve tanecikleri çevreleyen sıvı fazdaki çözücünün sıcak havayla uzaklaştırılması sonucu mikrokapsül yapısında mikrotanecikler oluşur. Püskürtmeli kurutmanın kullanıldığı bir başka örnekte ise, ilacın çözünmediği bir çözücüyle hazırlanmış polimer çözeltisinin içerisinde ilaç tanecikleri dağıtılır ve püskürtmeli kurutma işlemine tabi tutulur. Bu durumda, polimer ortamda hazır bulunan ilaç taneciklerinin üzerine çöker ve mikrokapsül yapısında mikrotanecikler elde edilmiş olur. Bu örneklerle benzer uygulamalarda ilaç ve polimerin çökme hızlarını kontrol ederek mikrokapsül yapısında mikrotanecikler elde etmek mümkündür. Çökme hızlarının kontrol edilemediği uygulamalarda ise tanecik yapısını çökme mekanizması belirler. Çökme mekanizmasını ve çökme hızlarını etkileyen parametreler ise ilaç ve polimerin ilgili çözelti içerisindeki çözünürlükleri ve çökme esnasındaki aşırı doygunluk derişimleridir. İçerisinde bu tezde kullanılan yöntem olan SCF ile tanecik hazırlama proseslerinin de yer aldığı bu tip yöntemlerde ilacın çökme hızının yüksek olması onun daha önce çökmesine ve polimerin de onun üstüne çökerek mikrokapsül yapısında mikrotanecikler elde edilmesine neden olur. İlaç ve polimerin çökme hızları birbirine yakın ise ikisi birlikte çökerek mikroküre yapısında mikrotanecikler oluşturur [64, 68, 71, 126].

Çizelge 3.7’de görüldüğü gibi ilaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanması için birçok geleneksel yöntem bulunmaktadır. Şekil 3.9’da da bazı geleneksel mikrotanecik hazırlama yöntemlerinin özellikleri sergilenmiştir. Bu yöntemlerin her biri kendi özgü birtakım dezavantajlara sahiptir. Örneğin, öğütme gibi mekanik proseslerde işlem sırasında oluşan sürtünmelerden kaynaklanan ısı ve mekanik gerilimler taneciklerin zarar görmesine neden olabilir. Kristallendirme/çöktürme ve emülsiyon/çözücü buharlaştırma proseslerinde çok miktarda çözücü ve/veya surfaktan kullanıldığından oluşan tanecikler çözücü ve/veya surfaktan kalıntısı içerebilir ve saflaştırmak için ek işlemler gerekebilir. Bu proseslerde kullanılan organik çözücülerin çoğu insan sağlığına

Çizelge 3.7 İlaç-polimer kompozit mikrotaneciklerinin hazırlanmasında kullanılan yöntemler [64, 127-130]

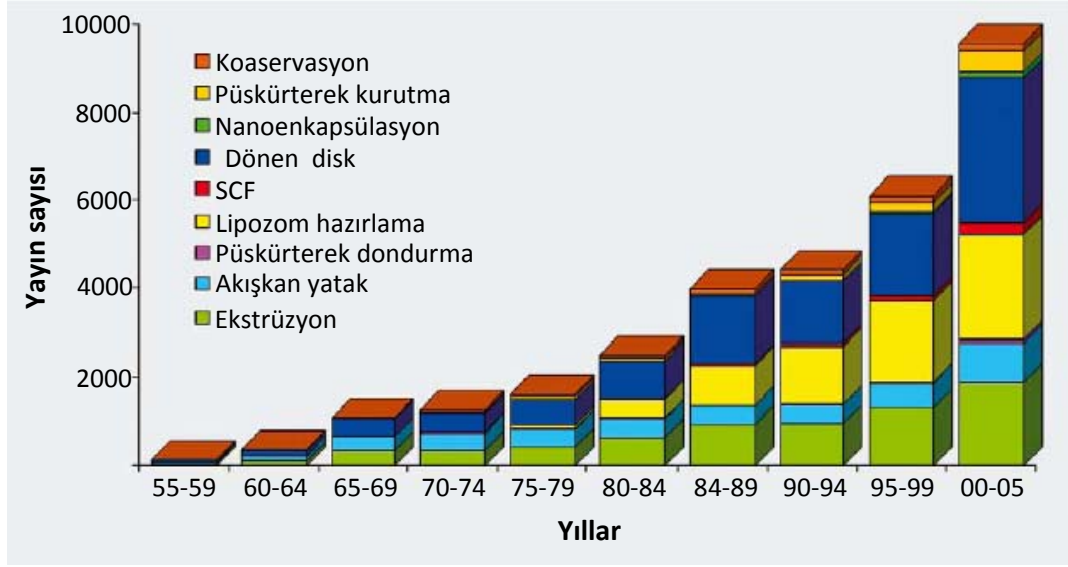
FİZİKSEL PROSESLER
Püskürterek kurutma Dondurarak kurutma Vakumda kaplama Elektrostatik aerosol yöntemi Elektrostatik kaplama (Pan coating) Hava süspansiyonlu kaplama (Air-suspension coating) Dönen disk (Spinning disk) Santrifüj ekstrüzyonu Titreşimli Nozul Akışkan yatakta kaplama (Wurster yöntemi) Elektrospraying Öğütme Süperkritik tanecik hazırlama yöntemleri
KİMYASAL PROSESLER
Polimerizasyon Ara yüzeysel polimerizasyon Ara yüzeysel polikondenzasyon In situ polimerizasyon Matriks polimerizasyonu Ara yüzeysel çapraz bağlanma Emülsiyon polimerizasyonu Süspansiyon polimerizasyonu Misel polimerizasyonu Delik yöntemi
FİZİKOKİMYASAL PROSESLER
İyonotropik jelleşme Koaservasyon Sulu çözücünden faz ayrımı Basit koaservasyon Kompleks koaservasyon Organik çözücünden faz ayrımı Emülsiyon oluşturma/çözücü buharlaştırma Kristallendirme/çöktürme Karşıt çözücü varlığında birlikte çöktürme Eriyebilir dispersiyon ve soğutma yöntemi Lipozom hazırlama İnkluzyon kompleksi oluşturma Polielektrolit kompleks oluşturma

		Akışkan yatak	Koaservasyon	Püskürterek kurutma	Dondurarak kurutma	Dönen disk	Lipozom hazırlama
İçeriğin özellikleri	hidrofilik						
	lipofilik						
	amfifilik						
	kati						
	sıvı						
	> 100 µm			n/a			n/a
	< 100 µm						
	İşletme giderleri	orta	yüksek	düşük	en düşük	orta	yüksek
Üretim kapasitesi	kesikli	1T	0.5T	2T/h	5T/h	1T/h	0.5T/h
Kontrollü salım mekanizması	sürekli						
	ısı						
	zaman						
	mekanik						
	sindirim						
		kolay	zor	imkansız			

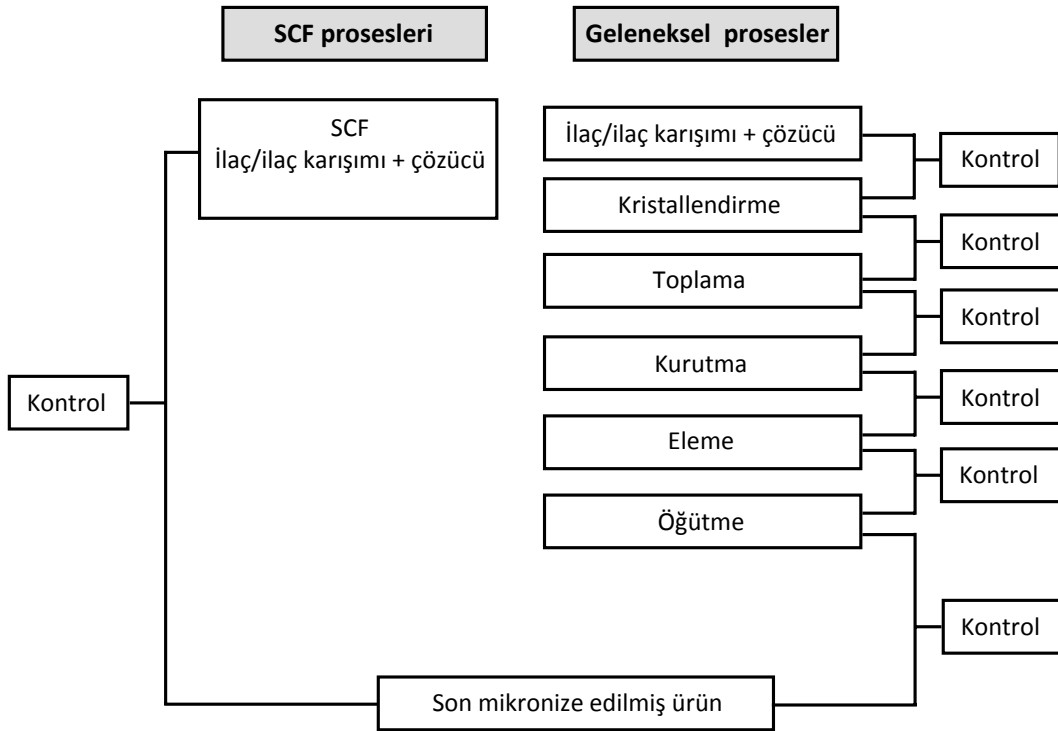
Şekil 3. 9 Bazı geleneksel mikroenkapsülasyon yöntemlerinin özellikleri [127]

zararlı olduğu için vücutta kullanılmadan önce taneciklerden uzaklaştırılmaları gerekir. Zehirli çözücülerin FDA tarafından belirlenen belirlenen seviyelerde uzaklaştırılması oldukça güç bir iştir ve bu amaçla yapılan kurutma işlemi uzun zaman alan birçok aşamadan oluşur ki bu aşamalar da ilacın kararlılığını etkiler. Püskürterek kurutmada ise kullanılan yüksek sıcaklıklar ısıya duyarlı malzemelerin bozunmasına neden olabilir. Tüm bu dezavantajlarının yanı sıra, geleneksel yöntemlerin çoğu (özellikle dondurarak kurutma gibi) oldukça maliyetlidirler. Ayrıca, bazı yöntemlerde (özellikle çözücü kullanılanlar) işlem sırasında çalışma koşullarında meydana gelen herhangi küçük bir değişim ürün özelliklerinde büyük değişimlere neden olabilir. Tüm bu dezavantajlar tanecik morfolojisi, boyutu ve boyut dağılımı gibi özellikleri olumsuz etkileyerek istenilen kalitede ürünlerin çevre dostu yöntemlerle elde edilmesini güçleştirmektedir [7, 11, 23, 24, 28, 35, 48, 50, 131-133].

Geleneksel yöntemlere ait dezavantajlar araştırmacıları alternatif yöntemler bulmaya yöneltmiş ve bu nedenle de son 20 yılda SCF teknolojisiyle tanecik hazırlama, klasik proseslerden kaynaklanan dezavantajları ortadan kaldıran alternatif bir yöntem olarak



Şekil 3. 10 Mikroenkapsülasyon teknolojisindeki eğilimler [127]



Şekil 3. 11 Süperkritik mikrotanecik hazırlama yöntemlerinin geleneksel mikron boyutlu toz üretim yöntemleriyle karşılaştırılması [7, 23]

kaynaklarda yer etmeye ve giderek de yaygınlaşmaya başlamıştır (Şekil 3.10). Kaynak özeti kısmında da belirtildiği gibi süperkritik tanecik hazırlama yöntemleri sadece akademik çalışmalarda kullanılmakla sınırlı kalmamış ticari uygulamalarda da yer

etmiştir. Düşük işlem sıcaklıkları (ısıyla bozunan maddeler için ideal, ilaç hammaddelerinin çoğu ve özellikle protein yapılı olanlar ısıya karşı hassastır), tek kademeli proses (Şekil 3.11) ve işletim kolaylığı, çözücü kalıntısı içermeyen ürünlerin elde edilmesine olanak vermesi, ek saflaştırma gerektirmemesi, çözücünün ($scCO_2$) proseste çevrimiçi kullanılabilmesi ve geri kazanımının kolay olması, ölçek büyütme elverişli ve çevre dostu bir teknoloji olması süperkritik tanecik hazırlama yöntemlerini geleneksel tanecik hazırlama yöntemlerinden üstün kılan özellikler arasında sayılabilir [7, 10, 11, 16, 24, 28, 31, 38, 41, 50, 57, 60, 72, 75, 128, 129, 131, 133-140].

3.2.2 Süperkritik Akışkan Yöntemleri

SCF kullanımıyla tanecik hazırlamada kullanılan çok çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Yöntem seçimi büyük oranda ilgili maddelerin SCFdaki çözünürlüğüne bağlı olarak yapılmaktadır. Bu nedenle, süperkritik tanecik hazırlama prosesleri; SCF'nin **çözücü**, **karşıt çözücü** veya **çözünen** olarak kullanıldığı prosesler olmak üzere üç ana grupta toplanmıştır [7, 23, 28, 78, 136, 141, 142]. Süperkritik tanecik hazırlama prosesleri, proseslerin çalışma prensipleri ve tanecik oluşum mekanizmaları Çizelge 3.8'de listelenmiştir.

İlaç ve/veya ilaç-polimer kompozit taneciklerinin SCF teknolojisiyle hazırlanmasında oksijensiz ortamda, düşük sıcaklık ve basınçlarda çalışılmasına olanak verdiği için genelde $scCO_2$ tercih edilmektedir. Bunun yanı sıra; işlem sonunda taneciklerden kolayca uzaklaştırılabilir, çevrim içi kullanılabilir, zehirsiz, ucuz ve çevresel açıdan güvenli oluşu ve yanıcı olmaması diğer tercih nedenleridir [10, 11, 13-17].

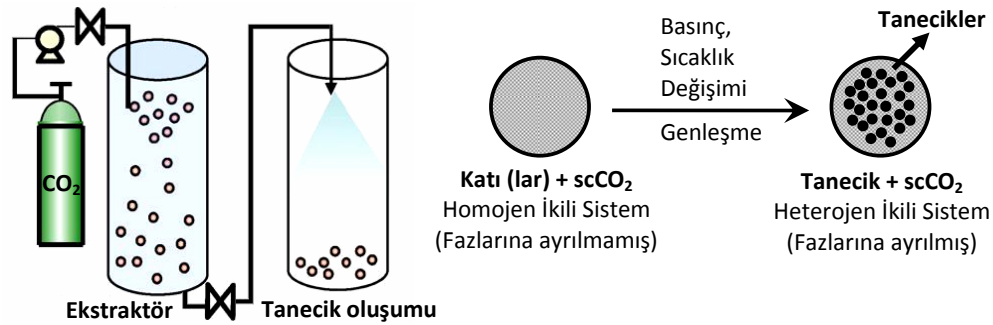
3.2.2.1 Süperkritik Akışkanın Çözücü Olarak Kullanıldığı Prosesler

Bu gruptaki yöntemlerden biri olan ve ilk olarak Krukonis [143] tarafından önerilen RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) prosesi, SCF içerisinde çözünen maddeler için kullanılır. İlgili maddeyi içeren doygun süperkritik çözeltinin yüksek basınçtan daha düşük basınçlı bir ortama bir nozülünden püskürtülmesi esasına dayanır. Adyabatik olarak genleşen SCF'nin basınç kaybıyla çözme gücü azalır, aşırı doygunluğa erişen çözeltideki katı kristallenerek çöker ve tanecik oluşumunu sağlar (Şekil 3.12).

Çizelge 3.8 Süperkritik tanecik hazırlama prosesleri hakkında temel bilgiler [20]

Proses	Çözünen (x_1)	Çözücü (x_2)	Karşıt çözücü (AS)	Çalışma mekanizması	Tanecik oluşum mekanizması
RESS	İlaç / ilaç karışımı	SCF	Yok	$(x_1 + x_2)$ çözeltisinin hızlı genişmesi	Hızlı genişlemekten dolayı SCF'nin çözme gücünü kaybetmesi
GAS	İlaç / ilaç karışımı	Organik çözücü	Basınçlı gaz / SCF	AS'in $(x_1 + x_2)$ çözeltisinde kabarcıklar oluşturması	Çözücünün gazdan dolayı hacimsel genişmesi
SAS	İlaç / ilaç karışımı	Organik çözücü	SCF	$(x_1 + x_2)$ 'nin AS içine püskürtülerek atomize edilmesi	$(x_1 + x_2)$ 'nin atomizasyonu, ve x_2 'nin AS tarafından ekstraksiyonu
PCA	İlaç / ilaç karışımı	Organik çözücü	Basınçlı gaz / SCF	$(x_1 + x_2)$ 'nin AS içine püskürtülerek atomize edilmesi (kesikli) veya $(x_1 + x_2)$ ve AS'in eş/karşıt akışlı olarak hücre içine püskürtülmesi	x_2 'nin AS tarafından ekstraksiyonu
SEDS	İlaç / ilaç karışımı	Sulu / susuz organik çözücü	SCF	$(x_1 + x_2)$ ve AS'in co-axial nozülünden geçirilmesi	$(x_1 + x_2)$ 'nin AS tarafından dispersiyonu ve x_2 'nin AS tarafından ekstraksiyonu
PGSS	Basınçlı gaz / SCF	İlaç / ilaç karışımı eriyiği	Yok	$(x_1 + x_2)$ çözeltisinin / dispersiyonunun hızlı genişmesi	x_1 'in faz değiştirmesi ve Joule-Thompson soğuma etkisi
DELOS	Basınçlı gaz / SCF	İlaç / ilaç karışımı	Yok	$(x_1 + x_2)$ çözeltisinin / dispersiyonunun hızlı genişmesi	x_1 'in faz değiştirmesi ve Joule-Thompson soğuma etkisi
SSI	Basınçlı gaz / SCF	İlaç-polimer fiziksel karışımı (organik çözücü yok)	Yok	Polimerin x_1 tarafından şişirilmesi ve x_1 içinde çözünen ilacın matriks içerisine emdirilmesi	x_1 'in faz değiştirmesiyle şişen polimerin eski haline dönmesi ve x_1 'in çözme gücünü kaybetmesiyle içindeki ilacın polimer matriksine hapsolması

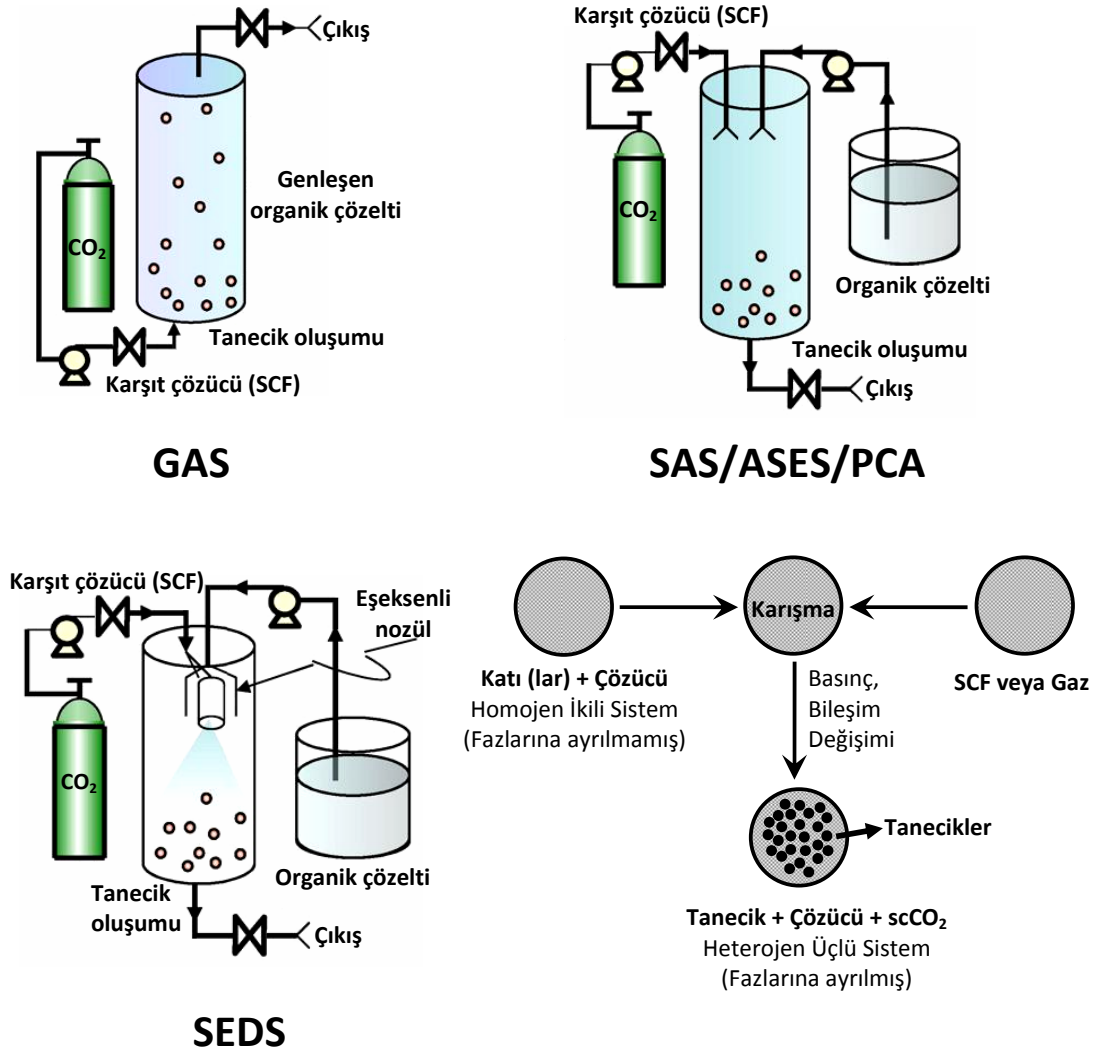
RESS prosesinin ilaç-polimer kompozit taneciklerinin üretimi açısından uygulanabilirliği, çoğu ilacın ve polimerin apolar özellikteki $scCO_2$ içerisindeki çözünürlüğü düşük olduğundan kısıtlıdır. Bunun yanı sıra, bu proseste aşırı miktarda çözücü tüketilir ve ani basınç düşüşünün neden olduğu Joule-Thompson etkisinden kaynaklanan soğuma nedeniyle tanecikler donarak nozulde birikir ve onun tıkanmasına neden olur. İşletim kolaylığı ve ölçek büyütme açısından engel oluşturabilecek bu tarz problemler araştırmacıları SCF kullanılan başka yöntemler bulmaya yöneltmiştir [7, 11, 23, 28, 56, 57, 77, 131, 132, 135, 136, 144, 145]. RESS prosesinin modifiye edilmiş hali olan RESOLV (Rapid Expansion of a Supercritical Solution into a Liquid Solvent) prosesinde aktif madde içeren çözelti surfaktan içeren sulu bir çözelti içine püskürtülür. Böylece nano boyuttaki damlacıklar içerisinde surfaktanla etkileşen çözünmüş aktif madde nano boyutlu tanecikler oluşturur [23, 131].



Şekil 3. 12 RESS prosesi ve tanecik oluşum mekanizması [31, 146]

3.2.2.2 Süperkritik Akışkanın Karşıt Çözücü Olarak Kullanıldığı Prosesler

Bu grupta yer alan ve değişik isimlerle anılan prosesler (Şekil 3.13) SCF'nin akışkanın karşıt çözücü olarak kullanıldığı proseslerdir ve SCF içerisinde çok az çözünen ve/veya çözünmeyen maddeler için kullanılırlar. Bu nedenle, RESS prosesine göre ilaç-polimer kompozit taneciklerinin üretimi açısından uygulanabilirlikleri daha yüksektir [11, 57]. İsimleri farklı olsa da bu yöntemler temelde birbirlerine çok benzerler. İlgili çözeltinin SCF'la karıştırılmasında farklı teknikler kullanılması bu proseslerdeki temel farklılığı yaratmıştır [52]. Karşıt çözücü proseslerinin en basiti olan ve ilk olarak Krukonis ve



Şekil 3. 13 Karşıt çözücü prosesleri ve tanecik oluşum mekanizmaları [31, 146]

Gallagher [147] tarafından geliştirilen GAS (Gas Antisolvent) prosesinde ilgili maddenin organik bir çözücüyle hazırlanmış çözeltisi içerisinde SCF kabarcıklar halinde geçirilir. Çözücüsüyle karışan SCF; çözelti hacminin artmasına, çözücünün genişleterek çözme gücünü kaybetmesine ve aşırı doygunluğa neden olarak kristallenme ve tanecik oluşumunu sağlar. GAS prosesinde çözücü-scCO₂ arasındaki kütle aktarım ve karışma hızının yavaş olması, çözücünün çöktürme ortamından yavaş uzaklaştırılması ve taneciklerin kurutulması için gereken sürenin uzun olması oluşan taneciklerin birbirine yapışık olmasına, topaklanmasına ve büyük boyutlara sahip olmasına neden olur. Bu gibi dezavantajları, GAS prosesini kütle aktarım hızını artırma ve tanecik boyutunu kontrol etme gibi önemli olan proses parametreleri açısından zayıf kılmıştır. Bu nedenle, karşıt çözücü yöntemlerinde çözücü-scCO₂ arasındaki kütle aktarım ve

karışma hızını arttırmaya yönelik yeni düzenlemelerin yapıldığı temelde aynı fakat uygulamada farklı diğer prosesler geliştirilmiştir [7, 11, 23, 28, 56, 57, 131, 132, 135, 136, 144].

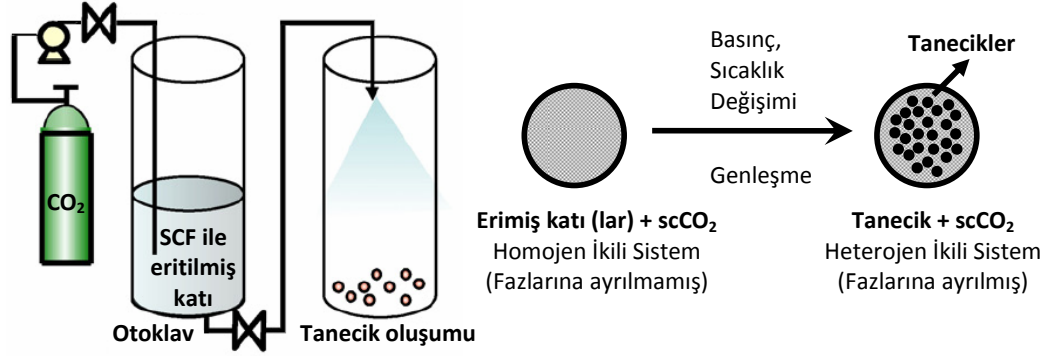
PCA/SAS/ASES (Precipitation with Compressed Antisolvents/ Supercritical Antisolvent/ Aerosol Solvent Extraction System) proseslerinde ilgili çözelti bir nozül yardımıyla sıkıştırılmış gaz/SCF olan karışık çözücü ortamına püskürtülür. Bu proseslerde, atomizer görevi gören nozül vasıtasıyla organik çözelti küçük sıvı damlacıklarına ayrıldığından ve buna bağlı olarak sıvının temas yüzeyi arttığından kütle aktarım ve karışma hızı GAS prosesine göre daha yüksektir. Karışık çözücü-organik çözücü fazı arasında oluşan iki yönlü kütle aktarımı sonucu çözücü hacminin genişmesi ve bu iki fazın karışmasıyla çözelti içindeki çözünen maddelerin çökmesi ve tanecik oluşumu sağlanmış olur. Bu prosesler hem kesikli hem de organik çözeltinin akış yönüyle eş veya ters yönlü CO₂ akışı sağlanarak sürekli tipte de çalıştırılabilir. Bunun yanı sıra ultrasonik frekanslarla titreşimli hale getirilen bir nozülün kullanıldığı SAS-EM prosesi de mevcuttur. Hanna ve York [148] tarafından geliştirilen SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids) prosesinde ise diğer karışık çözücü proseslerinden farklı olarak eş eksenli (co-axial) tipte, içiçe geçmiş ve çapları farklı iki nozülden oluşan bir püskürtme sistemi kullanılır. Karışık çözücü-organik çözücü fazları arasındaki kütle aktarımını arttırmayı amaçlayan bu nozül sisteminde iç kısımdan karışık çözücü olan SCF dış kısımdan ise organik çözelti akışı gerçekleşir [4, 7, 11, 23, 28, 56, 57, 77, 131, 132, 135, 136, 144].

3.2.2.3 Süperkritik Akışkanın Çözünen Olarak Kullanıldığı Prosesler

SCF'nin çözünen olarak kullanıldığı PGSS (Particles from Gas-Saturated Solutions), DELOS (Depressurization of a Liquid Organic Solution), CAN-BD (Carbon Dioxide Assisted Nebulization with Bubble Drying), SAA (Supercritical Assisted Atomization) ve SSI (Supercritical Solvent Impregnation) gibi değişik adlara sahip farklı yöntemler bulunmaktadır.

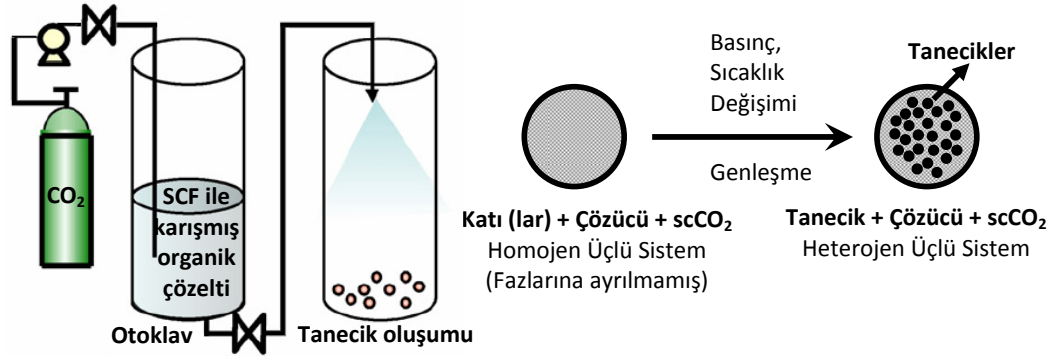
PGSS prosesinde, erime noktasına yakın bir sıcaklıkta bulunan katı scCO₂ yardımıyla eriyik haline getirilir ve scCO₂ ile doymuş hale gelen bu eriyik bir nozülden püskürtülür. Püskürtme sonrası hızlı genişleme ve eriyiğin soğuması sonucu çökme ve tanecik oluşumu gerçekleşir (Şekil 3.14). Bu proseste katıyı eriyik hale getirmek için yüksek

sıcaklıklarda çalışıldığından ilaç hammaddeleri gibi hassas ve bozunabilen maddelerin mikronizasyonu için çok da kullanışlı bir yöntem değildir [4, 7, 11, 23, 28, 56, 132, 136, 138, 149].



Şekil 3. 14 PGSS prosesi ve tanecik oluşum mekanizması [31, 146]

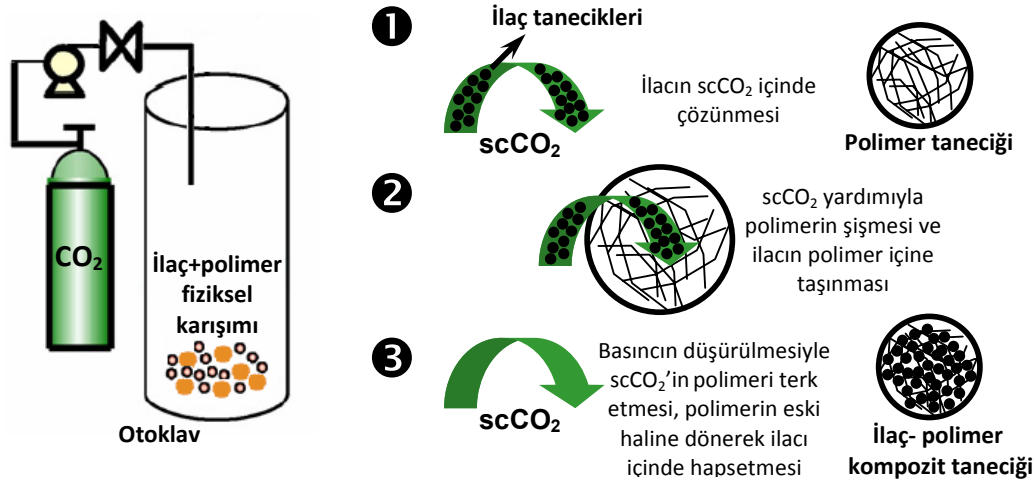
DELOS [150] prosesinde ise ilgili maddeyi içeren organik çözeltinin bulunduğu yüksek basınç hücresi CO₂ ile basınçlandırılır. Oluşan üçlü karışım (çözünen + çözücü + basınçlı gaz) atmosferik ortama püskürtülür. Püskürtme sırasında CO₂'nin genleşmesinden kaynaklanan soğuma etkisiyle tanecik oluşumu gerçekleşir (Şekil 3.15).



Şekil 3. 15 DELOS prosesi ve tanecik oluşum mekanizması [31, 146]

Bu proseste CO₂ karışık çözücü olarak değil de çözeltinin soğumasını ve çekirdeklenmeyi sağlayan bir yardımcı çözücü ve pnömatik bir ajan olarak görev yapar. Bu proses az miktarda SCF kullanılması açısından ekonomik ve cazip bir yöntem olsa da scCO₂'in çoğu katı-çözücü sistemi için karışık çözücü fonksiyonu göstermesi ve sisteme CO₂ eklenirken çökme gerçekleşmesi bu yöntemin kullanılabilirliğini büyük ölçüde kısıtlamaktadır [23, 28, 77, 131]. Sievers vd. [151] tarafından geliştirilmiş olan CAN-BD prosesinde ilacın sulu çözeltisi SCF ile karıştırılır ve bir nozül yardımıyla atmosferik

basıncıdaki ortama püskürtülür. Daha sonra oluşan aerosol sıcak inert gaz akımıyla temas ettirilerek kurutulur ve tanecikler toplanır. SAA prosesi de CAN-BD prosesi temel alınarak geliştirilmiş ve bu prosenin çözelti-SCF arasındaki temas yüzeyini arttırmak amacıyla birtakım değişiklikler yapılmış halidir [23, 28, 56, 77, 78, 80, 131, 132]. DELOS prosesi CAN-BD ve SAA proseslerine çok benzemesine karşın ilkinde organik çözeltilerle çalışılırken diğerlerinde sulu çözeltilerle çalışılır [131].



Şekil 3. 16 SSI prosesi ve tanecik oluşum mekanizması [31]

SSI prosesinde, SCF'nin polimerler üzerindeki şişirme etkisinden yararlanılır. Bu proseste SCF polimer içine nüfuz edip onu şişirerek, taşıdığı ilaç aktif maddesinin polimer matriksine emdirilmesini sağlar. Basıncın düşürülmesiyle SCF'nin polimer üzerindeki şişirme etkisi kaybolup polimer eski haline döner ve çözme gücünü kaybettiğinden içerisindeki çözülmüş aktif madde polimer matriksi içerisine hapsolür (Şekil 3.16) [8, 52, 77, 138, 142, 149].

Temeli SCF kullanımına dayanan ve bu bölümde bahsedilen üç ana gruptaki yöntemler dışında prosenin herhangi bir aşamasında yardımcı araç olarak SCF'nin kullanıldığı çok çeşitli yöntemler de kaynaklarda mevcuttur. Örneğin, SFEE olarak adlandırılan proseste atmosferik koşullarda hazırlanan emülsiyonun çözücüsü SCF yardımıyla ekstrakte edilerek uzaklaştırılır, böylece katıların çökmesi ve tanecik oluşumu sağlanır [152]. Bunun yanı sıra katı dispersiyon hazırlamak için kullanılan sıcak eriyik ekstrüzyonu yönteminde de katıların erimesine yardımcı olan plastikleştirici ajan olarak SCF kullanılır [153]. Bu örneklerin sayısını çoğaltmak mümkündür. Tüm bu uygulamalar SCF

teknolojisinin giderek yaygınlaştığını ve tek başına veya yardımcı araç olarak SCFlar kullanılarak hem mevcut proseslerin geliştirebileceğini hem de yeni proseslerin tasarlanabileceğini göstermektedir. Bu da SCF teknolojisinin esnek, çok yönlü ve gelişime açık bir teknoloji olduğunu gözler önüne sermektedir.

Bu tezde, SCF kullanımıyla kontrolü salıma yönelik ilaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanması için yukarıda bahsedilen üç gruptaki yöntemlerden SCFın karışıt çözücü olarak kullanıldığı SAS prosesi ve çözünen olarak kullanıldığı DELOS prosesi seçilmiştir.

3.2.3 Süperkritik Tanecik Tasarım Proseslerinin Ölçeğinin Büyütülmesi ve Ticarileşmesi

Tezin literatür özeti kısmında da belirtildiği gibi hem bilimsel hem endüstriyel açıdan ilgi çeken ve büyük ölçeğe taşınmış özellikle gıda sektöründe kullanılan birçok SCF prosesi bulunmaktadır [4, 27, 140, 154]. Genel anlamda tüm süperkritik proseslerinin büyük ölçeğe taşınmasındaki engeller olarak yüksek yatırım maliyetleri ve büyük hacimli yüksek basınç ekipmalarının tasarlanmasında karşılaşılan teknik zorluklar gösterilse de her tanecik tasarım prosesinin kendine özgü kısıtları da bulunmaktadır [27, 154]. Bölüm 3.2.2’de yeri geldikçe bu kısıtlara kısaca değinilmiş fakat proses ekonomisinden bahsedilmemiştir. Ayrıca, tezin hipotez kısmında SCF ile tanecik tasarım proseslerinin ölçek büyütme, ticari açıdan uygulamaya ve yaygınlaştırmaya elverişli prosesler olduğu öne sürülmüş fakat ekonomik koşullar el vermediğinden ölçek büyütme çalışması yapılamamıştır. O nedenle bu bölümde, proseslerin ölçek büyütme açısından sahip olduğu kısıtlar tekrar ele alınmış ve öne sürülen bu hipotez literatürde yer alan bazı ölçek büyütme çalışmalarına dayanılarak desteklenmiştir. Verilen örneklerle SCF ile tanecik tasarım proseslerinin büyük ölçekte hayata geçirildiği gözler önüne serilirken ölçek büyütmede önemli olan parametreler ve karşılaşılan zorluklara da kısaca değinilmiştir.

SCF ile tanecik tasarım prosesleri arasında işlem basamakları ve prosesin dayandığı teorik olgular açısından açıklanması ve modellenmesi en basit oluşu nedeniyle RESS prosesi ölçek büyütme açısından avantajlı bir proses olsa da sahip olduğu bazı kısıtlar bu prosesin ekonomik açıdan uygulanabilirliğini oldukça düşürmektedir [28, 154]. Çöktürülecek olan maddenin SCF içerisindeki çözünürlüğü bu kısıtların başında

gelmektedir [20, 78, 154]. Çoğu maddenin SCF içerisindeki çözünürlüğü düşüktür ve % 1-2 (ağ.) çözünürlüğe sahip olan bir maddenin mikronizasyonu için birkaç 100 bar basınca ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da 1 kg ürün elde edebilmek için birkaç 10 veya 100 kg CO₂ gerektiği anlamına gelmektedir. Yüksek CO₂ tüketimi de bu prosesin ekonomik açıdan uygulanabilirliğini ve endüstriyel potansiyelini oldukça düşürmektedir. Bu nedenle, RESS prosesinin ancak işletme maliyetlerinin işlenen hammaddenin fiyatından düşük olduğu durumlarda ya da scCO₂ içerisinde çözünürlüğü yüksek olan maddelerin mikronizasyonunda kullanımının uygun olduğu belirtilmiştir [31, 154]. Roche firması tarafından patenti alınan HIV virüsüne karşı yapılan tedavilerde kullanılan Saquinavir aldı ilacın yarı pilot sistemde mikronizasyonundan elde edilen sonuçlar da tatminkar olmayıp bu prosesin ticari açıdan değerinin düşük olduğunu göstermektedir [20]. Japon Kao firmasının endüstriyel ölçeğe taşıdığı RESS prosesinde kompozit mikrotanecikler elde etmek amacıyla scCO₂ içerisinde çözünmeden dağıtılmış talk tanecikleri çözünürlüğü yüksek olan bir floropolimer kullanılarak kaplanmış fakat homojen bir kaplama gerçekleştirilememiştir [31, 155]. Bu prosesin akışkan yatakla birleştirilerek modifiye edilmesiyle ise daha kararlı ve tekdüze bir kaplama gerçekleştirilerek daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir [31, 156, 157]. Örneklerde de görüldüğü gibi RESS prosesinin endüstriyel açıdan uygulanabilirliği oldukça kısıtlıdır.

İşlem basamakları ve prosesin dayandığı teorik olgular açısından açıklanması ve modellenmesi RESS prosesine göre daha zor olmasına rağmen SCF karşıt çözücü proseslerinin ölçek büyötmeye daha elverişli olduğu ve genel olarak ilaç, polimer ve gıda ürünleri için endüstriyel potansiyelinin yüksek olduğu belirtilmiştir [20, 31, 154]. Üretim kapasitesi yüksek olmasına rağmen bu prosesler daha fazla işlem basamağına sahiptirler. Bu durum göz önüne alındığında daha fazla ekipman kullanımı, bu ekipmanların tasarımı ve işletiminde karşılaşılan zorluklar gündeme gelmektedir. Bu proseslerde organik çözücü kullanıldığı için bunun elde edilen toz üründen ve çevrimiçi kullanıldığı durumlarda saflaştırılması için CO₂'den uzaklaştırılması gerekmektedir. Bunun yanı sıra, elde edilen toz ürünlerin basınçlı hücreden alınması ve işlenmesi de proses teknolojisinin geliştirilmesinde birtakım güçlüklerle karşılaşılan alanlardır [154].

GAS prosesiyle ilgili yapılan çalışmalarda bu prosesle tekrarlanabilir sonuçlar elde edildiği ve ölçek büyötmeye elverişli olduğu belirlenmiştir [27, 158, 159]. Aynı şekilde

SAS prosesinin de ölçek büyötmeye elverişli olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır [160-163]. Bu çalışmalarda özellikle nozöl tasarımı üzerinde durulmuştur [160, 164]. Papet vd.nin [162] yaptığı çalışmada ölçek büyötmeye faktörü 20 olan bir sistemde 1 ton/yıl kapasiteyle üretim yapılabildiği görölmüştür. Jung vd. [163] insölin hormonunun mikronizasyonu için SAS prosesinin geniş ölçeğe taşınması üzerine yaptıkları çalışmada 0.5, 4 ve 50 lt olmak üzere üç farklı hacimde yüksek basınç hcreti tasarlamışlar ve her nde de benzer boyutta tanecikler elde etmişlerdir. York vd. [165] de kurdukları pilot ölçekli SEDS prosesinde nikotinic asit ve salbutamol sülfatı mikronize etmişler ve tatmin edici sonuçlar elde etmişlerdir. Bunun dışında Baldyga vd. [166] parasetamol ilacını mikronize etmek amacıyla SEDS prosesini laboratuvar, pilot ve endüstriyel ölçekli olmak üzere üç tipte tasarlamışlardır. Her birinde kullanılan hücre hacmi ve nozöl çapı sırasıyla şöyledir: 0.05 lt ve 200 µm, 2 lt ve 400 µm ve 10 lt ve 900 µm. Her üç tipteki proseste de elde edilen taneciklerin boyutlarının aynı olduğu görölmüştür.



şekil 3. 17 Unde GmbH (Hagen, Almanya) tesisinde kurulu toz lesitin üretmek için kullanılan AS prosesi, üstteki beyaz kısım: toz üretimi, alttaki mavi kısım: rn toplama [154]

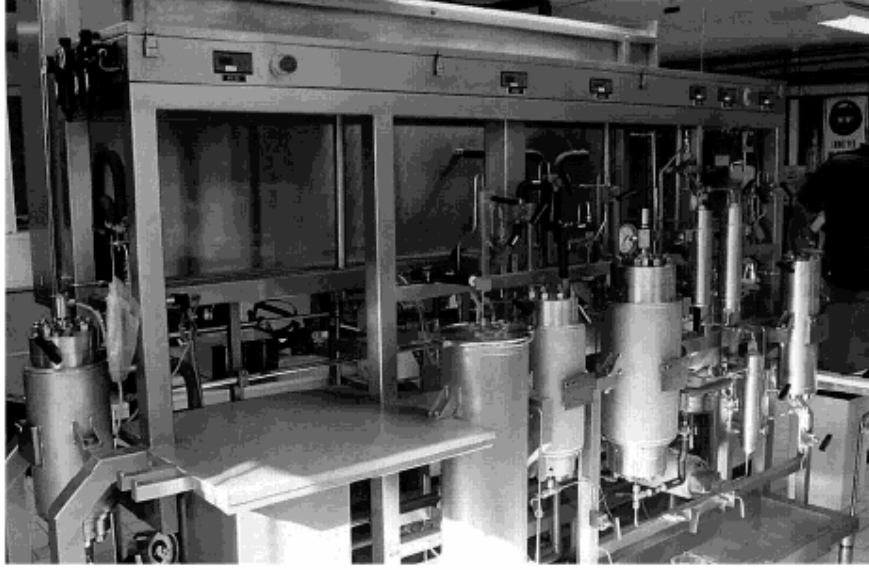
Avrupa, Japonya ve Amerika'daki bazı araştırma gruplarının CAN-BD, SAA, ASES ve PGSS yöntemlerine dayanarak çalışan laboratuvar ve pilot ölçekli sistemleri

bulunmakta olup bu sistemler saatte birkaç gram ile kilogram arasında değişen üretim kapasitelerine sahiptir [167]. Bunun yanı sıra, endüstriyel ölçeğe taşınabilmiş ve işlemekte olan birçok tesisin bulunduğu üreticileri tarafından belirtilmiştir. Bu tesisler, yılda birkaç kilogram ile birkaç ton arasında değişebilen üretim kapasitesilerine sahiptir. Şekil 3.17’de gösterilen ve 2007 yılında hayata geçirilen tesis 200 kg/h üretim kapasitesine sahiptir [154].

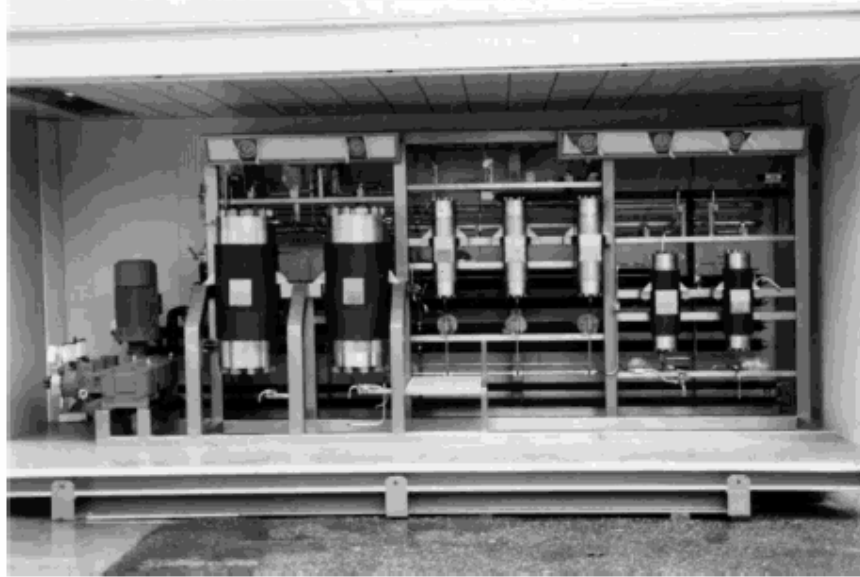


Şekil 3. 18 Pilot ölçekli sistem (X1): CO₂ akış hızı: 5 kg/h, atomizasyon hücresi: 0.5 lt [77] Perrut vd. [77] ASES prosesi üzerine yaptıkları ölçek büyütme çalışmasında, sırasıyla CO₂ akış hızı ve hücre hacmi 5 kg/h ve 0.5 lt (X1) olan pilot ölçekli ve bu sistem temel alınarak ölçek büyütme faktörünün 10 ve 100 olduğu 50 kg/h ve 5 lt (X10) ve 500 kg/h ve 50 lt (X100) olan pilot ve endüstriyel ölçekli sistemler tasarlamışlardır (Şekil 3.18-3.20). Bu sistemlerden X10 sisteminde (Şekil 3.19) 10-100 g miktarlarında ürün elde edilmesi mümkün olup ilaç sektörü açısından çok önemli olan GMP (İyi Üretim Uygulamaları-Good Manufacturing Practice) koşullarına uygun üretim yapılabilmektedir. Endüstriyel ölçekli olan sistemde (X100) (Şekil 3.20) ise RESS ve AS yöntemleriyle hem ilaç mikronizasyonu hem de mikrokapsülasyonu gerçekleştirilmekte olup üretim kapasitesi günde birkaç 10 kg’a kadar çıkabilmektedir. Bu sistemlerden X1’de 2 g, X2’de 20 g ve X100’de 200 g inulin ilacı ASES yöntemi

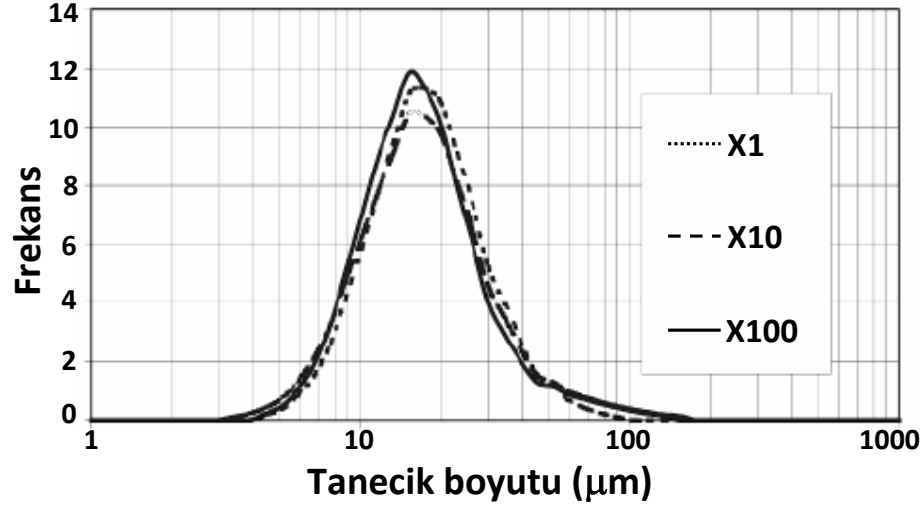
kullanılarak mikronize edilmiş ve ölçek büyütmenin elde edilen ürünün tanecik boyutu özelliklerini değiştirmediği görölmüştür (şekil 3.21).



şekil 3. 19 GMP pilot sistemi (X10): CO₂ akış hızı: 50 kg/h, atomizasyon hücresi: 5 lt [77]



şekil 3. 20 Endüstriyel ölçekli sistem (X100): CO₂ akış hızı: 500 kg/h, atomizasyon hücresi: 50 lt [77]



Şekil 3. 21 Çeşitli ölçeklerdeki ASES prosesiyle hazırlanan inulin taneciklerinin tanecik boyutu dağılımı [77]

Bunun yanı sıra bu çalışmada ölçek büyütme sırasında önemli ve göz önünde bulundurulması gereken atomizasyon, tanecik toplama, atık çözücünün taneciklerden uzaklaştırılması ve akışkanın saflaştırılması ve sisteme geri çevrimi gibi konular üzerinde de detaylı olarak durulmuştur [77]. Aynı zamanda Gilbert vd. [168] asetaminofen ilacını laboratuvar ölçekli ve 10 ve 100 kat daha fazla beslemeyle çalışılan pilot ölçekli ASES prosesiyle mikronize etmişler ve birbirine çok yakın boyutlarda tanecikler elde etmişlerdir. Laboratuvar ve pilot ölçekli sistemlerde sırasıyla 9 ve 6 μm boyutlu tanecikler elde edilirken iki sistemden elde edilen sonuçların birbiriyle uyumu olduğu ve ölçek büyütmenin elde edilen ürünün tanecik boyutu özelliklerini değiştirmedeği görülmüştür.

Rantakyla vd. [169] endüstriyel ölçekteki süperkritik AS yönteminin maliyet hesabını yapmışlardır. Çalışmalarını ağırlıkça % 5-10 olan besleme derşimlerini ve 1000-8000 kg/yıl üretim kapasitesini temel alarak gerçekleştirmişlerdir. Üretim maliyetlerinin üretim hızına olan bağımlılığı da değerlendirildiğinde üretimin 4000 kg/yıl fazlasıyla yapılması düşünülmüştür. Bu kabuller yapıldığında son ürünün fiyatı 47-97 €/kg aralığında bir değer olarak hesaplanmıştır. Yapılan bu maliyet analiziyle süperkritik AS yönteminin işlendiğinde yüksek katma değere sahip ürünler oluşturan malzemeler için kullanılmasının uygun olduğu öne sürülmüştür. Bunun yanı sıra, süperkritik AS yönteminde yüksek basınç hücresinin basıncı düşürülüp hücre açılarak ürün

toplandığından sürekli olarak çalıştırılması mümkün değildir. Bu kısıtın ortadan kaldırılması için çoklu toplama birimlerinin kullanımı geçerli ve uygulanabilir seçenektir. York [7] ASES prosesiyle hazırlanmış 1 kton ürünün fiyatını hesaplamış ve bu fiyatın püskürterek kurutmaya yapılan üretimle aynı olduğunu saptamıştır. Bu durum SCF ile tanecik tasarım proseslerinin ekonomik açıdan geleneksel yöntemlerle rekabet etme gücünün yüksek olduğunu göstermektedir. SCF ile tanecik tasarım prosesleri kullanılarak geleneksel yöntemlerden daha üstün özelliklerde ürünler elde edilmesi yani aynı maliyete daha yüksek kalitede ürün elde edilmesi de SCF proseslerinin üstünlük sağlamasına neden olmakta ve öncelikli olarak tercih edilmeleri için güçlü bir dayanak oluşturmaktadır.



Şekil 3. 22 PGSS pilot tesisi [154]

AS proseslerinden farklı olarak PGSS prosesinin sahip olduğu düşük CO_2 tüketimi, işlem basamaklarının kısa ve basit oluşu gibi avantajları bu prosesin büyük ölçeğe taşınmasını kolaylaştırmaktadır ve hali hazırda büyük ölçekte üretim yapmakta olan birçok PGSS tesisi bulunmaktadır [138, 154]. Fakat ölçek büyütme zorluğu ve yüksek işletme maliyetlerine sahip olan AS proseslerinde de mikro ve nanotanecikler elde ederek tanecik boyutunu kontrol etmek daha kolaydır. PGSS prosesinde ise daha büyük boyutlu tanecikler elde edilir. Bu nedenle, AS prosesleri ilaç hammaddeleri gibi pahalı ve değerli malzemeler için kullanılırken PGSS prosesi daha ucuz malzemeler için kullanılır [136]. PGSS prosesinin kesikli ve sürekli tipte çalışabilen laboratuvar, pilot ve

endüstriyel olmak üzere farklı ölçeklerde tasarlandığı örnekleri mevcuttur. Laboratuvar ölçeğinde tasarlanan sistem kesikli olup her bir parti için saatte birkaç gramdan kilograma kadar değişen üretim kapasitesine sahiptir. Şekil 3.22’de görülen ve sürekli çalışan pilot sistemde ise daha yüksek kapasitelere çıkmak mümkündür. 2008 yılı ortalarında işletmeye alınan 300 kg/h üretim kapasitesine sahip endüstriyel ölçekli tesis (Şekil 3.23) sürekli tipte çalışmakta olup bu sistemde 350 bar ve 200 °C sıcaklığa çıkmak mümkün olmaktadır [154].

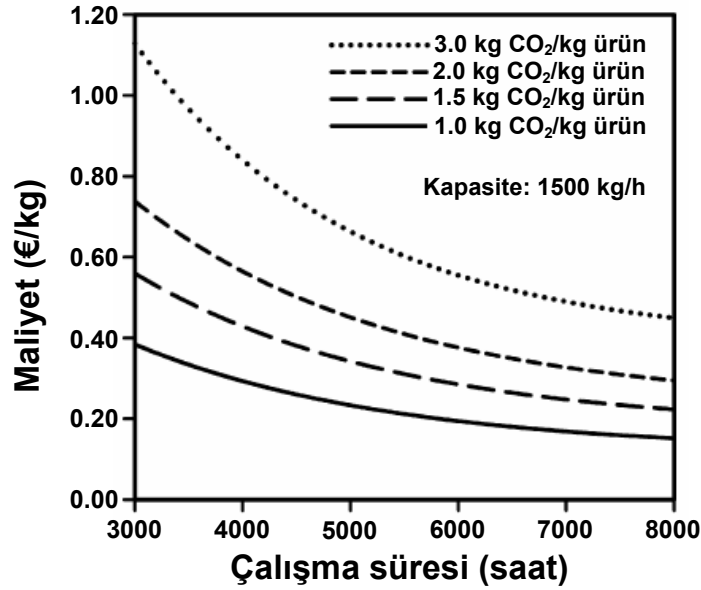


Şekil 3. 23 Fraunhofer Enstitüsü UMSICHT’de (Oberhausen, Almanya) yer alan endüstriyel ölçekli PGSS tesisi [154]

Nifedipin ilacının mikronizasyonunda hem laboratuvar [170] hem pilot [171] ölçekli PGSS prosesi kullanılmıştır. Prosesin pilot ölçeğe taşınması elde edilen taneciklerin boyut özelliklerini değiştirmemiş ve her iki durumda da aynı boyutta tanecikler elde edilmiştir. Aynı pilot tesiste sitrik asit ve PEG birlikte çöktürülerek 300 µm boyutlu kompozit tanecikler elde edilmiştir [170].

Şekil 3.24’te 1.5 ton/h üretim kapasitesine sahip bir PGSS tesisinin işletme maliyetleri görülmektedir. Yıllık çalışma saatleri ve üretilen kg toz başına kullanılan CO₂ miktarı göz önüne alındığında maliyetin 0.2 € kadar düşük olabileceği görülmektedir. Bu boyuttaki

bir tesis için CO₂ geri kazanım ünitesi kurmak ekonomik olabilir. Geri kazanım ünitesi kurulumu belli bir yatırım maliyeti gerektirse de toplam maliyetin düşürüldüğü ve kg ürün başına 0.15 €'ya kadar indiği görülmektedir (Çizelge 3.9) [154].



Şekil 3. 24 Endüstriyel ölçekteki bir PGSS tesisinde kg ürün başına farklı kg ürün/kg CO₂ oranları için üretim maliyetleri (yatırım, personel, tüketim (gaz) ve bakım dahil) [154]

Çizelge 3.9 CO₂ geri kazanımının PGSS tesisinin üretim maliyeti üzerine etkisi (1500 kg ürün/h, 2 kg CO₂/kg ürün) [154]

CO ₂ geri kazanımı (%)	Kg ürün başına maliyet (€/kg)
0	0.29
30	0.25
50	0.22
80	0.17
100	0.15

Yukarıdaki örnekler, endüstriyel ölçekli proseslerin hayata geçirilmesi ve maliyet hesabının yapılmasında temel oluşturabilecek büyük ölçekli SCF mikronizasyon proseslerinin kurulum ve işletiminin mümkün olduğunu gözler önüne sermekte olup tezin hipotez kısmında yapılan SCF ile tanecik tasarım proseslerinin ölçek büyütme ve ticarileşmeye elverişli prosesler olduğu önermesini desteklemektedir.

3.3 İlaç-Polimer Kompozit Taneciklerinden İlaç Salımı Kinetiğinin Matematiksel Modellenmesi

İlacın kompozit bir formülasyondan salım kinetiği; polimere yüklenme oranı, polimer içindeki çözünürlüğü ve difüzyon katsayısına bağlı olduğu kadar polimerin insan vücudundaki biyolojik sıvılar içerisindeki parçalanma ya da şişme gibi özelliklerinden de etkilenmektedir [62, 115, 172]. İlaç salım kinetiğinin matematiksel modellenmesi ise, ilaç salım sisteminin geometrisi ve ilaç yüklemesi gibi yukarıda da bahsedilen tasarım parametrelerinin ilaç salım mekanizması üzerindeki etkilerini belirleyerek ilaç salımı sırasında gerçekleşen kütle aktarımı ve kimyasal süreçler hakkında bilgi verir [80, 81, 173].

İlacın kompozit mikrotaneciklerden salımı üç aşamada gerçekleşir: (1) salım ortamı sıvısının mikrotanecikler tarafından emilimi, (2) ilacın mikrotanecikler içerisinde çözünmesi ve (3) çözünen ilacın mikrotanecikler içinden çıkarak salım ortamı sıvısına geçmesi [47]. Üç aşamadan oluşan bu salım süreci ise kullanılan ilacın ve polimerin kimyasal ve fiziksel özelliklerine bağlı olarak üç temel mekanizmaya göre gerçekleşmektedir:

- Difüzyon kontrollü ilaç salımı,
- Şişme kontrollü ilaç salımı,
- Erozyon kontrollü ilaç salımı [115].

Bir kontrollü ilaç salım sisteminde ilaç salımı, bu üç mekanizmadan sadece birine veya birkaçına göre gerçekleşebilir. Difüzyon kontrollü ilaç salımı, gerek biyoparçalanabilen gerek biyoparçalanamayan polimerlerle tasarlanmış olsun tüm kontrollü ilaç salım sistemlerinde görülen bir mekanizmadır. Difüzyon, ilacın polimerdeki gözeneklerden geçmesiyle makroskobik veya polimer zincirleri arasından geçmesiyle moleküler boyutta gerçekleşir. Biyoparçalanamayan polimerlerle tasarlanmış kontrollü ilaç salım sistemlerinde ilaç salımı, derişim gradyeninin neden olduğu difüzyon ve/veya polimerin şişmesi sonucu meydana gelir. Biyoparçalanabilen polimerlerle tasarlanmış kontrollü ilaç salım sistemlerinde ise ilaç salımı, normalde polimerik zincirlerin hidrolik parçalanması (erozyon) tarafından kontrol edilse de, erozyonun yavaş olduğu

durumlarda baskın gelen difüzyon tarafından da kontrol edilebilmektedir [39, 62, 72, 81, 85, 173].

İlacın çözünürlüğünün salım mekanizması üzerindeki etkilerini irdelemek gerekirse; ilacın sudaki çözünürlüğünün yüksek olduğu durumlarda ilacın difüzyonla salımının matriks erozyonu veya polimer zincirlerinin gevşemesinden kaynaklanan salımından daha baskın gelebileceğini söylemek mümkündür. İlacın sudaki çözünürlüğünün düşük olduğu durumlarda ise matriks erozyonu veya polimer zincirlerinin gevşemesinin ilaç salımını kontrol eden baskın mekanizmalar olarak ortaya çıktığı görülür [80, 95]. İlaç ve polimerin bireysel özelliklerinin yanı sıra; tasarlanan ilaç-polimer kompozit formülasyonuna ait ilaç yükleme, polimer/ilaç oranı, tanecik boyutu, formülasyonda kullanılan diğer malzemeler, dozaj şekli (tablet, kapsül gibi), formülasyon yüzeyinin ıslanma özellikleri ve hazırlama prosesine ait parametreler de ilaç salımını etkilemektedir [80, 96, 115, 172].

Bu tezde ilaç salım kinetiğinin modellenmesinde kullanılan başlıca eşitlikler Çizelge 3.10'da verilmiştir. Bu eşitliklerdeki M_t ; t anında ilaç-polimer kompozit formülasyonundan salınan ve dissolüsyon tankı sıvısında bulunan ilaç miktarını, M_∞ ise, ∞ sürede ortamda bulunan ilaç miktarını yani ilaç-polimer kompozit formülasyonun içerdiği ilaç miktarının tümünü ifade etmektedir. Dolayısıyla, herhangi bir t zamanındaki M_t / M_∞ oranın 100 ile çarpımı, t zamanında ilaç-polimer kompozit formülasyonundan salınan ilaç yüzdesine (% salım) karşılık gelmektedir.

$$\frac{dM}{dt} = k_0 \quad 3.11$$

3.11 eşitliğinin integralinin alınmasıyla türetilen ZO modeli (eşitlik 3.1) şekli bozulmayan (zamanla yüzey alanı değişmeyen ve denge koşulları sağlanamayan) ve ilacı yavaş salan dozaj şekilleri için kullanılır. Transdermal sistemler (deriye yapıştırılan bantlar), matriks tabletler, kaplamalı şekiller ve osmotik sistemler bunlara örnek gösterilebilir. Bu modele göre ilaç salım yüzdesi zamana karşı çizildiğinde bir doğru verir. Yani bu modele uyan sistemlerde, zamanla birim zamanda salınan ilaç miktarı değişmez hep aynı kalır ve bu ideal bir durumdur [174, 175].

Çizelge 3.10 İlaç salım kinetiğinin modellenmesinde kullanılan eşitlikler [173-175]

Modelin adı	Modelin matematiksel formülü	
Sıfıncı derece (Zero order/ZO) modeli	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_0 t + a_0$	3.1
Birinci derece (First order/FO) modeli	$\ln \frac{M_t}{M_\infty} = -k_1 t + a_1$	3.2
Higuchi karekök modeli	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_2 \sqrt{t} + a_2$	3.3
Hixson-Crowell modeli	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - (1 - k_3 t)^3$	3.4
RRSBW (Weibull dağılımı) modeli	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp \left[- \left(\frac{t - t_0}{\tau} \right)^\alpha \right]$	3.5
Langenbucher modeli	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp \left[- (a_3 t)^b \right]$	3.6
Hopfenberg modeli	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - (1 - k_4 t)^m$	3.7
Korsmeyer-Peppas'ın güç kanunu modeli	$\frac{M_t}{M_\infty} = K_p t^p$	3.8
İki parametrelili Peppas-Sahlin modeli	$\frac{M_t}{M_\infty} = K_d t^r + K_r t^{2r}$	3.9
İki parametrelili Harland modeli	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_d \sqrt{t} + k_e t$	3.10
	$\frac{dM}{dt} = k_1 M$	3.12

3.12 eşitliğinin integralinin alınmasıyla türetilen FO modelinde (eşitlik 3.2) ilaç salım yüzdesinin logaritması zamana karşı çizildiğinde bir doğru verir. Suda çözünebilen ilaçların gözenekli matrikslerde bulunduğu dozaj şekillerinde gerçekleşen bu salım profilinde, matriks içinde kalan ilaç miktarıyla doğru orantılı olarak ilaç salımı gerçekleşir. Yani bu modele uyan sistemlerde, hem salınan toplam ilaç miktarı (eşitlik 3.2'deki denkleminin – işaretine sahip olmasından da anlaşılacağı gibi) hem de birim zamanda salınan ilaç miktarı zamanla azalır [174, 175].

En çok kullanılan modellerden biri olan Higuchi modeli (eşitlik 3.3) genelde suda çözünebilen veya düşük çözünürlüğe sahip ilaçların düzlemsel katı ve/veya yarı katı matrikslerden salımı için türetilse de farklı dozaj şekillerine de uygulanabilmektedir.

Hixson-Crowell modeli (eşitlik 3.4) çözünme hızı limitli ve salım süresince şeklinde büyük bir değişim meydana gelmeyen sistemler için kullanılır. Tabletler gibi çözünmenin yüzeye paralel gerçekleştiği ve geometrik şekli bozulmadan tüm yüzeyin orantılı bir şekilde küçülüp homojen bir şekilde erozyona uğradığı (bir sabun kalıbın erimesi gibi) sistemlerde iyi sonuç verir. Bu model kullanıldığında ilaç salım hızının polimerik matriksten difüzyonla değil de ilaç taneciklerinin çözünme hızıyla limitlendiği kabul edilir. Genel ampirik bir eşitlik olan Weibull modeli (eşitlik 3.5) hemen hemen tüm sistemlerin salım kinetiğinin modellenmesinde başarıyla kullanılabilen bir eşitliktir. Bu eşitlikteki τ , salım sürecinin zaman ölçeğini belirleyen ölçek parametresidir. Lokasyon parametresi olan t_0 ise salım başlamadan önceki gecikme zamanını ifade eder ve genelde sıfır olarak kabul edilir. Şekil parametresi α ise salım eğrisinin şeklini belirler ($\alpha = 1$ ise üstel, $\alpha > 1$ ise sigmoid, $\alpha < 1$ ise parabolik). Weibull eşitliğinin Langenbucher tarafından düzenlenmesiyle 3.6 eşitliği elde edilmiştir. Hopfenberg tarafından geliştirilen genel matematiksel ifade (eşitlik 3.7) ise levha, küre ve silindir gibi çeşitli geometrilerden heterojen yüzey erozyonuyla ilaç salımının modellenmesinde kullanılır. Bu eşitlikteki m , ilaç salım sisteminin şekline göre değişen değerler alır. İlaç salım sistemi levha, silindir ve küreyse m sırasıyla 1, 2 ve 3 olur. Korsmeyer-Peppas'ın güç kanunu modeli (eşitlik 3.8), ilaç salımını zamanla üstel bir eğri olarak ilişkilendiren yarı ampirik bir eşitliktir. Bu eşitlikteki K_p ; dozaj şeklinin yapı ve geometrisini ifade eden kinetik sabit, p ise salım üssü olarak adlandırılan ve salım mekanizmasını belirleyen bir sabittir. Bu model salım mekanizmasının tam olarak bilinmediği veya birden fazla salım mekanizmasının geçerli olduğu durumlarda kullanılır. Bu tip durumları daha iyi ifade edebilmek için geliştirilen iki parametrelili Peppas-Sahlin modeli (eşitlik 3.9) hem difüzyon hem de polimer zincirlerinin gevşemesiyle oluşan ilaç salımını ifade eden terimler içerir. Bu eşitlikteki K_d ; difüzyondan, K_r ise polimer zincirlerinin gevşemesinden kaynaklanan ilaç salımını temsil eden kinetik sabitler, r ise salıma ait üstür. İki parametrelili Harland modeli (eşitlik 3.10) de Peppas-Sahlin modeline benzer şekilde birden fazla mekanizmayı kapsayacak şekilde geliştirilmiş bir modeldir. Bu modeldeki k_d sabiti; ilacın difüzyonundan, k_e sabiti ise polimer erozyonundan kaynaklanan salımını ifade eden kinetik sabitlerdir. Bu eşitliklerde $k_d / k_e = 1$ ise difüzyon ve erozyon aynı

oranda gerçekleşmektedir. $k_d / k_e > 1$ ise difüzyon, $k_d / k_e < 1$ ise erozyon baskın gelmektedir [174-177].

MALZEME VE YÖNTEMLER

4.1 Malzemeler

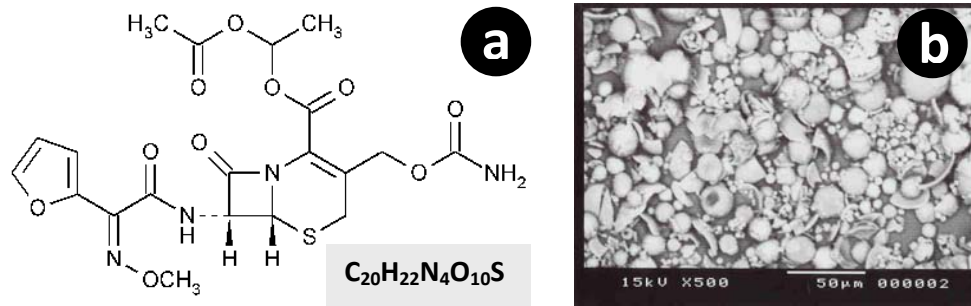
İlaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanması için yapılan deneylerde ilaç aktif maddesi olarak biri antibiyotik biri antidepresan olmak üzere iki ilaç hammaddesi ve taşıyıcı olarak da farklı polimerler/polimer karışımları kullanılmıştır. Kullanılan ilaç ve taşıyıcı maddelerin temel özellikleri aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir. İlaç veya polimer veya ilaç+polimer çözeltilerini hazırlamak için aseton (% 99.8), DCM (% 99.8), dimetilsülfoksit (DMSO, % 99.0), EtOH (% 99.5) ve MeOH (% 99.8) gibi organik çözücüler ve SCF ortamını sağlamak için CO₂ (% 99.9, HABAŞ A.Ş.,İstanbul ve SIAD, Trieste) kullanılmıştır. HPLC analizleri için MeOH (% 99.9), asetonitril (ACN, % 99.9), NaH₂PO₄ (min. % 99) ve Mili Q su ve dissolüsyon testleri için HCl (%37.0) ve deiyonize su kullanılmıştır. Malzemeler temin edildiği kaynaklardan alındığı gibi deneylerde kullanılmıştır.

4.1.1 İlaç hammaddeleri

4.1.1.1 Sefuroksim Aksetil Amorf (Cefuroxime Axetil-CFA)

Sefuroksimin ester yapısındaki bir ön ilacı (ön ilaç: metabolizmada parçalandığında başka bir ilacı oluşturan ilaç, normalde kendisi aktif olmadığı halde vücutta metabolizmaya uğradığında aktif ilaç maddesini oluşturan ilaç [178]) olan CFA diastereomer A ve B formlarının karışımı olarak bulunmaktadır. Sefalosforin antibiyotik grubuna giren CFA, gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı olan

aktivitesinin sağladığı geniş spektrumundan dolayı genel bulaşıcı enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Polimorfik bir yapıya sahip olan CFA'nın kristal ve amorf yapıda iki şekli mevcuttur. Amorf yapıda olan daha yüksek biyoyoumluluğa ve depolama ömrü açısından daha yüksek kimyasal kararlılığa sahiptir [179-184]. 510.47 g/mol molekül ağırlığına sahip olan CFA'nın biri 70°C diğeri 135 °C erime noktasına sahip iki amorf yapısı mevcuttur. Kristal yapısındaki CFA'nın erime noktası 180 °C'dir [185, 186]. Görünüm olarak beyaz/kirli beyaz renğinde bir toz olan CFA, suda ve etil alkolde çok az çözünür, metil alkol ve etil asetatda ise çözünür [186, 187]. Bu tezde kullanılan CFA (Fako-Actavis), 70 ° C erime noktasına sahip, ortalama tanecik boyutu 7 µm ve tanecik boyutu dağılımı 2-42 µm olan amorf yapıli bir tozdur. CFA'nın açık ve kapalı kimyasal formülü ve tanecik morfolojisini gösteren SEM görüntüsü Şekil 4.1 a ve b'de verilmiştir.

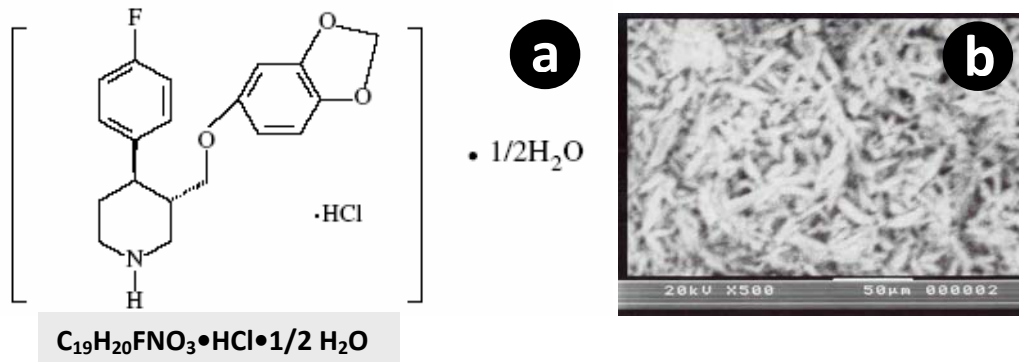


Şekil 4. 1 CFA: (a) Açık ve kapalı kimyasal formül ve (b) SEM görüntüsü

4.1.1.2 Paroksetin HCl hemihidrat (Paroxetine HCl-PA)

PA, merkezi sinir sisteminde seçici serotonin geri alım inhibitörü (serotoninin tekrar kullanımı için sinaps aralığından salgılandığı nörona geri alımını yok eden) olarak işlev gösterden bir antidepresandır. Majör depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk, panik atak, sosyal anksiyete ve yetişkinlerdeki genelleşmiş anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılır [188, 189]. Polimorfik bir madde olan PA, 374.8 g/mol molekül ağırlığına sahiptir ve bulunduğu polimorfik forma bağlı olarak erime sıcaklığı 125-135 °C arasında değişmektedir [187, 190, 191]. Görünüm olarak beyaz/kirli beyaz renğinde bir toz olan PA; suda az çözünür, metanolde yüksek oranda çözünür, etanol ve DCMdeki çözünürlüğü ise metanole göre daha düşüktür [187]. Bu tezde kullanılan PA (Cadila Healthcare Ltd., Hindistan), ortalama tanecik boyutu 7 µm ve tanecik boyutu

dağılımı 2-36 µm olan bir tozdur. PA'in açık ve kapalı kimyasal formülü ve tanecik morfolojisini gösteren SEM görüntüsü Şekil 4.2 a ve b'de verilmiştir.



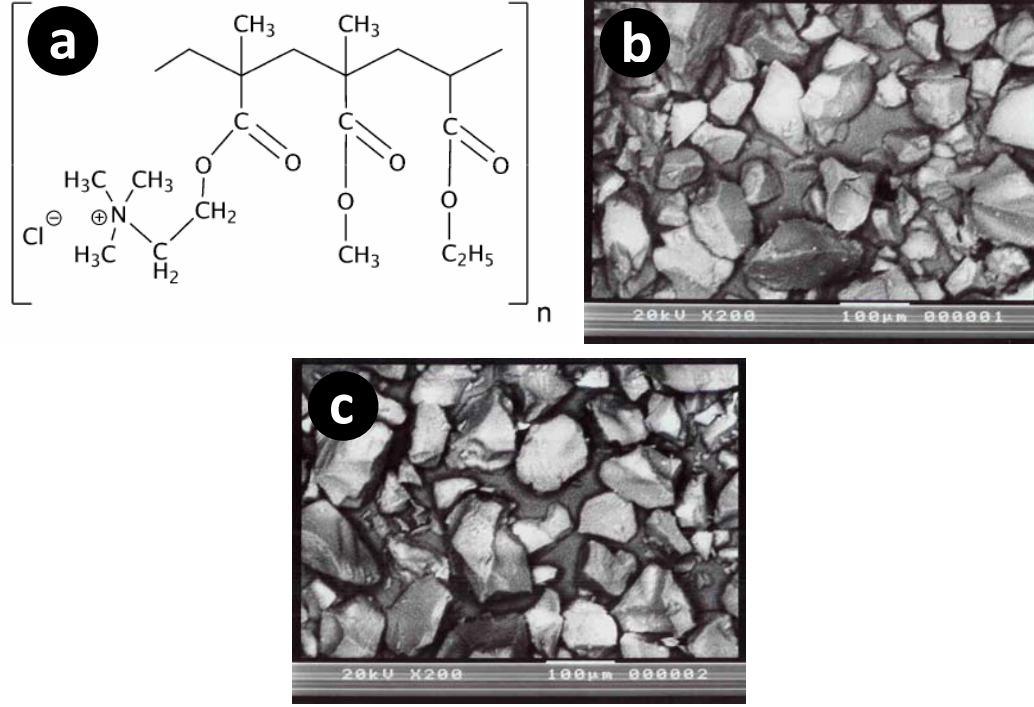
Şekil 4. 2 PA: (a) Açık ve kapalı kimyasal formül ve (b) SEM görüntüsü

4.1.2 Taşıyıcı olarak kullanılan malzemeler

4.1.2.1 Eudragit® polimerleri

Ticari adı Eudragit® (Eu) olan bu polimerlerde temel polimer iskeleti aynı olmakla birlikte birçok fonksiyonel grup alması nedeniyle farklı kodlara sahip birçok Eu polimeri bulunmaktadır. Bu çalışmada granül (boncuk) şeklinde olan Eu RL 100, Eu RS 100 ve beyaz toz şeklinde olan Eu RL PO ve Eu RS PO (Karadeniz® Ecza Deposu Ticaret A.Ş.) polimerleri kullanılmıştır. Bu kodlara sahip Eu polimerleri akrilik ve metakrilik asit esterlerin kopolimerleridir ve düşük oranda kuaterner amonyum grupları içerirler [192, 193]. Etil akrilat / metil akrilat / trimetilamonyoetil metakrilat oranı Eu RL sınıfındaki polimerler için yaklaşık 1:2:0.2 iken Eu RS sınıfındaki polimerler için 1:2:0.1'dir [193]. Bu polimerlerin yapısındaki amonyum grupları tuz şeklinde bulunur ve bu polimerlerin geçirgenliğini sağlar [192, 193]. Sindirim sistemi sıvılarında çözünmezler fakat şişerler ve bu sıvılara karşı geçirgendirler [194]. Biyouyumlu olan bu polimerler oral yolla alınan matriks yapılı kontrollü salım tabletlerinin hazırlanmasında, tablet kaplamada ve ilaçların mikrokapsülasyonunda kullanılır [194, 195]. Suda çözünmezler; alkol, aseton, DCM ve etil asetatla ise çözünürler [193]. Yaklaşık 32 000 g/mol ($\overline{M}_w$, boyut eleme kromatografisi (Size Exclusion Chromatography-SEC) yöntemiyle belirlenmiş) molekül ağırlığına sahip olan bu polimerlerin camsı geçiş sıcaklıkları da 60-70 °C arasındadır [193, 196-200]. Bu tezde kullanılan Eu polimerlerinden toz olan Eu RL PO

için ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımı sırasıyla 94 µm ve 47-150 µm iken Eu RS PO için bu değerler 99 µm ve 65-142 µm'dir. Kullanılan Eu RL ve RS polimerlerinin açık kimyasal formülü ve toz halde bulunanların tanecik morfolojisini gösteren SEM görüntüleri Şekil 4.3 a-c'de verilmiştir.

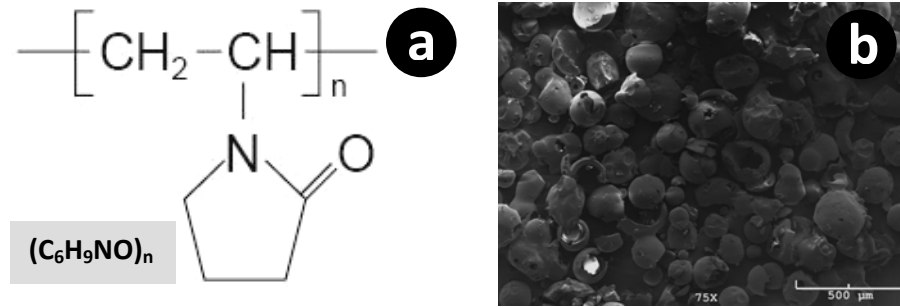


Şekil 4. 3 (a) Eudragit RL ve RS polimerlerinin açık kimyasal formülü ve SEM görüntüleri: (b) Eu RL PO ve (c) Eu RS PO

4.1.2.2 Polivinilpirolidon (PVP)

PVP; *N*-vinilpirolidon monomerinin polimerleşmesiyle edilen, suda çözünen, sentetik ve FDA tarafından onaylanmış bir polimer olup ilaç formülasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. PVP; ilaç formülasyonlarında bağlayıcı, dağıtma ajanı, film plastikleştiricisi, kristal büyümesini geciktirici, tahriş önleyici, enzim ve ısıya duyarlı ilaçlar için stabilizer, antitoksik ajan, viskozite ayarlayıcı ve kontrollü salım formülasyonlarında taşıyıcı olarak kullanılır [201-206]. Bu çalışmada, PVP-K30 (Bilim İlaçları A.Ş.) polimeri kullanılmıştır. Üretici firma tarafından belirlenmiş bu kodlama türü, polimerin suda çözünmesiyle elde edilmiş çözeltisinin viskozitesi temel alınarak yapılmış bir kodlamadır. Molekül ağırlığı değiştiğinde çözeltisi viskozitesi de değiştiğinden bu kod bir anlamda polimerin molekül ağırlığına referans vermektedir.

PVP-K30; su, alkoller, kloroform, DCM ve asetik asitte çözünür. Etil asetat, aseton ve toluendeki çözünürlüğü ise düşüktür. Ortalama molekül ağırlığı ($\overline{M}_w$) 44 000- 54 000 g/mol olan bu polimerin camsı geçiş sıcaklığı 167 °C'dir [206, 207]. Bu tezde kullanılan PVP-K30 beyaz toz görünümünde ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımı, 130 µm ve 58-338 µm olan bir polimerdir. PVP polimerinin açık ve kapalı kimyasal formülleri ve tanecik morfolojisini gösteren SEM görüntüsü Şekil 4.4 a ve b'de verilmiştir.



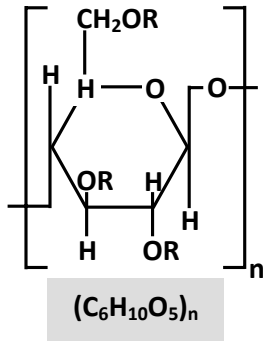
Şekil 4. 4 PVP: (a) Açık ve kapalı kimyasal formül ve (b) PVP-K30 polimeri SEM görüntüsü

4.1.2.3 Selülozik Polimerler

Bu tezde; HPMC, EC ve HPC polimerleri kullanılmıştır. Bu polimerlerin hepsi kimyasal adı poli[β-(1-4)-D-glukopiranoz] olan selüloz omurgasından türemiş ve her biri üç yer değiştirebilir hidroksil grubu içeren R-anhidroglukoz birimlerinin basit bir şekilde tekrar etmesiyle oluşmuş yapılardır (Şekil 4.5) [91].

HPMC selüloz eter türevidir, yarı sentetik, inert ve viskoelastik bir polimerdir [208]. Suda çözünür, iyonik değildir, suyla temas ettiğinde jelleşir, 3-11 arasındaki pH'larda kararlıdır ve enzimlerden etkilenmez [80]. HPMC; ilaç uygulamalarında tablet hazırlamada bağlayıcı olarak, film kaplamada, göz ilaçlarında, birçok oral formülasyonda ve kontrollü salım formülasyonlarında sıklıkla kullanılır [93, 94, 96, 209]. Soğuk suda viskoz, koloidal bir çözelti oluşturarak çözünür. Sıcak su, kloroform, etanol ve eterde çözünmez. Fakat etanol+DCM, metanol+DCM, su+alkol karışımlarında çözünür [210]. HPMC polimerinin molekül ağırlıkları ($\overline{M}_w$); 5, 15 ve 50 cps türleri için sırasıyla yaklaşık olarak 10000, 22000 ve 55000g/mol'dür [209]. Camsı geçiş sıcaklığı ise

170-180 °C'dir [91, 210]. Bu tezde kullanılan HPMC (Bilim İlaçları A.Ş) polimerinin 5, 15 ve 50 cps viskoziteli çözeltiler veren türleri kullanılmıştır.

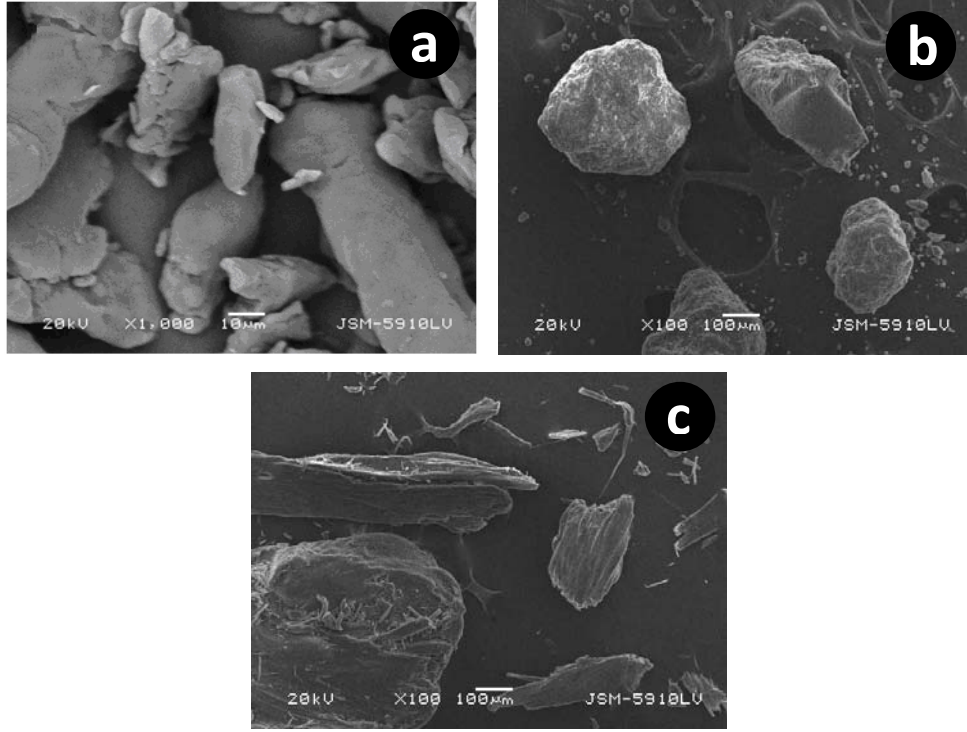


Polimer	Fonksiyonel grup (R)
HPMC	$ \begin{array}{c} -\text{H} \quad -\text{CH}_3 \quad -\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_3 \end{array} $
HPC	$ \begin{array}{c} -\text{H} \quad -\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_3 \end{array} $
EC	$ \begin{array}{c} -\text{H} \quad -\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array} $

Şekil 4. 5 Selüloz ve selülozik polimerler

Bu polimerler beyaz toz görünümünde olup ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımı HPMC-5 için 69 μm ve 27-342 μm 'dir. HPMC-5 polimerinin tanecik morfolojisini gösteren SEM görüntüsü Şekil 4.6 a'da verilmiştir.

EC; bağlayıcı, kaplama maddesi, losyon ve jellerde kıvam arttırıcı, stabilizer, su tutma, dağıtma ve yavaş salım ajanı olarak birçok medikal uygulamada yer bulmuştur. EC molekülündeki tekrar ünitesi molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağı yapma kapasitesine sahiptir ve bu da polimer omurgasının hareketini kısıtlayarak yüksek oranda düzenli ve kristalin bir yapı elde edilmesine neden olur [91, 104]. Suda çözünmez, alkollerde ve asetonunda çözünür. Camsı geçiş sıcaklığı 140 °C'dir [91]. Bu tezde kullanılan EC (Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı), beyaz toz görünümünde olup ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımı 167 µm ve 14-618 µm'dir. EC polimerinin tanecik morfolojisini gösteren SEM görüntüsü Şekil 4.6 b'de verilmiştir.



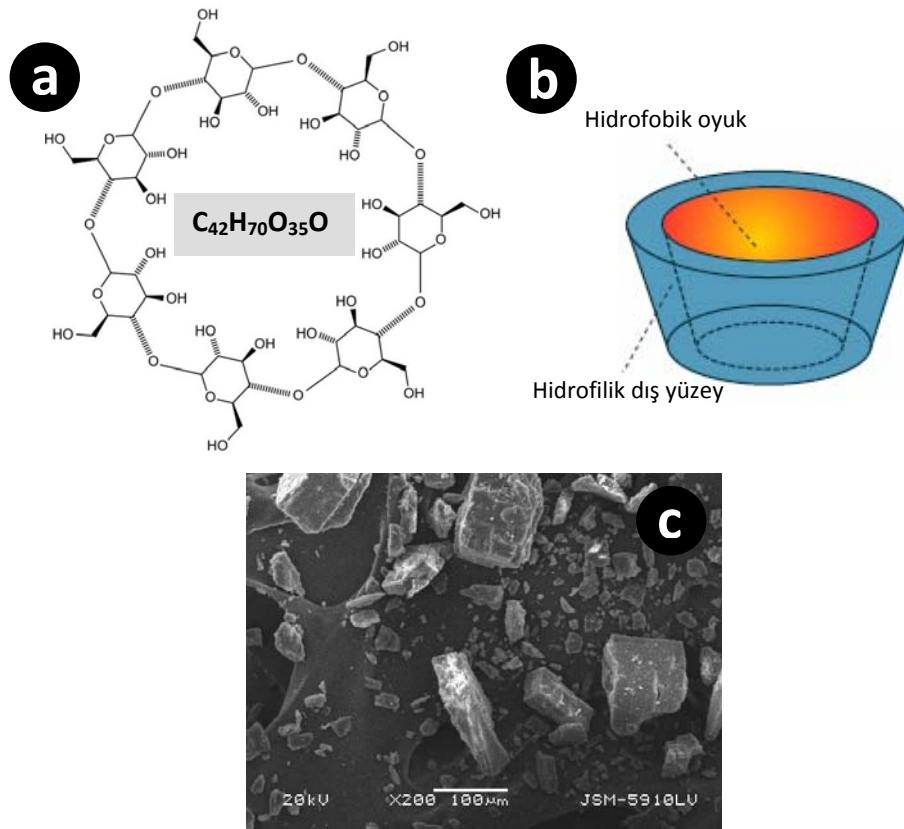
Şekil 4. 6 SEM görüntüleri: (a) HPMC, (b)EC ve (c) HPC

HPC, içerdiği hidrofilik ve hidrofobik gruplardan dolayı hem suda hem organik çözücülerde çözünebilen bir selüloz eteridir [211]. Tablet hazırlamada bağlayıcı olarak, film kaplamada ve kontrollü salım formülasyonlarının hazırlanmasında kullanılır [94]. Suda, alkollerde ve asetonda çözünür. Camsı geçiş sıcaklığı 120 °C'dir [91]. Bu tezde kullanılan HPC (Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı), beyaz toz görünümünde olup ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımı 192 μm ve 38-653 μm 'dir. HPC polimerinin tanecik morfolojisini gösteren SEM görüntüsü Şekil 4.6 c'de verilmiştir.

4.1.2.4 β -siklodekstrin (β -CD)

CDler ya da sikloamilozlar, nişastanın *Bacillus macerans* adlı bakterinin ürettiği amilaz enzimiyle enzimatik dönüşümü sonucu üretilen β -D-glukoz'un halkalı oligomerleridir [107, 110, 113, 117, 122]. β -CD molekülü; sivri ucu kesilmiş içi oyuk bir koni şeklindedir ve taç şeklindeki bu yapının iç kenarları primer, dış kenarları sekonder hidroksil gruplarıyla çevrelenmiştir [107, 111, 113]. Halkalı oligosakkarit yapısındaki β -CD; α -(1,4)-glikozidik bağlarla lipofilik iç yüzeye ve hidrofilik dış yüzeye tutunan 7 tane glukoz

ünitesi (α -(1,4)-glukopiranoz) içerir [15, 107, 110, 111, 113, 117, 120]. Hem lipofilik hem de hidrofilik karaktere sahip olduğundan sudaki çözünürlüğü belli bir limit dahilindedir ve sudaki çözünürlükleri %2-23 arasında değişmektedir [113]. Molekül ağırlığı 1135.12 g/mol olan β -CD'in erime sıcaklığı 260 °C'dir [212]. Bu tezde kullanılan β -CD (Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı), beyaz toz görünümünde olup ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımı, 97 μ m ve 12-473 μ m'dir. β -CD maddesinin açık ve kapalı kimyasal formülleri ve tanecik morfolojisini gösteren SEM görüntüsü Şekil 4.7'de verilmiştir.



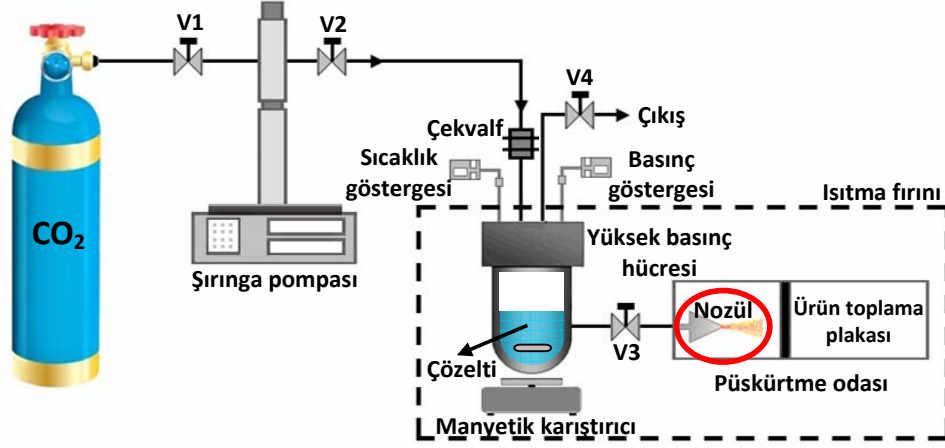
Şekil 4. 7 β -CD : (a) Açık ve kapalı kimyasal formül, (b) üç boyutlu molekül görüntüsü ve (c) SEM görüntüsü

4.2 Yöntemler

Bu tez çalışmasında, DELOS ve SAS yöntemine göre çalışan iki ayrı deney sistemi (Bölüm 4.2.1-2) tasarlanarak deneyler gerçekleştirilmiştir. Deneyler sonucu elde edilen ürünler bölüm 4.2.3-10'da belirtilen analitik yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir.

4.2.1 DELOS deney sistemi

Bu sistemde (Şekil 4.8) tanecik üretimi, paslanmaz çelikten imal edilmiş 88 ml hacimli yüksek basınç hücresi (özel imalat) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4. 8 DELOS deney sisteminin şematik gösterimi

İlaç veya polimer veya ilaç+polimer çözeltisi hücreye yüklendikten sonra içerisinde bulunan havayı uzaklaştırmak için V1 (Ham-Let®), V2 (Ham-Let®) ve V4 (Ham-Let®) vanaları açılarak hücreden birkaç dakika boyunca CO₂ geçirilmiştir. Daha sonra V4 vanası kapatılmış ve işlem sonuna kadar kapalı konumda tutulmuştur. Yüksek basınç hücresi, şırınga pompası (Teledyne ISCO 260D) yardımıyla basınçlandırılmıştır. Tüpten pompaya gaz dolumu sırasında V1 vanası açık, V2 vanası kapalı konumda tutulmuştur. Pompadaki gazın sıkıştırılması ve hücreye beslenmesi sırasında ise V1 vanası kapalı, V2 vanası açık konumda tutulmuştur. İstenen sıcaklığı sağlamak amacıyla fanlı ısıtma fırınından (özel imalat) yararlanılmıştır. Sıcaklık (Meter D96M) ve basınç göstergeleriyle (Elimko 72) sistemin çalışma sıcaklığı ve basıncı sürekli olarak gözlenmiştir. İşlem süresince scCO₂ ve hücre içindeki çözeltinin homojen bir şekilde karışmasını sağlamak için hücre bir manyetik karıştırıcı (Heidolph MR3001) yardımıyla belli hızda (400-500 rpm) karıştırılmıştır. Sistem, çalışma basıncı ve sıcaklığına ulaştıktan sonra bir süre (~15-20 dk) beklenmiştir. Daha sonra hücre içerisindeki karışım (çözelti + SCF), V3 (Ham-Let®) vanası açılarak orifis tipi bir nozül (Spraying Systems Co.) atmosferik ortamda bulunan pleksiglastan yapılmış püskürtme kabındaki (10 cm x 12 cm x 30 cm) teflon plakaya (8 cm x 10 cm) belli aralıklarla birkaç saniye boyunca (3-5 sn.)

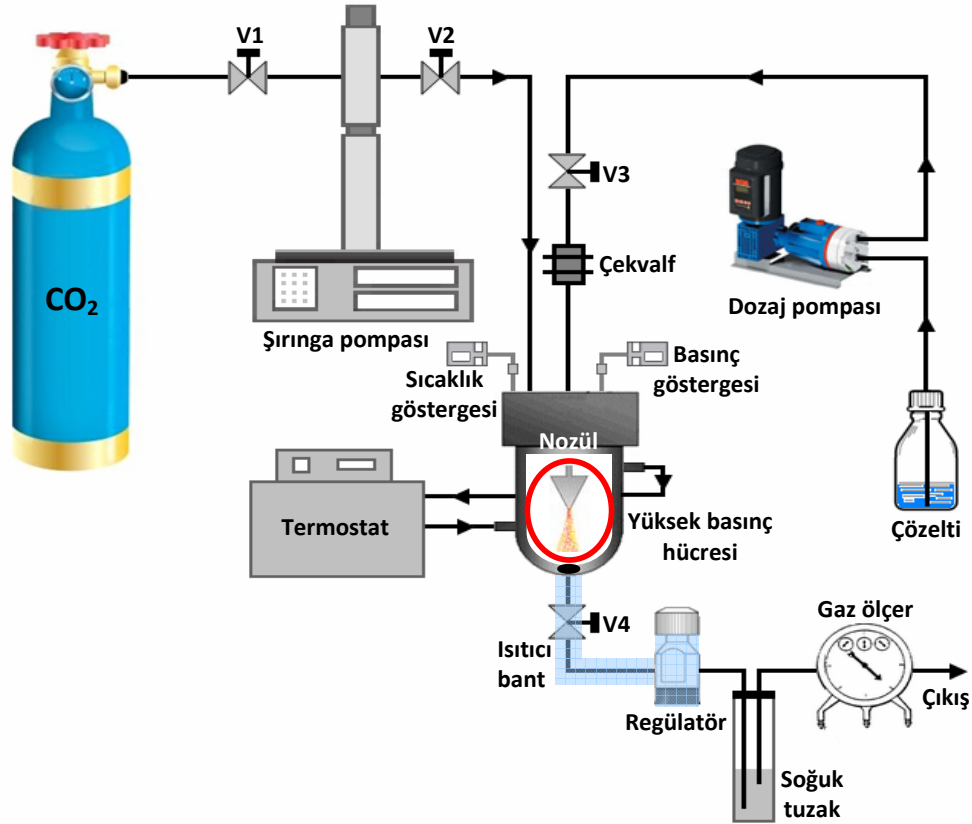
püskürtülmüştür. Daha sonra V3 vanası kapatılarak hücre içindeki basıncın dengelenmesi sağlanmıştır. Püskürtme işlemi sonunda hücre içerisindeki basınç çalışma basıncının 10-15 bar altına düşmektedir. Bu nedenle hücreye tekrar gaz basılarak sistemin tekrar çalışma basıncına gelmesi sağlanmıştır. Bu adımdan sonra püskürtme işlemi ve sonraki adımlar hücre içerisindeki çözücü bitene kadar tekrar edilmiştir. Hücre içerisindeki çözücünün bittiği püskürtme görüntüsünden anlaşılmaktadır. Püskürtme sırasında beyaz bulutlu bir görüntü oluşmakta ve bu da çözücü içerisinde çözünen katı maddelerden kaynaklanmaktadır. Katı maddeler çözücü olmaksızın $scCO_2$ içinde dağılmadığından, hücre içerisindeki çözücü bittiğinde püskürtme sırasında dışarı madde çıkışı olmamakta, sadece gaz çıkışı olmakta ve dolayısıyla beyaz bulutlu bir görüntü oluşmamaktadır. Maksimum miktarda ürün toplandıktan sonra püskürtme işlemine son verilmiş ve V4 vanası yavaşça açılarak sistem basıncı düşürülmüştür. Plakada toplanan numune etüvde kurutulmuş ve numune toplama şişelerinde saklanmıştır.

4.2.2 SAS deney sistemi

4.2.2.1 Kesikli SAS deney sistemi

Bu sistemde tanecik oluşumu 761 ml hacimli paslanmaz çelik yüksek basınç hücresi (özel imalat) içerisinde gerçekleşmektedir (Şekil 4.9). Hücrenin sıcaklığını sabit tutabilmek amacıyla ısıtma aracı olarak sirkülatörlü (Julabo Labortechnik GMBH MD) su banyosu kullanılmıştır. Hücre içerisinde bulunan havayı uzaklaştırmak için V1 (Ham-Let®), V2 (Ham-Let®) ve V4 (Ham-Let®) vanaları açılarak hücreden birkaç dakika boyunca CO_2 geçirilmiştir. Daha sonra V4 vanası kapatılmış ve yüksek basınç hücresi şırınga pompasıyla (Teledyne ISCO 260D) basınçlandırılmıştır. Sıcaklık (Hanyoung MX4) ve basınç göstergeleriyle (Elimko 200) sistemin çalışma sıcaklığı ve basıncı sürekli olarak gözlenmiştir. Tüpten pompaya gaz dolumu sırasında V1 vanası açık, V2 vanası kapalı konumda tutulmuştur. Pompadaki gazın sıkıştırılması ve hücreye beslenmesi sırasında ise V1 vanası kapalı, V2 vanası açık konumda tutulmuştur. Sistem, çalışma basıncı ve sıcaklığına ulaştıktan sonra V2 vanası kapatılarak CO_2 akışı kesilmiş ve V3 (Ham-Let®) vanası açılarak hazırlanan çözelti dozaj pompasıyla (Dosapro Milton Roy Milroyal D) yüksek basınç hücresine beslenmiştir. 120 μm iç çaplı ve 3 cm uzunluğundaki polieter

eter keton (PEEK) kapiler nozül (Thermo Scientific) kullanılarak çözelti yüksek basınç hücresi içerisindeki $scCO_2$ ortamına püskürtülmüştür. Çözeltinin akış hızı, pompa üzerinde bulunan vuruş (stroke) kolu hareket ettirilerek ayarlanmıştır. Bu kol sabit pozisyonda bırakılarak yüksek basınç hücresi içerisine giren çözeltinin hacmi ve akış süresi ölçülmüş, bu iki değer birbirine oranlanarak ortalama hacimsel akış hızı hesaplanmıştır.



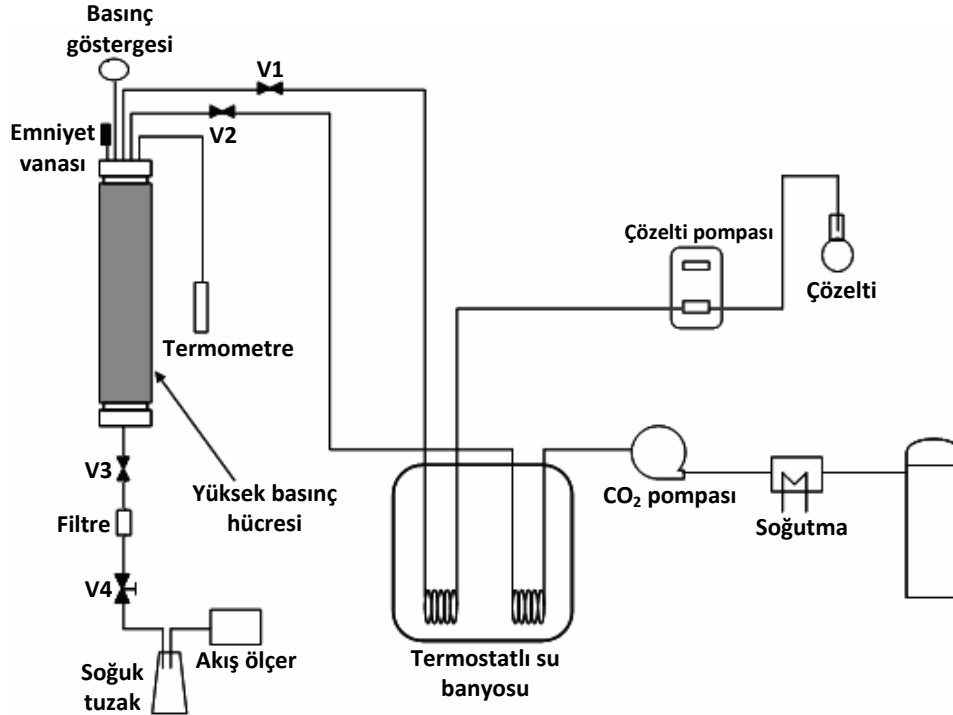
Şekil 4. 9 Kesikli SAS deney sisteminin şematik gösterimi

Püskürtmeden sonra V3 vanası kapatılmış, V2 ve V4 vanaları açılmış ve belli hızdaki $scCO_2$ ile yıkama yapılarak hücre içerisindeki organik çözücünün uzaklaştırılması sağlanmıştır. Kullanılan çözücünün cinsine (uçuculuğuna) bağlı olarak hücre hacminin 2-4 katı kadar hacimde $scCO_2$ kullanılarak yıkama yapılmıştır. Yıkama işlemi sırasında çıkış akımı geri basınç regülatörüyle (Back pressure regulator- BPR) kontrol edilerek hücre içindeki basıncın sabit kalması sağlanmıştır. Hücre ve BPR (BP66, Go Inc.) arasında kalan boru hattı ve BPR, $scCO_2$ 'nin adyabatik genişlemesi sırasında soğumasından kaynaklanan tıkanmaları önlemek amacıyla bir ısıtıcı bantla sarılmıştır.

Yüksek basınç hücresinin çıkışına organik çözücüyü geri kazanmak amacıyla bir soğuk tuzak yerleştirilmiştir. Yıkama işlemi bittikten sonra V4 vanası ve BPR yavaşça açılarak sistem basıncı düşürülmüştür. Basıncı düşürüldükten sonra yüksek basınç hücresi açılarak hücre duvarında ve/veya hücrenin dip kısmında bulunan paslanmaz çelikten yapılmış plaka (özel imalat) üzerinde toplanan ürün alınmış ve numune toplama şişelerinde saklanmıştır.

4.2.2.2 Yarı-sürekli SAS deney sistemi

Yarı-sürekli deney sisteminde (Şekil 4.10) 400 ml hacimli yüksek basınç hücresi kullanılarak tanecik hazırlama işlemi gerçekleştirilmiştir. Su ceketiyile sıcaklığı sabit tutulan hücreyi basınçlandırmak ve sürekli akışı sağlamak için bir yüksek basınç pompası (Lewa EK-M-210V1) kullanılmıştır. Gaz akış hızı çıkış akımı üzerinde bulunan bir kontrol vanası (V4, Whitey SS-21RS4) ile ayarlanmıştır. Hazırlanan çözelti bir pompa (ConstaMetric® 3200 P/F) vasıtasıyla sisteme beslenerek 100 µm (Lechler 212.004.17.AC) çaplı bir nozülle yüksek basınç hücresi içine püskürtülmüştür. Çıkış



Şekil 4. 10 Yarı-sürekli SAS deney sisteminin şematik gösterimi [213]

akımı 0.22 μm 'lik bir filtre içerisinde geçirilmiştir. Sistemin basıncını ölçmek için sıcaklık ve yüksek basınç sensör ve göstergeleri kullanılmıştır.

Kesikli ve yarı-sürekli SAS deney sistemlerinin yerleşimleri, kullanılan ekipmanlar ve deneysel adımları oldukça benzerdir. Yarı-sürekli SAS sisteminin deneysel adımları ufak farklılıklar dışında yukarıda anlatıldığı gibidir. İki prosesin çalışma tipi arasındaki tek fark; çözeltinin kesikli sistemde statik yarı-sürekli ise akışlı scCO_2 ortamına püskürtülmüş olmasıdır. Kesikli sistemde yüksek basınç hücresi çalışma basıncına kadar basınçlandırıldıktan sonra CO_2 akışı kesilmiştir. Daha sonra çözelti statik scCO_2 ortamına püskürtülmüş ve püskürtmeden sonra yıkama yapılmıştır. Yarı-sürekli sistemde ise çalışma basıncına ulaşıldığında V3 ve V4 vanaları sırasıyla açılarak sabit scCO_2 akışı sağlanmış ve deney bitimine kadar (püskürtme ve yıkama aşamaları da dahil olmak üzere) akış hiçbir zaman kesilmemiştir. Hazırlanan çözelti de scCO_2 akışı ile aynı yönde olacak şekilde hücre içine püskürtülmüş ve püskürtmeden sonra belli bir süre (45-60 dk) boyunca yıkama yapılmıştır.

4.2.3 Morfoloji Analizleri

Ham maddelerin ve elde edilen ürünlerin morfolojisini belirlemek için taramalı elektron mikroskobu (Scanning Electron Microscope-SEM) görüntülerinden yararlanılmıştır. SEM analizleri kısmen JEOL-JSM5410LV model cihaz, çoğunlukla JEOL-JSM5910LV model cihaz kullanılarak gerçekleştirilmiştir. SEM görüntüleri alınmadan önce numuneler altın/paladyum karışımı kullanılarak kaplama cihazında (Sputter Coater Quorum Technologies SC7620) kaplanmıştır. Tanecik yapısını belirlemek için ise geçirimli elektron mikroskobu (Transmission Electron Microscope-TEM) görüntülerinden yararlanılmıştır. LaB6 flamanlı TEM (JEOL JEM 2000EX) cihazında 120 kV gerilimle analizler gerçekleştirilmiştir.

İtalya'da yapılan deneyler sonucunda elde edilen ürünlerin morfolojisi de SEM (Philips 500) kullanılarak belirlenmiştir. Analizden önce numuneler vakum buharlaştırıcısı (Edwards) kullanılarak altın/paladyum karışımıyla kaplanmıştır.

4.2.4 Tanecik Boyutu Analizleri

Ham maddelerin ve elde edilen ürünlerin tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımını belirlemek için tanecik boyutu analizlerinden yararlanılmıştır. Tanecik boyutu analizleri, laser kırınımı spektrometresi (Laser Diffraction Spectrometry-LDS) yöntemiyle çalışan Sympatec HELOS&RODOS cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanecik boyutu analizlerinde ortalama tanecik boyutu olarak toplam tanecik boyutu dağılımında %50'ye karşılık gelen değer (x_{50}), tanecik boyutu dağılım aralığı olarak ise yine toplam dağılımdaki %10 ve %99 (x_{10} - x_{99}) arasındaki aralık alınmıştır. Her numune için en az 3 adet analiz gerçekleştirilmiş olup ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımı hesaplanırken bu üç analizden elde edilen sayısal değerlerin ortalaması alınmıştır.

4.2.5 Kristalografik Analizler

Ham maddelerin kristal yapılarını ve uygulanan işlem sonrası bu yapılarda oluşan değişimleri gözlemek amacıyla X ışını kırınımı (X Ray Diffraction-XRD) analizlerinden yararlanılmıştır. XRD analizleri, 10°-75° aralığındaki kırılma açılarıyla; oda sıcaklığında; 40 mA ve 45 kV çalışma koşullarında Cu K α radyasyonu varlığında PanAnalytical XRD cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İtalya'da yapılan deneyler sonucunda elde edilen ürünlerin kristal yapısı ve morfolojilerinde meydana gelen değişimler ise 3°-40° aralığındaki kırılma açılarıyla; oda sıcaklığında; 20 mA ve 40 kV çalışma koşullarında Cu K α radyasyonu varlığında XRD cihazı (Siemens STOE D500) kullanılarak incelenmiştir.

4.2.6 Isıl Analizler

Isıl analizler diferansiyel taramalı kalorimetre (Differential Scanning Calorimetry-DSC) (Perkin Elmer DSC 4000) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Termogramlar numunelerin 10 °C/dk ısıtma hızında 35 °C'den 200 °C'ye kadar ısıtılmasıyla elde edilmiştir.

İtalya'da yapılan deneyler sonucunda elde edilen ürünlerin termal davranışı da DSC (Setaram CS 92) analizleri yapılarak gözlenmiştir. Termogramlar numunelerin 10 °C/dk ısıtma hızında 20 °C'den 200 °C'ye kadar ısıtılmasıyla elde edilmiştir.

4.2.7 Fourier Transform Infrared (FT-IR) Analizleri

İlaç ve polimer arasındaki etkileşimleri belirlemek amacıyla FT-IR analizlerinden yararlanılmıştır. FT-IR cihazı (Perkin Elmer) 4000-450 cm^{-1} aralığındaki dalga boylarında çalıştırılmıştır. Spektrumlar 8 cm^{-1} rezolüsyonla 4 tarama sonucu elde edilmiştir. Analizden önce numuneler nemi giderilmiş potasyum bromür (KBr) ile karıştırılarak pellet haline getirilmiştir.

4.2.8 İlaç Yükleme (Drug Loading) Analizleri

Numunelerdeki ilaç miktarı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography-HPLC) ile belirlenmiştir. Kalibrasyon eğrilerini oluşturmak için ilaç hammaddesi ve içindeki ilaç miktarı saptanmak istenen ilaç-polimer kompozit formülasyonuna ait stok çözeltiler ACN + H₂O (1:1, v/v) kullanılarak hazırlanmıştır. Hareketli faz olarak MeOH + 0.2 mol/l NaH₂PO₄ (55:45, v/v) kullanılmıştır. Hareketli faz, degazörden (Agilent 1100 G1379 A) pompadan (Waters 600) ve kolondan (Kromasil 100-5C18, 250 mm x 4.6 mm id, 5 μm particle size, Hichrom) 0.7-0.8 ml/dk injeksiyon hızıyla geçirilmiştir. Cihazdaki ultraviyole (UV) detektörü (Agilent 1100 G1314 A) 278 nm dalga boyuna ayarlanmıştır. Numuneler kolona Rheodyne enjektör (7725i, 20 μl loop) kullanılarak verilmiştir. Taneciklerin ilaç yüklemesi, yüklenen ilaç miktarının taneciklerin toplam miktarına oranı olarak ifade edilmektedir:

$$\% \text{ ilaç yüklemesi} = \frac{\text{yüklenen ilacın kütlesi}}{\text{taneciklerin toplam kütlesi}} \times 100 \quad (4.1)$$

4.2.9 İlaç Salımı (Drug Release) Analizleri

İlaç salım analizleri dissolüsyon cihazında (SOTAX AT7 Smart) USP apparatus 1 (sepet metodu) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanecikler, içerisinde 500 ml 0.1 N hidroklorik asit (HCl) bulunan üç farklı tanka konmuştur. Tanklardaki çözelti, 37°C sıcaklıkta sabit tutulmuş ve 100 rpm hızla karıştırılmıştır. Belli zaman aralıklarıyla üç tanktan da aynı anda numuneler alınmış ve tanklardaki hacmi sabit tutmak amacıyla alınan numune miktarı kadar taze 0.1 N HCl çözeltisi tanklara eklenmiştir. Alınan numuneler 0.45 μm 'lik filtrelerden süzildükten ve gerektiğinde seyreltme yapıldıktan sonra

numunelerin ilaç derişimi 280 nm dalga boyuna ayarlı UV spektrofotometresi kullanılarak belirlenmiştir. Bu üç ölçüm sonucunda belirlenen üç derişim değerin ortalaması alınarak ilaç salım grafiğinde kullanılmıştır.

4.2.10 İlaç Salım Kinetiğinin Modellenmesi

MATHCAD, dissolüsyon kinetiğı hesaplamaları için kullanılan bir yazılım programı [214] ve SPSS kullanılarak Çizelge 3.9’da verilen ampirik model eşitlikler yardımıyla teorik % salım değeri hesaplanmıştır.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu kısımda bölüm 4.2.1 ve 4.2.2’de detayları açıklanan iki farklı yöntemle göre çalışan deney sistemlerinde yapılan deneylerin sonuçları sunulmuş ve tartışılmıştır.

5.1 DELOS Prosesiyle İlaç ve Polimerin Birlikte Çöktürülmesi

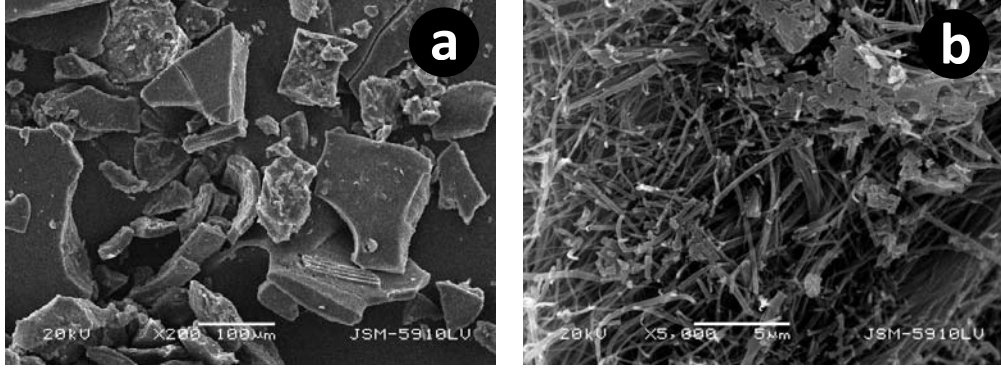
Bu bölümde yapılan tüm deneyler ve koşulları Çizelge 5.1’de verilmiştir.

5.1.1 DELOS Prosesiyle İlaç ve Eudragit Polimerlerinin Birlikte Çöktürülmesi

(PA + Eu RS PO + MeOH) çözeltisinin püskürtüldüğü deneyde (Çizelge 5.1, deney 1) toplama plakası üzerinde yapışkan ve sert tabaka şeklinde ürün elde edilmiştir. Ürün bir spatula yardımıyla plaka üzerinden kazınarak alınmış ve öğütülerek toz haline getirilmeye çalışılmıştır. Elde edilen ürünlerin toz değil de tabaka şeklinde olması ve öğütülerek toz hale getirilmesi aynı numune içerisinde boyutları ve şekli birbirinden oldukça farklı taneciklerin oluşmasına neden olmaktadır. Deney 1 sonunda elde edilen ürünün de düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan taneciklerden oluştuğu görülmektedir (Şekil 5.1a). Tanecik boyutu analizleri incelendiğinde de, beklenildiği üzere ortalama tanecik boyutunun çok büyük ve tanecik boyutu dağılım aralığının da oldukça geniş olduğu görülmektedir.

Çizelge 5.1 DELOS prosesiyle gerçekleştirilen deneyler

Deney	İlaç	Polimer	Çözücü	Başlangıçta hücre içindeki oranlar	Polimer /ilaç oranı (w/w)	T (°C)	P (bar)	Nozül çapı (µm)	Ürün görünümü	Tanecik morfolojisi	Ortalama tanecik boyutu (µm)	Tanecik boyutu dağılımı (µm)
1	PA	Eu RS PO	MeOH	% 1.27 PA % 1.27 Eu RS PO % 20.15 MeOH % 77.31 CO ₂	1:1	40	150	180	Yapışkan ve sert tabaka (Plakada)	Düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan tanecikler	297.59	91.09-348.95
2	CFA	Eu RS PO	MeOH	% 1.27 CFA % 1.27 Eu RS PO % 20.15 MeOH % 77.31 CO ₂	1:1	40	150	180	Toz (Plakada ürün oluşumu yok. Hücre içinde çökme var.)	İğne şekilli eş boyutlu tanecikler	33.59	2.18-167.20
3	----	Eu RS PO	MeOH	% 2.5 Eu RS PO % 20.15 MeOH % 77.35 CO ₂	----	40	150	180	Yapışkan ve sert tabaka (Plakada)	----	----	----
4	CFA	----	MeOH	% 2.5 CFA % 20.15 MeOH % 77.35 CO ₂	----	40	150	180	Toz (Plakada ve hücre içinde)	----	----	----
5	PA	----	----	% 2.5 PA % 97.5 CO ₂	----	35	250	280	Toz (Plakada)	----	----	----
6	CFA	----	----	% 2.5 CFA % 97.5 CO ₂	----	35	250	280	Toz (Plakada ürün oluşumu yok. Hücre içinde çökme var)	----	----	----

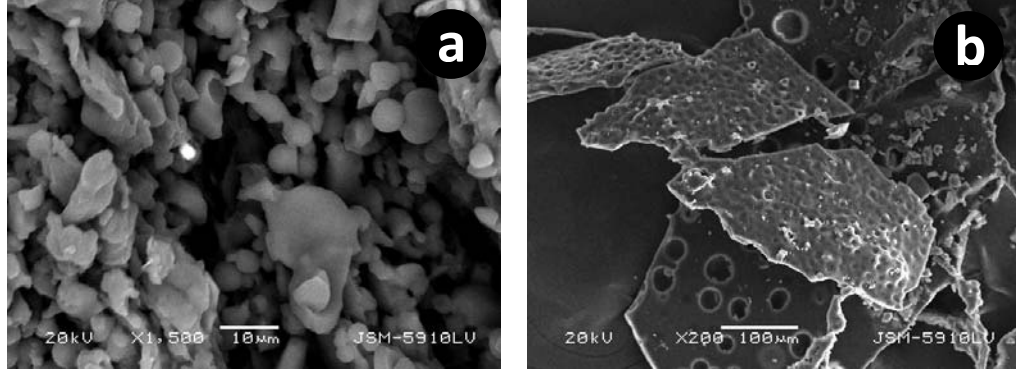


Şekil 5. 1 150 bar, 40°C sıcaklığındaki, başlangıç oranları % 1.27 ilaç, % 1.27 Eudragit RS PO, % 20.15 MeOH, % 77.31 CO₂ olan yüksek basınçlı ortamdan 180 μm nozül ile 8 cm uzaklıktaki plakaya yapılan püskürtme sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) PA (Çizelge 5.1, deney 1) ve (b) CFA (Çizelge 5.1, deney 2)

5.1.2 DELOS Prosesiyle İlaç ve PVP Polimerinin Birlikte Çöktürülmesi

(PA + PVP + MeOH) çözeltisinin püskürtüldüğü deneyde toplama plakası üzerinde yapışkan bir tabaka şeklinde ürün elde edilmiştir. Bu ürüne ait SEM görüntüsü incelendiğinde oldukça topaklanmış küresel tanecikler elde edildiği görülmektedir (Şekil 5.2a). (CFA + PVP + MeOH) püskürtülerek yapılan deney sonucunda ise bölüm 5.1.1’de bahsedilmiş olan (CFA + Eu RS PO + MeOH) ile yapılan deneyden elde edilen sonuca benzer şekilde maddelerin büyük kısmı hücre içerisinde çökmüş, toplama plakasında da çok az bir miktar yapışkan tabaka şeklinde ürün oluşmuştur. Fakat bu deneyde farklı olarak hücre içinde elde edilen ürün eriyik şeklindedir. Bu durum scCO₂’in PVP üzerinde daha güçlü bir plastikleştirme etkisi olduğunu göstermektedir. Bu güçlü plastikleşme etkisi bu iki madde arasındaki güçlü etkileşimden kaynaklanmaktadır. PVP güçlü Lewis bazı, scCO₂ ise zayıf Lewis asidi özelliği taşıdığından PVP-scCO₂ arasındaki asit-baz etkileşimi plastikleşme etkisini daha da arttırmaktadır. Toplama plakasında elde edilen ürüne ait SEM görüntüsü incelendiğinde ise taneciklerin oldukça büyük plakalar şeklinde ve gözenekli oldukları görülmektedir (Şekil 5.2b).

Kaynaklarda DELOS prosesi kullanılarak yapılmış ilaç-polimer kompozit tanecikleri hazırlamasına yönelik herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Gimeno vd. [215] ve Ventosa vd. [216] yaptıkları çalışmalarda DELOS prosesi kullanarak scCO₂ içinde çözünebilen çeşitli maddelerden (ilaç hammaddesi ve boyarmadde) mikrotanecikler



Şekil 5. 2 150 bar, 40°C sıcaklığındaki, başlangıç oranları % 1.27 ilaç, % 1.27 PVP, % 20.15 MeOH, % 77.31 CO₂ olan yüksek basınçlı ortamdan 180 µm nozül ile 8 cm uzaklıktaki plakaya yapılan püskürtme sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) PA ve (b) CFA

elde etmişlerdir. Ventosa vd. yaptıkları çalışmada [216] yüksek CO₂ oranlarında bile uygun miktarlarda ürün elde etmenin mümkün olduğunu belirtmişlerdir. Fakat CO₂ mol kesrinin 0.9'dan büyük olduğu durumda ürün elde edememişler ve bu durumun da CO₂ oranının bu değerin üstüne geçtiğinde çözeltinin doymuş hale gelmesine yardımcı olan bir yardımcı çözücü değil de çözelti içinde çözünmüş maddelerin çökmesine neden olan bir karşıt çözücü gibi işlev göstermesinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Bu tez çalışmasında yapılan deneylerde CO₂ oranının uygun değerlerde olduğu görülmektedir. Uygun CO₂ oranında çalışıldığı düşünülürse CFA ile yapılan deneylerde ilaç ve polimerin püskürtme öncesinde hücre içerisinde çökmesinin CFA'ın scCO₂ içerisindeki çözünürlüğü ile ilgili olduğu düşünülmektedir. DELOS prosesinde ilaç ve/veya polimer içeren organik çözeltinin CO₂ ile homojen bir şekilde karışması önemlidir. Kullanılan ilaç hammaddesinin scCO₂ içinde çözünmesi daha homojen bir karışma sağlar. Çözeltiye scCO₂ ilavesi yapıldıkça Ventosa vd.'nin çalışmasında [216] belirtildiği gibi ilaç çözünse bile yüksek scCO₂ oranlarında çökme eğilimi göstermeye başlamakta ve dolayısıyla yüksek basınçlı ortamdan püskürtmeyle hücre dışındaki atmosferik ortamda ürün oluşmamaktadır. Çözünmeyen bir ilaç kullanıldığında ise ortama scCO₂ ilavesi yapılması organik çözücünün hacminin genişlemesine ve çözme gücünü yitirmesine neden olarak ilacın hücre içinde çökme eğilimini daha da artırır.

DELOS prosesinde tanecik oluşumu scCO₂ ile homojen bir şekilde karışmış ve doymuş hale gelmiş çözeltinin püskürtülerek genişlemesi, soğuması ve buna bağlı olarak aşırı doymuş hale gelerek maddelerin çekirdeklenme ve çökmesiyle gerçekleşir. Dolayısıyla

çözelti içerisindeki maddelerin yüksek basınçlı ortamdan püskürtmeyle hücre dışındaki atmosferik ortamda çökebilmesi için hücre içerisinde püskürtme önceki koşullardayken çözeltinin CO₂ ile homojen bir şekilde karışması ve aşırı doygunluk sınırının altında olması gerekir. Fakat CFA gibi scCO₂ içerisinde çözünmeyen bir ilaç kullanıldığında yukarıda belirtildiği gibi homojenizasyon ve dolayısıyla aşırı doygunluk sınırının altında bulunma koşulu sağlanamamaktadır. Çünkü ilaç daha püskürtme aşamasına gelmeden aşırı doygunluğa ulaşır hücre içerisinde çökmektedir. Bu sonuçlar da scCO₂ içerisinde çözünmeyen bir ilaç kullanıldığında ilaç-polimer kompozit tanecikleri hazırlamak için DELOS prosesinin uygulanabilirliğinin düşük olduğunu göstermektedir.

Daha önce de belirtildiği gibi PA ilacının scCO₂ içerisindeki çözünürlüğü daha yüksektir ve bu maddenin polimerli çözeltileriyle çalışıldığında yüksek basınçlı ortamdan püskürtmeyle hücre dışındaki atmosferik ortamda ürün elde etmek mümkün olmuştur fakat elde edilen ürünler sert ve yapışkan özelliktedir. Bu durum scCO₂'in polimerler, özellikle amorf ve düşük camsı geçiş sıcaklığına sahip olanlar, üzerindeki plastikleştirme etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada kullanılan Eu polimerleri göreceli olarak düşük T_g değerlerine sahiptir. PVP polimeri Eu polimerlerinden daha yüksek camsı geçiş sıcaklığına sahip olmasına rağmen scCO₂ ile etkileşen bir polimer olması polimerin yumuşamasını ve plastikleşmesini arttırmıştır.

Elde edilen sonuçlardan görülmektedir ki DELOS yöntemi kullanıldığında genelde polimer plastikleşmekte ve yapışkan film tabakası şeklinde ürünler elde edilmekte, toz ürün elde edilememektedir. Bunun yanı sıra CFA gibi scCO₂ içerisinde çözünmeyen ilaçlarla hücre dışındaki toplama plakasında ürün elde edilememekte veya çok az miktarda ürün elde edilmektedir. Bu da DELOS yönteminin scCO₂ içerisinde çözünmeyen ilaçlar için uygulanabilirliğinin oldukça düşük olduğunu göstermektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı seçilen ilaç-polimer çiftleri için DELOS yönteminin kompozit tanecik elde edilmesine yönelik çok da elverişli bir yöntem olmadığına karar verilmiştir. Bu yöntem yerine scCO₂ içinde çözünmeyen ilaçlar için de kullanılabilen ve polimerin çözücü ve scCO₂ ile daha az temas ettiği (plastikleşme etkisini azaltmak amacıyla) bir yöntem olan SAS prosesi kullanılarak deneylere devam edilmiştir.

5.2 Kesikli SAS Prosesiyle İlaç ve Polimerin Birlikte Çöktürülmesi

5.2.1 Kesikli SAS Prosesiyle İlaç ve Eudragit® Polimerinin Birlikte Çöktürülmesi

Bu bölümde yapılan tüm deneyler ve koşulları Çizelge 5.2’de verilmiştir. PA ilacı ve Eu polimerleriyle yapılan deneylerde genelde DELOS prosesiyle yapılan deneylerdeki gibi yapışkan ve sert tabaka şeklinde ürünler elde edilmiştir. Bu durum numune alınmasını güçleştirdiğinden az miktarda numune elde edilebilmiştir. Elde edilen tabaka şeklindeki ürünler bir spatula yardımıyla plaka üzerinden kazınarak alınmış ve öğütülerek toz haline getirilmeye çalışılmıştır. Elde edilen ürünlerin toz değil de tabaka şeklinde olması ve öğütülerek toz hale getirilmesi aynı numune içerisinde boyutları ve şekli birbirinden oldukça farklı taneciklerin oluşmasına neden olmaktadır. SEM fotoğraflarından da görüldüğü gibi elde edilen ürünlerin çoğu düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan taneciklerden oluşmaktadır (Şekil 5.3). Ürünlerin böyle bir yapıya sahip olması tanecik boyutu dağılımının oldukça geniş bir aralıkta çıkmasına ve tanecik boyutu analizleri sırasında her ölçümde birbirine yakın olmayan farklı sonuçlar elde edilmesine neden olmuştur. Çizelge 5.2’nin ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımına ait bazı sütunlarında birden fazla değer verilmiştir. Bu değerlerin sayısı tanecik boyutu analizleri sırasında yapılan ölçüm sayısını ifade etmektedir.

(PA + Eu RL PO + MeOH) ve (PA + Eu RS 100 + MeOH) çözeltilerinin püskürtülmesiyle elde edilen ürünlerin daha büyük taneciklerden oluştuğu görülmektedir (Şekil 5.3a ve b). Genelde Eu polimerleriyle çalışıldığında sert ve yapışkan ürünler elde edilmesine rağmen Eu RS PO polimeriyle göreceli olarak daha yumuşak yapıda ve kolay alınabilir ürünler elde edildiğinden bu polimerle daha fazla sayıda deney yapılmıştır.

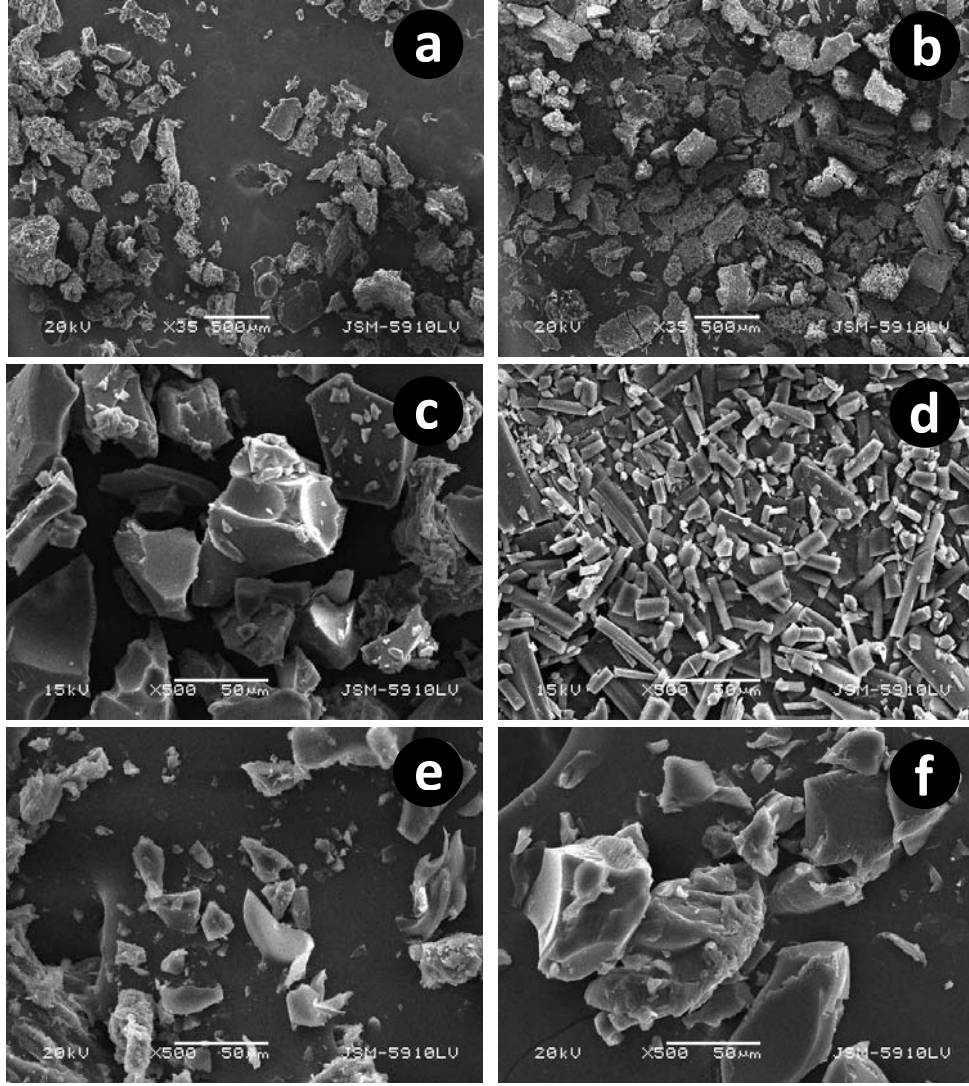
(PA + Eu RS PO + MeOH) çözeltisinin derişiminin 100 mg/ml’den 50 mg/ml’ye düşürüldüğü deneyden elde edilen ürün diğerlerinden farklı bir morfolojiye sahiptir (Şekil 5.3d). Diğer deneylerde kesin bir geometrik şekle ve eş boyutlara sahip olmayan tanecikler elde edilmekteyken bu deney sonucunda prizmatik levha şeklinde eş boyutlu tanecikler elde edilmiştir. Ortalama tanecik boyutunun ve tanecik boyutu dağılımının

Çizelge 5.2 Kesikli SAS prosesiyle ilaç ve Eudragit polimerlerinin birlikte çöktürüldüğü deneyler

Deney	İlaç	Polimer	Çözücü	Toplam derişim (mg/ml)	Polimer/ ilaç oranı (w/w)	T (°C)	P (bar)	Çözeltti akış hızı (ml/dk)	Nozül çapı (µm)	Ürün görünümü	Tanecik morfolojisi	Ortalama tanecik boyutu (µm)	Tanecik boyutu dağılımı (µm)
1	PA	Eu RL PO	MeOH	100	1:1	40	150	0.85	170	Yapışkan ve sert tabaka	Düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan tanecikler	994.41	772.29- 1442.63
2	PA	Eu RS 100	MeOH	100	1:1	40	150	0.85	170	Yapışkan ve sert tabaka	Düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan tanecikler	48.03 108.23	6.31-392.19 12.09-294.19
3	PA	Eu RS PO	MeOH	100	1:1	40	150	0.85	170	Yapışkan ve sert tabaka	Düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan tanecikler	101.24 1037.99 1430.52	9.06-232.95 182.98- 1457.92 1162.18- 1743.51
4	PA	Eu RS PO	MeOH	50	1:1	40	150	0.85	170	Yapışkan ve sert tabaka	Eş boyutlu prizmatik levha şeklinde tanecikler	21.66 14.39-36.35	
5	PA	Eu RS PO	MeOH	100	1:1	40	150	0.85	120	Yapışkan ve sert tabaka	Düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan tanecikler	---	---

Çizelge 5.2 Kesikli SAS prosesiyle ilaç ve Eudragit polimerlerinin birlikte çöktürüldüğü deneyler (devam)

Deney	İlaç	Polimer	Çözücü	Toplam derişim (mg/ml)	Polimer/ ilaç oranı (w/w)	T (°C)	P (bar)	Çözellti akış hızı (ml/dk)	Nozül çapı (µm)	Ürün görünümü	Tanecik morfolojisi	Ortalama tanecik boyutu (µm)	Tanecik boyutu dağılımı (µm)
6	PA	Eu RS PO	MeOH	100	1:1	40	100	0.85	120	Yapışkan ve sert tabaka	Düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan tanecikler	---	---
7	CFA	Eu RS PO	MeOH	100	1:1	40	150	0.85	170	Yapışkan ve sert tabaka	Düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan tanecikler	1368.54	1078.85- 1741.58
8	CFA	Eu RS PO	MeOH	50	1:1	40	150	0.85	170	Yapışkan ve sert tabaka	Eş boyutlu iğne şekilli ve küresel tanecikler	6.79	1.76-20.59
9	CFA	Eu RS PO	MeOH	100	1:1	40	150	0.85	120	Yapışkan ve sert tabaka	Düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan tanecikler	---	---
10	CFA	Eu RS PO	MeOH	100	1:1	40	100	0.85	120	Yapışkan ve sert tabaka	Düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan tanecikler	---	---
11	CFA	Eu RS PO	As	120	1:1	40	150	0.85	120	Yapışkan ve sert tabaka	---	---	---
12	CFA	Eu RS PO	As	60	1:1	40	150	0.85	120	Yapışkan ve sert tabaka	---	---	---



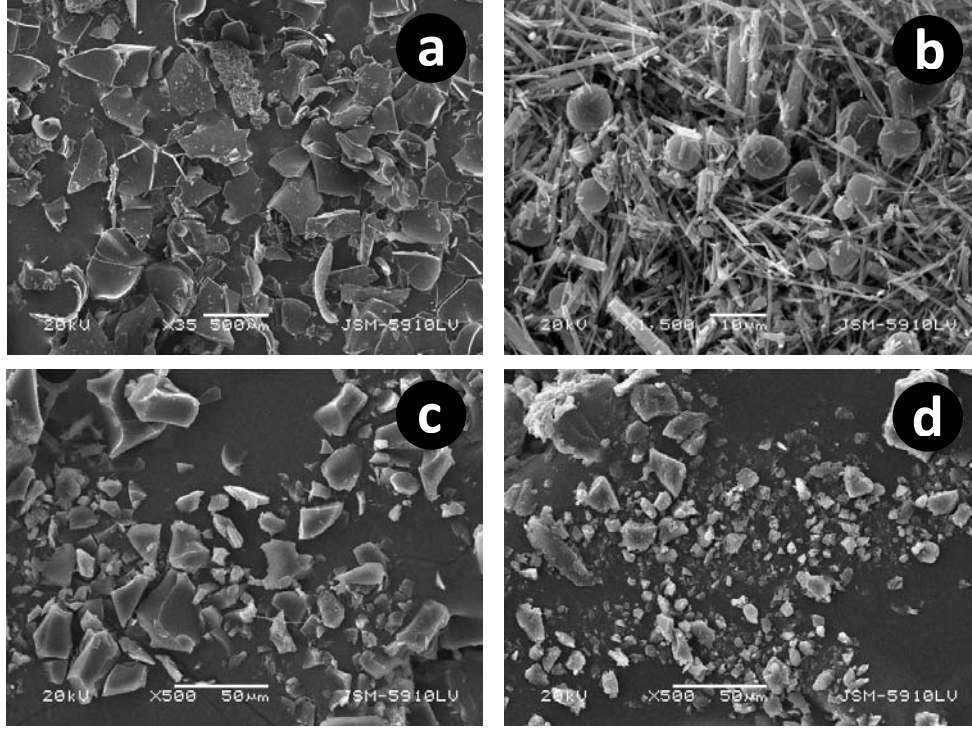
Şekil 5. 3 (a) 100 mg/ml Eu RL PO + PA + MeOH (polimer/ilaç: 1/1) (Çizelge 5.2, deney 1); (b) 100 mg/ml Eu RS 100 + PA + MeOH (polimer/ilaç: 1/1) (Çizelge 5.2, deney 2) çözeltilerinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 170 µm çaplı kapiler nozülenden; Eu RS PO + PA + MeOH (polimer/ilaç: 1/1) çözeltilerinin yüksek basınçlı ortama kapiler nozülenden püskürtülmesiyle elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (c) 100 mg/ml, 150 bar, 40 °C, 170 µm çaplı nozül (Çizelge 5.2, deney 3); (d) 50 mg/ml, 150 bar, 40 °C, 170 µm çaplı nozül (Çizelge 5.2, deney 4); (e) 100 mg/ml çözelti, 150 bar, 40 °C, 120 µm çaplı nozül (Çizelge 5.2, deney 5) ve (f) 100 mg/ml, 100 bar, 40 °C, 120 µm çaplı nozül (Çizelge 5.2, deney 6)

da diğerlerine göre oldukça küçük değerlere sahip olduğu görülmektedir (Çizelge 5.2). Derişimin azalmasıyla çözücü-scCO₂ arasındaki kütle aktarım direnci de azaldığından çözücü-scCO₂ karışması ve çözücünün uzaklaştırılması daha hızlı gerçekleşmektedir. Bu durum aşırı doygunluk ve çekirdeklenme hızını arttırdığından daha küçük tanecikler elde edilmiştir. Diğer koşullarda yapılan deneyler incelendiğinde genelde hep aynı

morfolojide ve büyük boyutta tanecikler elde edildiği görülmektedir. PA-Eu RS PO kompozit taneciklerinin elde edilmesinde çözelti derişiminin morfoloji ve tanecik boyutunu etkileyen önemli bir proses parametresi olduğu göze çarpmaktadır.

İki farklı çaptaki nozülle yapılan deneyler karşılaştırıldığında daha küçük çaplı nozül kullanıldığı zaman daha küçük boyutlu tanecikler elde edildiği görülmüştür (Şekil 5.3c ve e). SAS prosesinde, çözücü-scCO₂ karışımının kritik noktasının altındaki koşullarda püskürtme sırasında sıvı damlacıkları oluştuğundan ve bu damlacıkların çapı da nozül çapına bağlı olduğundan nozül çapı ve tanecik boyutu arasında bir ilişki (tanecik boyutunun nozül çapıyla doğru orantılı olarak artması gibi) kurulabilir fakat çözücü-scCO₂ karışımının kritik noktasının üstündeki koşullarda çözücü ve scCO₂ karışıp tek faz oluşturdukları için sıvı damlacığı oluşumu gerçekleşmemekte dolayısıyla tanecik oluşumu damlacık içerisinde değil bir gaz bulutu (gas plume) içerisinde gerçekleşmektedir. Bu nedenle çözücü-scCO₂ karışımının kritik noktasının üstündeki koşullarda çalışıldığında tanecik boyutu ve nozül çapı arasında direkt bir ilişki kurmak doğru bir yaklaşım gibi görünmemektedir. Hatta bazı çalışmalarda nozül çapının oluşan taneciklerin boyutunu etkilemediği belirtilmiştir [160]. Bu bölümde yapılan deneylerde MeOH-CO₂ karışımının kritik noktasının üstünde çalışılmıştır. Bu koşullarda tanecik boyutu ve nozül çapı arasında direkt bir ilişki kurulamasa da nozül çapının değişmesiyle akış özellikleri, püskürtmeyle oluşan jetin sonlanma (jet breakup) rejimi ve buna bağlı olarak çözücü-scCO₂ karışması ve kütle aktarımı değiştiğinden tanecik boyutu nozül çapının değişiminden etkilenmiştir.

Süperkritik CO₂'nin polimer üzerindeki plastikleştirme etkisini azaltmak amacıyla basınç 150 bar'dan 100 bar'a düşürülerek de deney yapılmış fakat bu deney sonucunda da yine sert ve yapışkan yapıda ürün elde edilmiştir. 150 bar'da yapılan deneyle karşılaştırıldığında, 100 bar'da yapılan deneyden elde edilen ürünün daha büyük taneciklerden oluştuğu, morfolojisinin ise değişmediği görülmektedir (Şekil 5.3 e ve f). Basınç düşürüldüğünde scCO₂'in yoğunluğu ve çözücünün scCO₂ fazına olan difüzyonu azaldığından çözücü-scCO₂ arasındaki kütle aktarımı ve karışma daha yavaş gerçekleşir. Bu da aşırı doygunluk ve çekirdeklenme hızını düşürerek daha büyük boyutlu taneciklerin oluşmasına neden olmuştur.



Şekil 5. 4 Eu RS PO + CFA + MeOH (polimer/ilâç: 1/1) çözeltilerinin yüksek basınçlı ortama kapiler nozûlden püskürtülmesiyle elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) 100 mg/ml çözelti, 150 bar, 40 °C, 170 µm çaplı nozûl (Çizelge 5.2, deney 7), (b) 50 mg/ml çözelti, 150 bar, 40 °C, 170 µm çaplı nozûl (Çizelge 5.2, deney 8), (c) 100 mg/ml çözelti, 150 bar, 40 °C, 120 µm çaplı nozûl (Çizelge 5.2, deney 9) ve (d) 100 mg/ml çözelti, 100 bar, 40 °C, 120 µm çaplı nozûl (Çizelge 5.2, deney 10)

Eu polimerleri ve CFA ilacıyla yapılan deneylerde de PA ilacıyla yapılan deneylerdeki gibi yapışkan ve oldukça sert tabaka şeklinde ürünler elde edilmiştir. (CFA + Eu RS PO + MeOH) çözeltileriyle iki farklı derişimde yapılan deneyler karşılaştırıldığında derişimi düşük olan çözeltiden elde edilen ürünün morfolojisinin yüksek derişimli olandan farklı ve tanecik boyutunun küçük olduğu görülmektedir (Şekil 5.4 a ve b). Bu deney sonucunda elde edilen üründe iğne şekilli ve küresel taneciklerin bir arada bulunduğu iki farklı morfoloji gözlenmektedir. Bu durum maddelerin çökme hızlarının farklı olmasından ve farklı zamanlarda ayrı ayrı çökmelerinden kaynaklanabilir. PA-Eu RS PO kompozit taneciklerinin elde edilmesinde olduğu gibi CFA-Eu RS PO kompozit taneciklerinin elde edilmesinde de çözelti derişiminin morfoloji ve tanecik boyutunu etkileyen önemli bir proses parametresi olduğu göze çarpmaktadır.

İki farklı çaptaki nozülle yapılan deneyler karşılaştırıldığında daha küçük çaplı nozûl kullanıldığı zaman daha küçük boyutlu tanecikler elde edildiği görülmektedir (Şekil 5.4

a ve c) (yukarıda açıklandı oraya değin yine). 120 µm çaplı kapiler nozül ile iki farklı basınçta yapılan deneyler karşılaştırıldığında ise iki ürün arasında büyük bir farklılık göze çarpmamaktadır (Şekil 5.4c ve d).

Bu tezde Eu polimeriyle yapılan deneylerde sert ve yapışkan ürünler elde edilmesi scCO₂'in plastikleştirici etkisinden kaynaklanmaktadır. Süperkritik CO₂'in polimerler, özellikle amorf yapıda olanlar, üzerinde plastikleştirici etkisi bulunmaktadır. Polimerin plastikleşmesi polimerin yumuşamasına dolayısıyla çökme sırasında polimer zincirlerinin yeniden düzenlenmesinin ve eski haline dönmesinin zorlaşmasına neden olur. Bu da ayrı taneciklerin oluşumu engeller ve toz yerine film oluşumuna neden olur. Wang vd. [71], SAS prosesi için çalışma sıcaklığı polimerin camsı geçiş sıcaklığının üstündeyse plastikleşme ve topaklanmanın arttığını, altındaysa azaldığını açıklamışlardır. Bu açıklamadan düşük camsı geçiş sıcaklığına sahip polimerlerle çalışıldığında ve/veya polimerin camsı geçiş sıcaklığıyla çalışma sıcaklığının birbirine yakın olduğu durumlarda polimerin süperkritik koşullarda daha fazla plastikleşeceği yorumu da çıkmaktadır. Bu tezde kullanılan Eu polimerlerinin göreceli düşük T_g değerlerine sahip olmasından dolayı, proses tipi ve polimerin scCO₂'e maruz kalma süresi değişse bile, plastikleşme etkisinden kurtulamadığı görülmektedir.

Kaynaklarda Eu polimerleriyle scCO₂ ortamında yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır ve mevcut çalışmalar incelendiğinde de benzer sonuçlara rastlanmıştır. Wang vd. [217] silika nanotaneceklerini SAS yöntemiyle kaplamak amacıyla yaptıkları çalışmada Eu RL 100 polimerini asetonda çözerek, nanotanecekleri ise dağıtarak bir çözelti hazırlamışlar ve bu çözeltiyi 82.7 bar ve 32 °C koşullarındaki yüksek basınçlı ortama püskürtmüşlerdir. İşlem öncesi birbirinden ayrı olan silika nanotaneceklerinin işlem sonrasında topaklandığı, polimer oranı arttıkça topaklanmanın da arttığını gözlemlemişler ve bunu polimerin scCO₂ ortamında plastikleşmesine ve yumuşamasına bağlamışlardır.

Duarte vd. [218] SAS yöntemiyle asetazolamit-polimer kompozit tanecikleri hazırlamak amacıyla yaptıkları çalışmada Eu RL 100 ve Eu RS 100 polimerlerini kullanmışlardır. İlk olarak ilaç olmaksızın (Eu RL 100+Eu RS 100) polimer karışımını asetonda çözerek bu çözeltiyi 83 bar ve 37 °C koşullarındaki yüksek basınçlı ortama püskürtmüşlerdir. Bu

deney sonunda hücre içerisinde toz değil film tabakası şeklinde ürün elde etmişler ve $scCO_2$ 'in bu polimerler üzerinde yoğun bir plastikleştirici etkisi olduğunu öne sürmüşlerdir. Aynı koşullarda acetazolamde ilacını tek bir polimerle veya polimer karışımıyla karıştırarak hazırladıkları çözeltileri püskürttüklerinde ise toz ürün elde etmişler fakat tanecik morfolojisi ve boyutu gibi özelliklerle işlem koşulları arasında direkt bir bağlantı kuramamışlardır. Aynı maddelerle kesikli tipteki GAS yöntemini kullandıklarındaysa daha büyük boyutlu ve topaklanmış tanecikler elde etmişlerdir. Yarı-sürekli sistemde $scCO_2$ sürekli akış halinde olduğundan çözücü- $scCO_2$ karışması daha hızlıdır. Süpekritik tanecik hazırlama proseslerinde $scCO_2$ ve çözücünün etkin bir şekilde karışması ve çözücünün ortamdan hızlı bir şekilde uzaklaştırılması oluşan taneciklerin morfolojisini ve boyutunu etkileyen önemli bir parametredir. Kesikli proseste karışma ve çözücü uzaklaştırılmasının daha yavaş gerçekleşmesi çekirdeklenme mekanizmasını daha da yavaşlatarak büyük ve topaklanmış taneciklerin oluşmasına neden olur.

Yukarıda anlatılan çalışmalarla karşılaştırma yapıldığında bu tezde yapılan deneylerde daha yüksek basınç ve sıcaklıkta çalışıldığı görülmektedir. Basınç ve sıcaklık olarak daha yüksek değerler seçilirken $scCO_2$ -çözücü arasındaki kütle aktarımını arttırmak, bu iki fazın daha etkin karışmasını sağlamak ve çözücünün uzaklaştırılmasını hızlandırmak amaçlanmıştır. Kaynaklardaki çalışmalarda basınç ve sıcaklığın bu tezde çalışılan koşullardan düşük olmasına rağmen polimerin plastikleştiğinden bahsedilmektedir. Basınç ve sıcaklık arttıkça $scCO_2$ 'in polimer üzerindeki plastikleştirme etkisi daha da artacağından bu tez çalışmasında Eu polimerleriyle yapışkan ve sert ürünler elde edilmesinin kaynaklardaki sonuçlarla da uyumlu olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak Eu polimerleriyle yapılan deneylerde $scCO_2$ 'in plastikleştirme etkisinden dolayı DELOS prosesiyle yapılan deneylerdeki gibi sert ve yapışkan yapıda tabaka şeklinde ürünler elde edilmiş, toz ürün elde edilememiştir. Bu durum numune alımını güçleştirmesinin yanı sıra tabaka şeklindeki ürünlerin öğütülerek toz haline getirilmesi aynı numune içerisinde boyutları ve şekli birbirinden oldukça farklı taneciklerin oluşmasına neden olmuştur. Ürünlerin böyle bir yapıya sahip olması tanecik boyutu dağılımının oldukça geniş bir aralıkta çıkmasına ve tanecik boyutu analizleri sırasında her ölçümde birbirine yakın olmayan farklı sonuçlar elde edilmesine neden olmuştur.

Yapılan deneylerin tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımı açısından düşük tekrarlanabilirliğe sahip olması bu özelliklerle proses parametreleri arasında ilişki kurmayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, kaynaklarda ve bu tezde elde edilen sonuçlar ışığında Eu polimerlerinin $scCO_2$ ortamında ilaç-polimer kompozit tanecikleri elde etmek için çok da elverişli bir polimer olmadığı sonucuna varılmış ve farklı polimerler kullanılarak deneylere devam edilmiştir.

5.2.2 Kesikli SAS Prosesiyle İlaç ve PVP Polimerinin Birlikte Çöktürülmesi

Bu bölümde yapılan tüm deneyler ve koşulları Çizelge 5.3'te verilmiştir. İlaç hammaddelerinin ve PVP polimerinin birlikte çöktürülmeden önce tek başına SAS prosesiyle işlendiği deneylerden elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri incelendiğinde işlem sonrasında morfolojileri işlenmemiş hallerinden farklı ve daha büyük tanecikler elde edildiği görülmektedir (Şekil 5.5). İşlenmiş PA ilacına ait SEM görüntüleri ve tanecik boyutu analizleri SAS prosesiyle işlendikten sonra PA ilacının hem morfolojisinin hem de tanecik boyutunun önemli ölçüde değiştiğini göstermektedir. İşlenmemiş PA iğne şekilli ortalama tanecik boyutu 7 μm ve tanecik boyutu dağılımı 2-36 μm olan taneciklerden oluşmaktayken işlem sonunda ortalama tanecik boyutu 89.56 μm ve tanecik boyutu dağılımı 21.60-279.79 μm olan yoğun şekilde topaklanmış küresel tanecikler elde edilmiştir (Şekil 5.5 a Çizelge 5.3 deney 1). CFA ve PVP ayrı ayrı tek başına SAS prosesiyle işlendiğinde de benzer sonuçlar gözlenmiştir. İşlenmemiş CFA, ortalama tanecik boyutu 7 μm ve tanecik boyutu dağılımı 2-42 μm arasında olan küresel şekilli taneciklerden oluşmaktayken SAS prosesiyle işlenmiş CFA daha büyük boyutlu ve tabaka yapılı taneciklerden oluşmaktadır (Şekil 5.5 b, Çizelge 5.3 deney 2). İşlenmemiş PVP ortalama tanecik boyutu 130 μm ve tanecik boyutu dağılımı 58-338 μm arasında olan küresel şekilli taneciklerden oluşmaktayken SAS prosesi sonrası düzensiz şekle ve boyuta sahip büyük tanecikler elde edilmiştir (Şekil 5.5 c, Çizelge 5.3 deney 3).

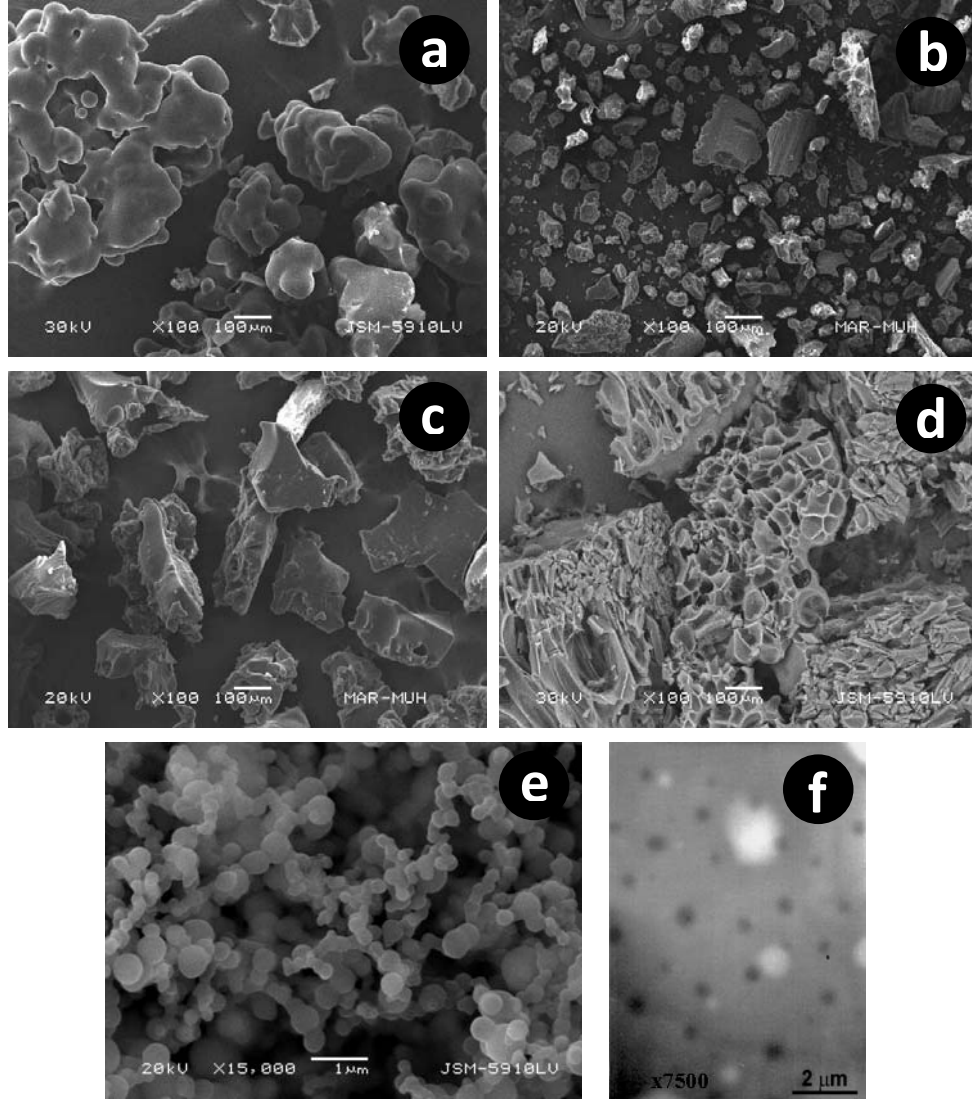
PA ve PVP ile ayrı ayrı tek başına yapılan deneyler sonucu (Çizelge 5.3 deney 1 ve deney 3) sert ve yapışkan tabaka şeklinde ürünler edilmiştir. (PA + PVP + MeOH) çözeltisinin püskürtülmesiyle elde edilen ürün ise (Şekil 5.5 d, Çizelge 5.3 deney 4) sert

Çizelge 5.3 Kesikli SAS prosesiyle ilaç ve PVP polimerinin birlikte çöktürüldüğü deneyler

Deney	İlaç	Polimer	Çözücü	Toplam derişim (mg/ml)	Polimer/ilaç oranı (w/w)	T (°C)	P (bar)	Çözellti akış hızı (ml/dk)	Nozül çapı (µm)	Ürün görünümü	Tanecik morfolojisi	Ortalama tanecik boyutu (µm)	Tanecik boyutu dağılımı (µm)
1	PA	-----	MeOH	150	-----	40	150	0.85	120	Sert ve yapışkan tabaka	Yoğun şekilde topaklanmış küresel tanecikler	89.56	21.60-279.79
2	CFA	-----	MeOH	50	-----	40	150	0.85	120	Toz	Düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan tanecikler	-----	-----
3	-----	PVP	MeOH	100	-----	40	150	0.85	120	Sert ve yapışkan tabaka	Düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan tanecikler	-----	-----
4	PA	PVP	MeOH	150	1/1	40	150	0.85	120	Sert tabaka	Düzensiz bir şekle sahip eş boyutlu olmayan gözenekli tanecikler	51.74	11.14-258.07
5	CFA	PVP	MeOH	50	1/1	40	150	0.85	120	Toz	Küresel tanecikler	2.20	0.82 - 9.70)
6	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	40	150	0.85	120	Toz	Küresel tanecikler	2.72	0.90-27.30
7	CFA	PVP	MeOH	150	1/1	40	150	0.85	120	Toz	Küresel tanecikler	1.88	0.77-11.92

Çizelge 5.3 Kesikli SAS prosesiyle ilaç ve PVP polimerinin birlikte çöktürüldüğü deneyler (devam)

Deney	İlaç	Polimer	Çözücü	Toplam derişim (mg/ml)	Polimer/ ilaç oranı (w/w)	T (°C)	P (bar)	Çözeltili akış hızı (ml/dk)	Nozül çapı (µm)	Ürün görünümü	Tanecik morfolojisi	Ortalama tanecik boyutu (µm)	Tanecik boyutu dağılımı (µm)
8	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	40	70	0.85	120			Çökme yok	
9	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	40	80	0.85	120			Çökme yok	
10	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	40	90	0.85	120			Çökme yok	
11	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	40	100	0.85	120	Toz	Küresel tanecikler	2.49	0.86-21.38
12	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	40	200	0.85	120	Toz	Küresel tanecikler	3.97	1.04-37.72
13	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	35	150	0.85	120	Toz	Küresel tanecikler	2.45	0.85-40.19
14	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	50	150	0.85	120	Toz	Küresel tanecikler	2.92	0.93-14.29
15	CFA	PVP	MeOH	100	2/1	40	150	0.85	120	Toz	Küresel tanecikler	2.97	0.94-19.17
16	CFA	PVP	MeOH	100	3/1	40	150	0.85	120	Toz	Küresel tanecikler	2.88	0.94-11.54
17	CFA	PVP	MeOH	100	4/1	40	150	0.85	120	Toz	Küresel tanecikler	-----	-----
18	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	40	150	2.5	120	Toz	Küresel tanecikler	2.95	0.91-46.64



Şekil 5. 5 SEM görüntüleri: (a) 150 mg/ml PA + MeOH çözeltisinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.3 deney 1); (b) 50 mg/ml CFA + MeOH 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.3 deney 2); (c) 100 mg/ml PVP + MeOH çözeltisinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.3 deney 3), (d) 150 mg/ml PA + PVP + MeOH (polimer/ilaç: 1/1) çözeltisinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.3 deney 4), (e) 150 mg/ml CFA + PVP + MeOH (polimer/ilaç: 1/1) çözeltisinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.3 deney 7) ve (f) e şikkındaki kompozit taneciklerin TEM görüntüsü

bir tabaka şeklinde olmasına rağmen yapışkan özellik göstermemektedir. Deney 1’le karşılaştırıldığında bu ürünün ortalama tanecik boyutunun daha küçük ve tanecik boyutu dağılımının da daha dar bir aralıkta yer aldığı görülmektedir. PA ile yapılan deneylerin aksine CFA ile PVP polimerinin birlikte kullanıldığı tüm deneylerde genelde hafif, hacimli ve yumuşak yapıda toz ürün elde edilmiştir (Çizelge 5.3 deney 2 ve deney 5-17). Bu deneylerden elde edilen taneciklerin morfolojisi ve tanecik boyutu analizleri incelendiğinde, genelde küresel veya az miktarda topaklanmış küreler şeklinde, ortalama tanecik boyutu oldukça küçük ve tanecik boyutu dağılımı oldukça dar olan mikroküre yapısında kompozit tanecikler (Şekil 5.5 f) elde edildiği belirlenmiştir. Bu nedenle, bu kısımda çoğunlukla CFA-PVP ilaç-polimer çifti ile yapılan deneyler ve bu deneylerden elde edilen ürünlerin karakterizasyonu üzerinde durulmuştur.

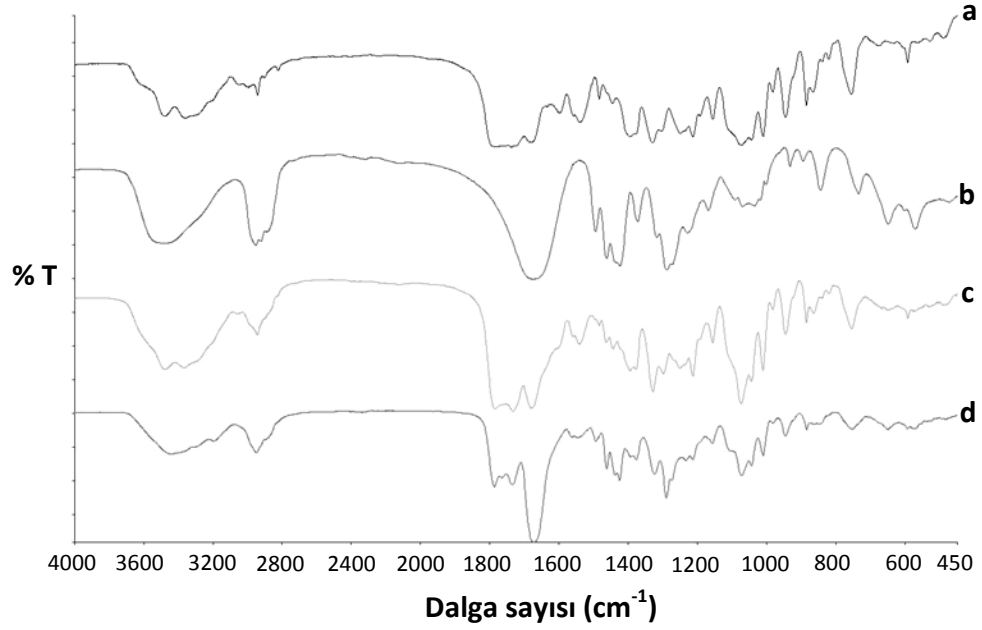
İlaç hammaddeleri polimer olmaksızın tek başına çöktürüldüklerinde daha büyük veya topaklanmış tanecikler elde edilirken, polimerle birlikte çöktürüldüklerinde hem daha küçük boyutlu hem de morfolojik olarak farklı ürünler elde edilmesi oldukça ilginçtir. Bu durum her iki durumda çökme hızlarının ve mekanizmalarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Polimerlerin bazı maddeler için kristal oluşumu sırasında taneciklerin yüzeyini bloke ederek kümelenip büyümelerini engellediği bilinmektedir. Polimerlerin tanecik büyümesini engelleyici etkisi daha küçük taneciklerin elde edilmesini ve yüzey alanının artmasını sağlar. Bu nedenle, ilaç hammaddeleri PVP ile birlikte çöktürüldüklerinde, PVP oluşan ilaç taneciklerinin yüzeyini kaplayarak büyümelerini yavaşlatan bir etki sergilemiştir. Bu etki özellikle CFA ve PVP polimerinin birlikte kullanıldığı deneylerde açıkça görülmektedir. İlaç hammaddeleri tek başına çöktürüldüklerinde, taneciklerin büyüme mekanizması daha baskın olup büyük ve düzensiz şekilli tanecikler elde edilmiştir.

PVP tek başına çöktürüldüğünde, çökme hızı muhtemelen ilaç ve PVP birlikte çöktürüldüğündeki duruma göre daha yavaş olmaktadır. Çökme hızı, maddelerin çözünürlüğü; çözelti derişimi; aşırı doygunluk derişimi ve aşırı doygunluğa ulaşma hızıyla ilgilidir. PVP’un MeOH içindeki maksimum çözünürlüğü CFA’inkinden daha büyüktür (MeOH içindeki maksimum çözünürlük CFA için yaklaşık 80 mg/ml, PVP için 500 mg/ml’den fazla). Dolayısıyla PVP tek başına çöktürüldüğünde, çözeltinin aşırı

doğgunluğa ulaşması daha çok zaman alacaktır. Bu da aşırı doğgunluğa ulaşma, çekirdeklenme ve çökme hızının yavaşlaması anlamına gelmektedir. Bu durum scCO_2 -çözücü arasındaki kütle aktarım hızını ve çözücünün uzaklaştırılmasını yavaşlatıp çökme sırasında polimer zincirlerinin yeniden düzenlenmesini zorlaştırarak birbirinden ayrı taneciklerin oluşmasını engeller ve bunun yerine kümelenme ve topaklanmaya hatta film ve lif oluşumuna neden olur.

CFA ve PVP birlikte çöktürülerek yapılan deneylerde CFA ve PVP arasındaki etkileşimden dolayı PVP'un çökme hızı muhtemelen daha yüksek olmaktadır. CFA'in MeOH içindeki maksimum çözünürlüğü daha düşük olduğundan çekirdeklenme ve çökme hızı PVP'ye göre daha yüksek olacaktır. Bu da CFA'in PVP'dan önce çökmeye başlaması anlamına gelmektedir. Bu durum, CFA ve PVP arasındaki etkileşimi de göz önünde bulundurursak, PVP'un çökmesini tetikleyerek çökme hızını arttıracaktır. Dolayısıyla PVP ve CFA ile birlikte çöktürüldüğünde çökme ve çekirdeklenme hızının yüksek olması PVP ile tek başına yapılan deneydeki gibi büyük ve düzensiz şekilli tanecikler yerine küçük boyutlu ve küresel tanecikler elde edilmesini sağlamıştır.

IR spektrumları (Şekil 5.6) incelendiğinde hem fiziksel toz karışımı halindeyken hem de ilaç-polimer kompozit taneciklerinde CFA ve PVP arasında etkileşim olduğu açıkça görülmektedir. PVP yapısındaki karbonil gruplarının hidrojen bağı yapabilme kapasitesi çok yüksektir. CFA yapısındaki (Şekil 5.6 a) amin grupları da PVP yapısındaki karbonil gruplarıyla (Şekil 5.6 b) etkileşerek hidrojen bağı oluşturur. Amin gruplarının varlığından dolayı CFA yapısında hem molekül içi (tek bir CFA molekülü içerisinde) hem de moleküller arasında (CFA-CFA molekülleri arasında) güçlü hidrojen bağları mevcuttur. Eğer yapıda molekül içi ve moleküller arasında güçlü hidrojen bağları varsa amin grupları $3500\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ arasında iki pik verirler. Eğer bu etkileşimler zayıfsa amin grupları $3550\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$ arasında tek pik verirler. CFA'in IR spektrumunda, molekülün yapısında güçlü hidrojen bağları olduğunu gösteren 3482.29 ve 3361.18 cm^{-1} dalga boylarında birçok küçük omuz pikine sahip iki geniş pik görülmektedir. Ayrıca $1690\text{-}1760\text{ cm}^{-1}$ arasındaki karbonil gruplarına ve $1100\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ arasında C-O, C-O-C ve C-N gerilmelerine ait piklerin geniş ve çakışık olması CFA yapısında güçlü hidrojen bağları olduğunun bir göstergesidir. $1610\text{-}1680\text{ cm}^{-1}$ arasındaki C=C ve C=N gruplarına ait pikler de güçlü hidrojen bağları nedeniyle baskılanmıştır.

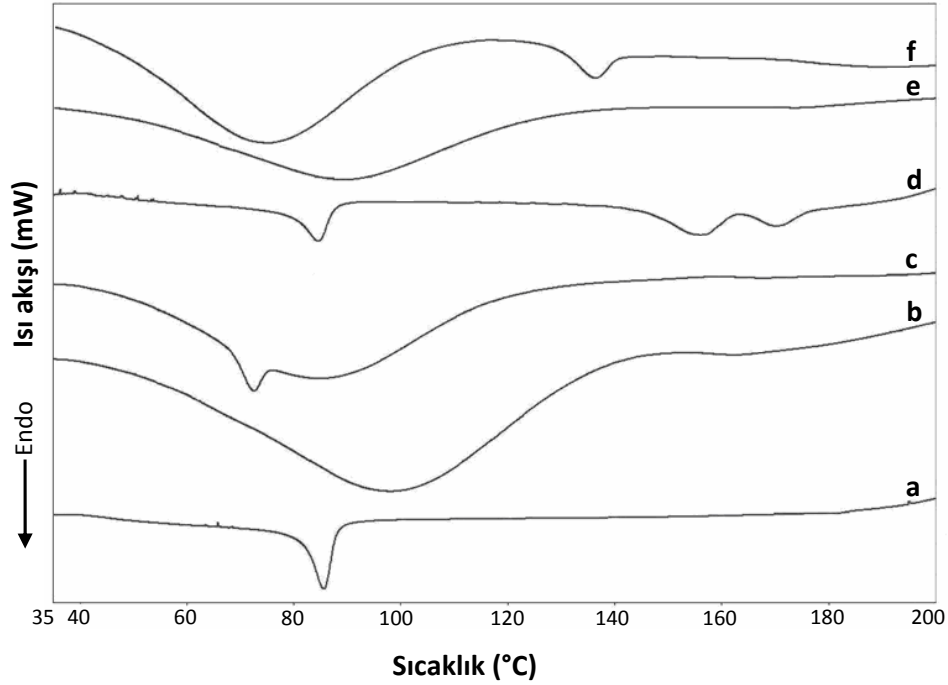


Şekil 5. 6 FT-IR spektrumları: (a) İşlenmemiş CFA, (b) İşlenmemiş PVP, (c) CFA-PVP (1/1) fiziksel karışımı ve (d) SAS prosesiyle elde edilmiş CFA-PVP (1/1) kompozit tanecikleri (Çizelge 5.3, deney 6)

Fiziksel karışımın ve kompozit taneciklerin IR spektrumları incelendiğinde amin ve karbonil gruplarına, C-O, C-O-C ve C-N gerilmelerine ait piklerin daha keskin ve belirgin hale geldiği ve zaman zaman da sola kaydığı görülmektedir. Bu durum CFA yapısındaki hidrojen bağı etkileşimlerinin zayıfladığının ve CFA'nın PVP ile etkileştiğinin bir göstergesidir. Kompozit taneciklerdeki etkileşim fiziksel karışımdakinden daha fazladır. Fiziksel karışımın spektrumunda 3476.25 ve 3367.97 cm^{-1} dalga boylarında amin gruplarına ait iki pik görülmekteyken kompozit taneciklerin spektrumunda 3439.04 cm^{-1} dalga boyunda tek bir pik görülmektedir.

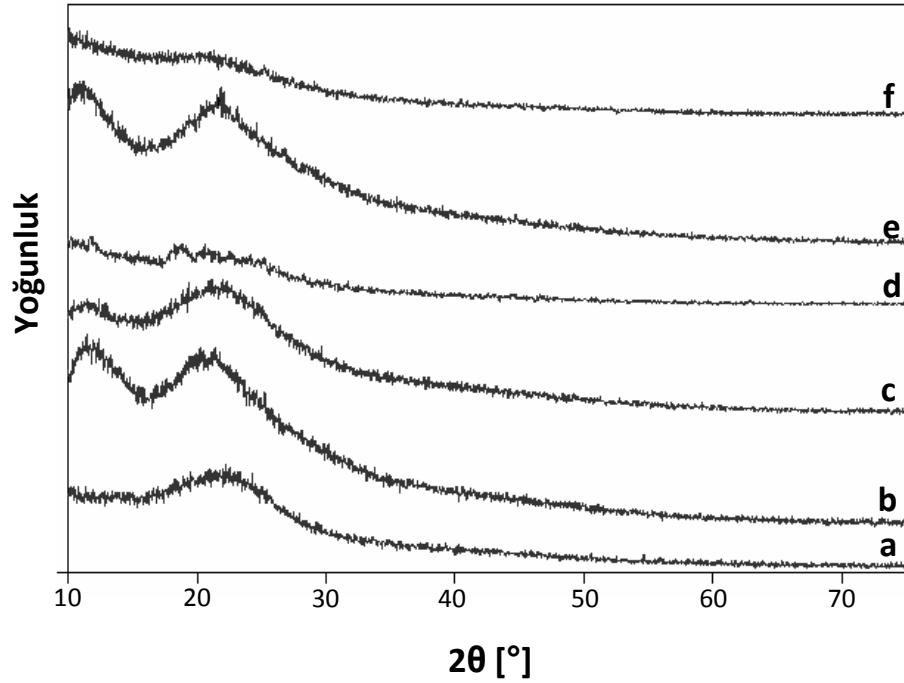
Ayrıca fiziksel karışımın ve kompozit taneciklerin DSC eğrileri de işlenmemiş ham maddelerinkinden farklıdır (Şekil 5.7). Bu durum CFA ve PVP arasındaki etkileşimden kaynaklanabilir. Fiziksel karışımın DSC eğrisi CFA ve PVP'a eğrilerinin toplamı gibidir. Fakat işlenmemiş ham maddelerle karşılaştırıldığında fiziksel karışımdaki piklerin sola kaymış olduğu görülmektedir. Aynı durum kompozit taneciklerin DSC eğrisinde de görülmektedir. İlk başta piklerin sola kayması, scCO_2 'in polimer üzerindeki plastikleştirici etkisiyle camsı geçiş sıcaklığının düşmesi olarak düşünülse de kompozit taneciklerin DSC piki SAS prosesiyle işlenmiş PVP pikinden de daha sola kaymış

şekildedir. Ayrıca fiziksel karışımda hala CFA'ye ait erime piki görülmekteyken (70-80 °C arası) CFA-PVP kompozit taneciklerinde bu pikin kaybolması fiziksel karışıma göre daha homojen bir yapı elde edildiğini ve etkileşimden dolayı bu pikin perdelendiğini göstermektedir. Bütün bu göstergeler de CFA ve PVP arasındaki etkileşimlere işaret etmektedir.



Şekil 5. 7 DSC termogramları: (a) İşlenmemiş CFA, (b) İşlenmemiş PVP, (c) CFA-PVP (1/1) fiziksel karışımı, (d) SAS prosesiyle işlenmiş CFA (Çizelge 5.3, deney 2), (e) SAS prosesiyle işlenmiş PVP (Çizelge 5.3, deney 3) ve (f) SAS prosesiyle elde edilmiş CFA-PVP (1/1) kompozit tanecikleri (Çizelge 5.3, deney 6)

XRD analizleri incelendiğinde ise tüm deneyler sonucunda amorf yapıları ürünler elde edildiği görülmektedir (Şekil 5.8). CFA'nın SAS prosesiyle çöktürülmesi morfolojisini değiştirmesi ve tanecik boyutunu büyütmesine rağmen kristal yapısında herhangi bir değişime neden olmamıştır. Şekil 5.9'da görüldüğü gibi CFA hem işlenmemiş haldeyken hem SAS prosesiyle işlendikten sonra amorf haldedir. Fakat DSC termogramlarındaki (Şekil 5.7) 140-180 ° C arasındaki pikler göz önüne alındığında CFA'nın başka amorf polimorfik formlarının oluştuğu söylenebilir.



Şekil 5. 8 XRD kırınimleri: (a) işlenmemiş CFA, (b) işlenmemiş PVP, (c) CFA-PVP (1/1) fiziksel karışımı, (d) SAS prosesiyle işlenmiş CFA (Çizelge 5.3, deney 2), (e) SAS prosesiyle işlenmiş PVP (Çizelge 5.3, deney 3) ve (f) SAS prosesiyle elde edilmiş CFA-PVP (1/1) kompozit tanecikleri (Çizelge 5.3, deney 6)

5.2.2.1 Kesikli SAS Prosesiyle CFA ve PVP Polimerinin Birlikte Çöktürülmesinde Proses Parametrelerinin Ürün Özellikleri Üzerindeki Etkileri

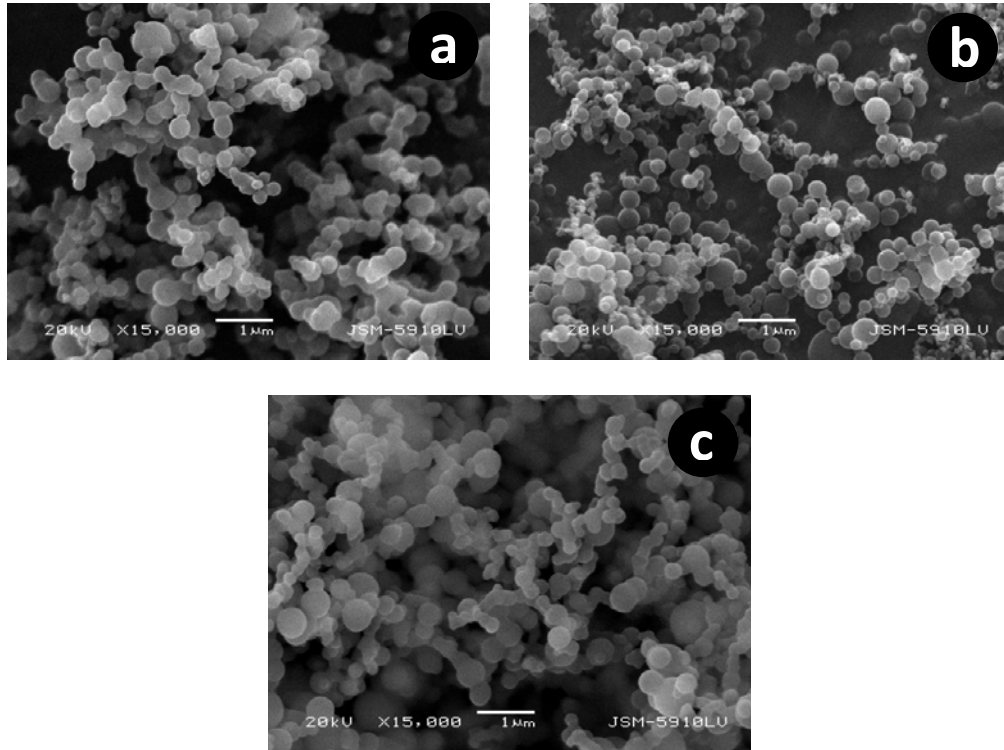
Bu tez çalışmasında hem görünüm hem morfoloji hem de tanecik boyutu açısından en iyi sonuçlar CFA-PVP ilaç-polimer çiftiyle elde edildiği için bu ilaç-polimer çiftiyle daha detaylı bir çalışma yapılmıştır. Bu kısımda basınç, sıcaklık, çözeltinin derişimi, akış hızı ve polimer/ilaç oranı gibi proses parametreleriyle elde edilen taneciklerin morfoloji ve tanecik boyutu gibi özellikleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bunun yanı sıra elde edilen kompozit taneciklerin ilaç yüklemesi ve salımı analizleri de gerçekleştirilerek kontrollü ilaç salımına uygunlukları tartışılmıştır.

Deneylerde derişimi 50-150 mg/ml ve polimer/ilaç oranı 1/1-4/1 arasında değişen çözeltiler 0.85 ve 2.5 ml/dk hızla, basıncı 100-200 bar ve sıcaklığı 35-50 °C aralığında değişen scCO₂ ortamına püskürtülmüştür.

Bu bölümde gerçekleştirilen deneylerin tekrarlanabilirliği ve deneysel hata tanecik boyutu analizlerinden elde edilen sayısal değerlerle test edilmiştir. Bu amaçla rastgele seçilen bir deney (Çizelge 5.3 deney 6) 3 kez tekrar edilmiş ve bu 3 deney için tanecik boyutu analizi gerçekleştirilmiştir. Aynı koşullarda tekrarlanan bu üç deneyden elde edilen ürünlerin ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımına ait 3 adet sayısal verinin standart sapmasının deneysel hata ve tekrarlanabilirliğin bir ölçütü olduğu düşünülerek standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Tekrarlanan bu 3 deneyde, standart sapma değerleri; ortalama tanecik boyutu (x_{50}) için $\pm 0.94 \mu\text{m}$, tanecik boyutu dağılım aralığı (x_{10} - x_{99}) için ise ± 0.21 - $\pm 9.17 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur.

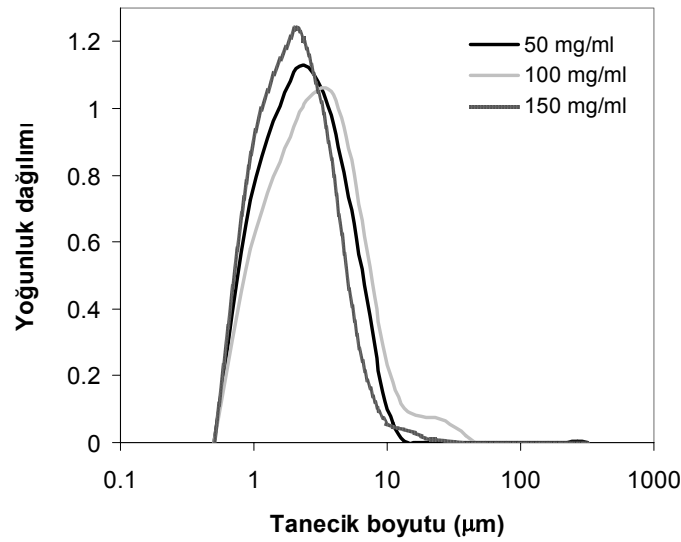
Çözelti Derişiminin Etkisi

Deneylerde (CFA + PVP+ MeOH) çözeltilerinin derişimi 50-150 mg/ml arasında değiştirilmiştir (Çizelge 5.3 deney 5,6 ve 7). Derişimle tanecik morfolojisinin değişimi incelendiğinde tüm derişimlerde küresel taneciklerin elde edildiği gözlemlenmiştir (Şekil 5.10 a-c). Fakat 100 mg/ml'lık çözeltilerden elde edilen taneciklerin birbirinden ayrı



Şekil 5. 9 (a) 50 mg/ml (Çizelge 5.3 deney 5), (b) 100 mg/ml (Çizelge 5.3 deney 6) ve (c) 150 mg/ml (Çizelge 5.3 deney 7) derişimli PVP K-30 + CA + MeOH (polimer/ilâç:1/1) çözeltilerinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri

olduğu (Şekil 5.10 b), 50 ve 150 mg/ml'lık çözeltilerden elde edilen tanecikler arasında ise hafif bir topaklanma olduğu görülmektedir (Şekil 5.9 a ve c). Ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımının derişimden çok fazla etkilenmediği görülmektedir (Şekil 5.10). Ortalama tanecik boyutunun değişimi deneysel hata aralığında yer almaktayken tanecik boyutu dağılımının bu aralığın dışına çıktığı görülmektedir. Tanecik boyutu dağılımının derişimdeki değişime bağlı olarak düzenli bir eğilim gösterdiği söylenemez. İlk başta derişim 50 mg/ml'den 100 mg/ml'e çıkarıldığında tanecik boyutu dağılım aralığında bir genişleme görülmüş fakat derişim 100 mg/ml'dan 150 mg/ml'e çıkarıldığında ise tam tersi bir durum gözlemlenmiştir.



Şekil 5. 10 50 mg/ml (Çizelge 5.3 deney 5), 100 mg/ml (Çizelge 5.3 deney 6) ve 150 mg/ml (Çizelge 5.3 deney 7) derişimli PVP K-30 + CA + MeOH (polimer/ilaç:1/1) çözeltilerinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri

Genelde SAS prosesinde düşük molekül ağırlıklı maddelerle çalışıldığında derişim artışıyla tanecik boyutunun arttığı ve boyut dağılımının genişlediği görülmüştür. Bu durum düşük derişimlerde çekirdeklenme, yüksek derişimlerde ise büyüme mekanizmasının baskın oluşuyla açıklanmıştır [160, 161, 219, 220]. Fakat SAS prosesinde polimerlerle çalışıldığında bu ilkeye ters düşen sonuçlara rastlanmıştır. Polimerin tek başına veya ilaça birlikte süperkritik ortamda çöktürülmesiyle gerçekleştirilen deneylerde derişim artışıyla tanecik boyutunda ve boyut dağılımında

hem artma hem de azalma görülen çalışmalara kaynaklarda rastlamak mümkündür [221-225].

Bu durum ortamdaki ilaç ve polimer gibi katı maddelerin varlığından dolayı çözücü-CO₂ sisteminin faz dengesinin değişmesi ve buna bağlı olarak çalışma koşullarının faz diyagramındaki yerinin ve tanecik oluşumunu etkileyen kütle aktarım özelliklerinin değişmesiyle açıklanabilir [220, 222, 226-228]. CFA-PVP kompozit taneciklerinin SAS prosesiyle elde edilmesinde tanecik boyutu dağılımının derişim değişiminden değişken bir şekilde etkilenmesi, daha önce de belirtildiği gibi, derişim artışıyla çalışma koşullarının faz diyagramındaki yerinin ve buna bağlı olarak kristalizasyon mekanizmasının değişiminden kaynaklandığı ileri sürmek mümkündür. Katı(lar)-çözücü-karşıt çözücü üçlü faz dengesinin termodinamik analizi süperkritik ortamda kompozit tanecikler elde etmek amacıyla kullanılan proseslerin tasarımı açısından çok önemli bir rol oynamaktadır. Fakat polimerlerin karmaşık yapısından dolayı bu verilerin elde edilmesi oldukça zordur ve bu alanda kaynaklarda yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Bu nedenle, polimerik sistemlerin davranışı zor kestirilebilir özelliği göz önüne alınınca tanecik boyutunu değiştiren etkenin ne olduğunu tespit etmek mümkün olsa da ne şekilde değiştirdiğini açıklamak mümkün olamamaktadır.

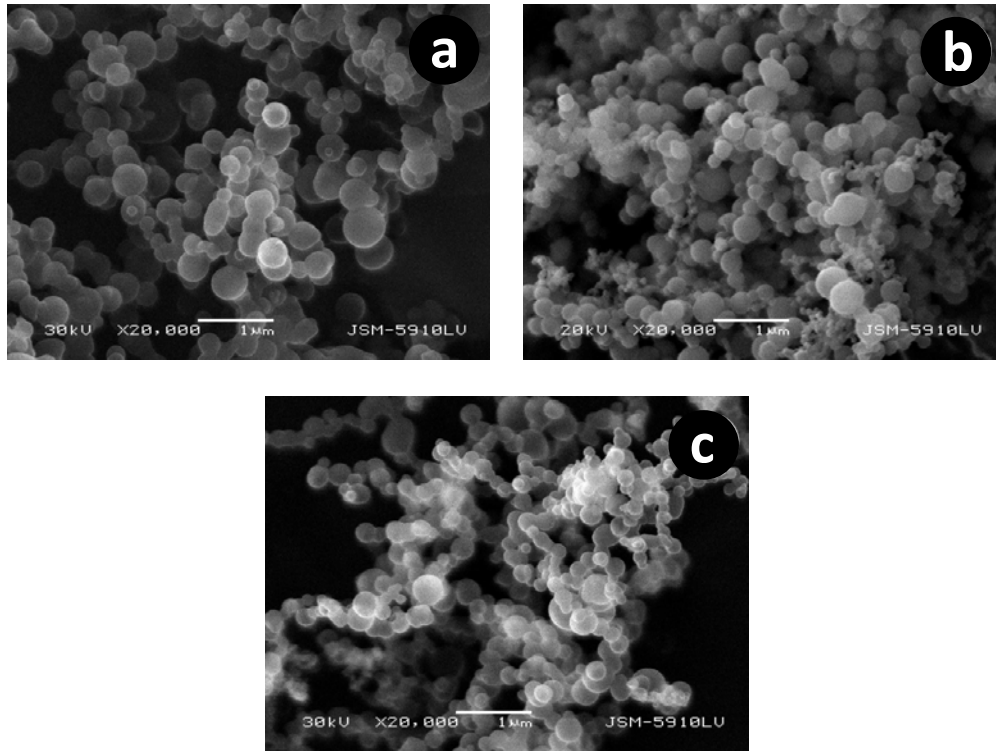
Yapılan deneylerde ortalama tanecik boyutu ve boyut dağılımı en yüksek olmasına rağmen en iyi morfoloji 100 mg/ml'lik çözeltilerle çalışıldığında elde edilmiştir. Dolayısıyla daha sonraki deneylerde hep bu derişimde çalışılmıştır.

Basıncın Etkisi

Deneylerde (CFA + PVP + MeOH) çözeltileri 70-200 bar basınç aralığında bulunan yüksek basınçlı ortama püskürtülmüştür (Çizelge 5.3 deney 6, 8-12). Çözücü (MeOH)-CO₂ ikili sisteminin kritik noktası civarında üç deney (Çizelge 5.3 deney 8-10) gerçekleştirilmiştir. Bu deneylerdeki koşullar kaynaklardaki MeOH-CO₂ ikili sisteminin faz dengesi verilerden yararlanarak belirlenmiştir [229-233]. 40 °C sıcaklığında MeOH-CO₂ ikili sisteminin kritik noktasının 77-82 bar aralığında yer aldığı belirtilmiştir. 8-10 no'lu koşullarda gerçekleştirilen deneylerde hücre içerisinde herhangi bir ürün oluşumu gözlenmemiştir. Bu durum kritik nokta civarında çözücü-CO₂ karışması ve kütle aktarım özelliklerinin daha yüksek basınçlardaki kadar iyi olmamasından

kaynaklanmaktadır. Kritik nokta civarında etkin bir çözücü-CO₂ karışması sağlanamadığından (katı+çözücü)-CO₂ arasında tam bir faz ayrımı ve buna bağlı olarak çökme gerçekleşmemiş ve (CFA + PVP + MeOH) çözeltisi yıkama sırasında akan CO₂ akımıyla birlikte hücre içerisinden uzaklaşmıştır. Bu sonuçlar da MeOH-CO₂ ikili sisteminin kritik noktasının altındaki veya yakınındaki koşulların (CFA + PVP + MeOH) çözeltilerinden kompozit taneciklerin elde edilmesi için uygun olmadığını göstermektedir.

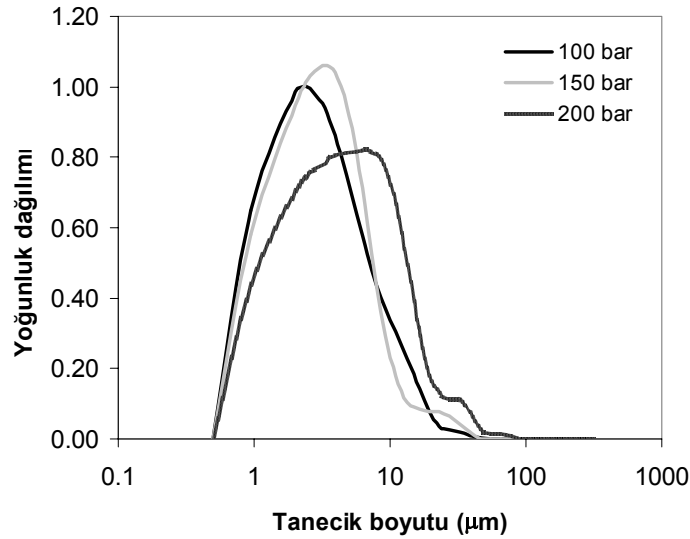
100-200 bar basınç aralığında ise gözle görülebilir ve kayda değer bir çökme gerçekleşmiştir. 100-200 bar basınç aralığında küresel tanecikler elde edilmiş ve basınç artışıyla tanecik morfolojisinde herhangi bir değişim gözlemlenmemiştir (Şekil 5.11 a-c).



Şekil 5. 11 (a) 100 bar (Çizelge 5.3 deney 11), (b) 150 bar (Çizelge 5.3 deney 6) ve (c) 200 bar (Çizelge 5.3 deney 12) basınçlarda 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH (polimer/ilâç:1/1) çözeltisinin 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 μm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri

Basıncın 100 bar'dan 150 bar'a yükseltilmesinin ortalama tanecik boyutunu ve tanecik boyutu dağılımını çok fazla değiştirmedeği görülmektedir (Şekil 5.12). 100 ve 150 bar'da elde edilen tanecik boyutu analizi sonuçları deneysel hata aralığı içerisinde yer almaktayken 200 bar'daki değerler hata aralığının dışındadır. Polimerin tek başına veya

ilaçla birlikte süperkritik ortamda çöktürülmesiyle gerçekleştirilen deneylerde derişim artışıyla olduğu gibi basınç artışıyla da ortalama tanecik boyutunda ve boyut dağılımında hem artış hem azalma görülen çalışmalara kaynaklarda rastlamak mümkündür [203, 204, 221-223, 234-244].

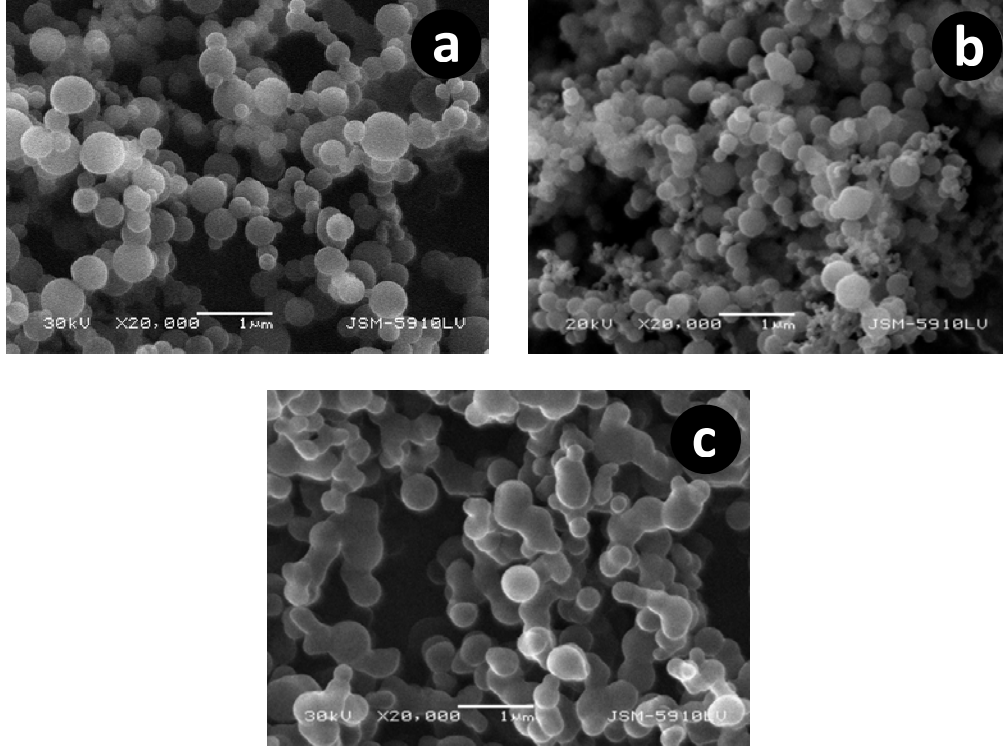


Şekil 5. 12 100 bar (Çizelge 5.3 deney 11), 150 bar (Çizelge 5.3 deney 6) ve 200 bar (Çizelge 5.3 deney 12) basınçlarda 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH (polimer/ilaç:1/1) çözeltisinin 40 °C'deki ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri

Basınç artışıyla karşıt çözücü yoğunluğunun da artması karışma ve kütle aktarımını hızlandıracağından daha küçük taneciklerin elde edilmesini sağlar. Fakat diğer taraftan basınç artışı difüzivitesinin azalmasına neden olarak karışma ve kütle aktarımını yavaşlatacağından daha büyük taneciklerin oluşmasına da neden olabilir. Gokhale vd. [204] yaptıkları çalışmada PVP çözeltilerini yüksek basınçlı ortama püskürtmüşler ve basınç artışıyla tanecik boyutunda artış gözlemlemişlerdir. Bu durumu artan basınca bağlı olarak jetin sonlanma rejiminin değişmesiyle açıklamışlardır. Çünkü yüksek basınçlarda tanecikler düşük basınçlarda olduğu gibi ayrı ayrı damlacıklarda değil de bir gaz bulutu içerisinde oluşmakta ve bu da taneciklerin birbirlerine çarpıp yapışarak büyümelerine neden olmaktadır. Tüm bu değerlendirmeler göz önüne alındığında, basınç değişimiyle yoğunluk, difüzivite ve jetin sonlanma rejimi gibi tanecik oluşumunu etkileyen özelliklerin de değiştiği ve bu özelliklerden baskın olanın tanecik boyutu özelliklerini belirleyeceği öne sürülmektedir.

Sıcaklığın Etkisi

Deneylerde çalışma sıcaklığı 35-50 °C arasında değiştirilmiştir (Çizelge 5.3 deney 6, 13 ve 14) . 35 ve 40 °C’de elde edilen tanecikler küresel ve birbirinden ayrıyken 50 °C’de elde edilenlerin küresel olmasına rağmen az miktarda topaklanmış olduğu görülmektedir (Şekil 5.13 a-c).

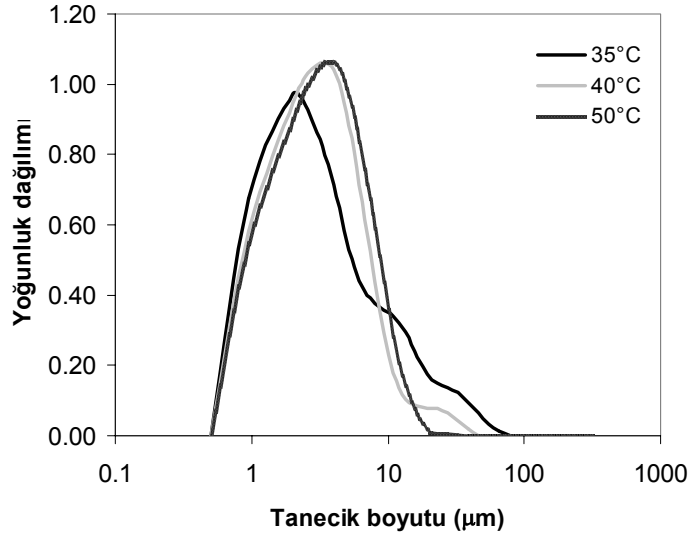


Şekil 5. 13 (a) 35 °C (Çizelge 5.3 deney 13), (b) 40 °C (Çizelge 5.3 deney 6) ve (c) 50°C (Çizelge 5.3 deney 14) sıcaklıklarda 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH (polimer/ilaç:1/1) çözeltisinin 150 bar’daki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri

Bilindiği gibi $scCO_2$ polimerlerin özellikle amorf olanların camsı geçiş sıcaklığını düşürerek yumuşamasına ve plastikleşmesine neden olmaktadır. Bu durum da çözücünün uzaklaştırılmasını ve kütle aktarımını zorlaştıracığından tanecikler arasında köprü şeklinde bağlar (bridge) oluşmasına hatta topaklanma ve lif oluşumuna neden olmaktadır. 50 °C’deki tanecikler arasında oluşan aglomerasyon sıcaklık artışının polimer plastikleşmesini arttırmasından kaynaklanmaktadır. Fakat SEM fotoğrafları kürelerin tamamen şeklini kaybetmediği göstermektedir.

Sıcaklık artışının ortalama tanecik boyutunu çok fazla etkilemezken tanecik boyutu dağılımı üzerinde daha etkili olduğu görülmektedir. Ortalama tanecik boyutuna ait

değerler deneysel hata aralığı kapsamındayken tanecik boyutu dağılımına ait değerlerin bu aralığın dışında kalmaktadır. Sıcaklık arttıkça kaynaklardaki sonuçların [218, 221, 235, 236, 241, 244] tersine daha dar dağılımlar elde edilmiştir (Şekil 5.14).



Şekil 5. 14 35 °C (Çizelge 5.3 deney 13), 40 °C (Çizelge 5.3 deney 6) ve 50 °C (Çizelge 5.3 deney 14) sıcaklıklarda 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH (polimer/ilaç:1/1) çözeltisinin 150 bar'daki ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri

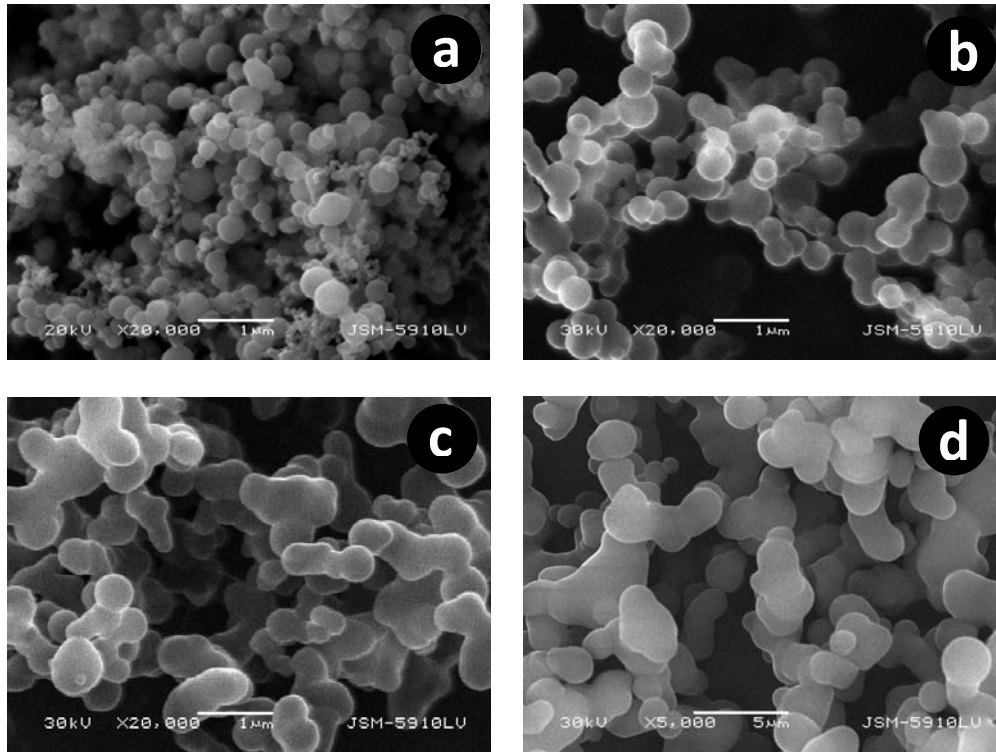
Sıcaklıkla tanecik boyutunda oluşan artış değişen taşınım özelliklerinden kaynaklanabilir. Sıcaklık arttıkça çalışma koşullarının faz diyagramındaki yeri değişerek iki fazlı bölgeye doğru kayar. Bu da taşınım özelliklerinin kötüleşmesine çökmenin yavaş olmasına ve büyük tanecikler oluşmasına neden olur. Çalışılan koşullardaki (150 bar, 35-50 °C) taşınım özelliklerinin çökme ve tanecik oluşumu için uygun olduğunu kabul edersek tanecik boyutu artışında farklı bir mekanizmanın etkili olduğu aklı gelmektedir. Sıcaklık artışıyla polimer çözeltisinin viskozitesinin azalması, plastikleşmenin önemli boyutlarda olmadığını (eriyik ya da yapışkan ürün değil de her koşulda toz ürün elde edilmesi) göz önüne alırsak, kütle aktarımını hızlandırarak küçük taneciklerin elde edilmesini sağlayabilir. Çünkü polimer çözeltisinin viskozitesinin artması zincirlerin dolaşıklığını arttırarak jetin sonlanmasının gecikmesine neden olur ve böylece topaklanma hatta film ve lif oluşarak ayrı taneciklerin oluşması engellenmiş olur. Ayrıca scCO₂'nin polimerler içinde çözünmesi serbest hacmi ve zincir hareketliliğini arttırarak kütle aktarımını kolaylaştırır. Dolayısıyla sıcaklık artışının yoğun

bir plastikleşme görülmediği durumlarda kütle aktarımını hızlandırdığı ve tanecik boyutunda azalmaya neden olduğu söylenebilir. Viskozite azalışıyla yarattığı olumlu etkinin yanı sıra sıcaklık artışı sistemin ısı aktarım özelliklerini değiştirerek çözücünün buharlaşmasını kolaylaştırır, difüzivitesini ve $scCO_2$ içine olan aktarımını artırır.

Tüm bu değerlendirmeler göz önüne alındığında, çalışma sıcaklığının ve polimerin camsı geçiş sıcaklığının tanecik morfolojisi ve boyutunu etkileyen önemli parametreler olduğu görülmektedir. Dolayısıyla polimerin camsı geçiş sıcaklığı süperkritik ortamda tanecik üretimi prosesleri açısından çalışma sıcaklığı belirlenirken göz önüne alınması gereken önemli bir parametre olduğu göze çarpmaktadır.

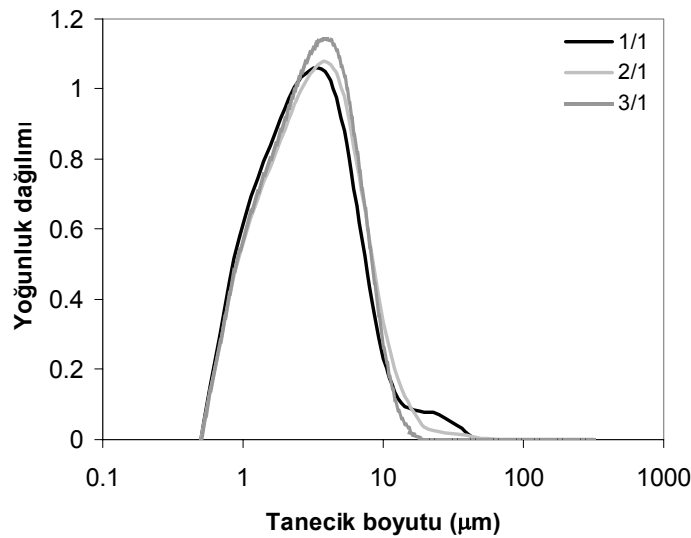
Çözeltilerin Polimer/İlaç Oranının Etkisi

Yapılan deneylerde polimer/ilaç oranı 1/1-4/1 arasında değiştirilmiştir (Çizelge 5.3 deney 6, 15-17). Polimer/ilaç oranı 1/1'den 2/1'e arttırıldığında hafif bir aglomerasyon görülmüştür (Şekil 5.15 a ve b).



Şekil 5. 15 (a)1/1 (Çizelge 5.3 deney 6), (b) 2/1 (Çizelge 5.3 deney 15), (c) 3/1 (Çizelge 5.3 deney 16) ve (d) 4/1 (Çizelge 5.3 deney 17) polimer/ilaç oranlarına sahip 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH çözeltilerinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri

Polimer/ilaç oran 3/1'e çıkarıldığında ise önemli ölçüde bir topaklanma gerçekleştiği görülmektedir (Şekil 5.15 c). 4/1 oranında yapılan deney sonucu elde tanecikler ise 3/1 oranıyla yapılan deneye göre daha yoğun bir şekilde topaklanmıştır (Şekil 5.15 d). Ayrıca, polimer/ilaç oranının 4/1 olduğu deneyde ürün her zamanki gibi plakada toz şeklinde toplanamamıştır. Hücrenin duvarlarına yapışmış halde olduğundan çok az miktarda numune alınabilmektedir. Bu nedenle bu deneye ait tanecik boyutu analizi yapılamamıştır. Çözeltinin polimer oranı arttırıldıkça viskozitesi de artar. Daha önceki bölümlerde de belirtildiği gibi yüksek viskozite polimer zincirlerinin dolaşıklığını arttırarak jetin sonlanmasını geciktirir, kütle aktarımını ve çözücünün uzaklaştırılmasını zorlaştırır. Bu da ayrı taneciklerin oluşmasını engeller hatta film ve lif oluşumuna neden olur. Burada elde edilen sonuçlardan polimer/ilaç oranının sıcaklık gibi tanecik morfolojisi üzerinde oldukça etkili bir parametre olduğu göze çarpmaktadır.



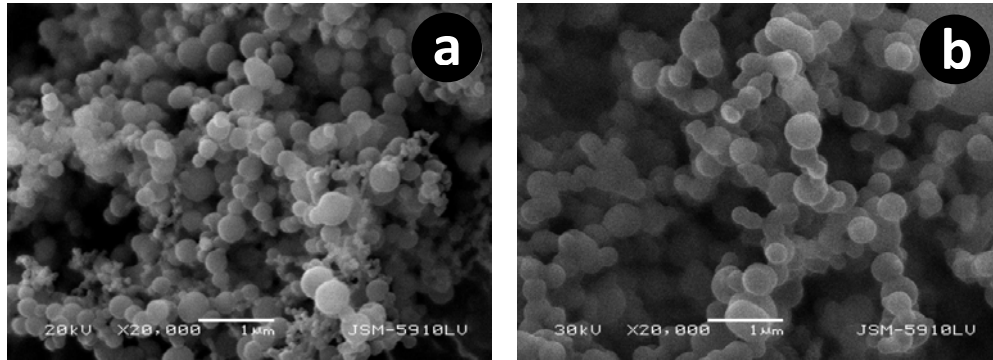
Şekil 5. 16 1/1 (Çizelge 5.3 deney 6), 2/1 (Çizelge 5.3 deney 15) ve 3/1 (Çizelge 5.3 deney 16) polimer/ilaç oranlarına sahip 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH çözeltilerinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri

Polimer/ilaç oranının arttırılması ortalama tanecik boyutunu çok fazla değiştirmezken tanecik boyut dağılımının bu değişimden daha fazla etkilendiği görülmektedir (Şekil 5.16). Polimer/ilaç oranı arttırıldıkça daha dar dağılımlar elde edilmiştir. Polimerlerin kristalizasyon sırasında tanecik büyümesini yavaşlatan bir etki gösterdiği bilinmektedir. Dolayısıyla polimer/ilaç oranının arttırılması CFA taneciklerinin büyümesini

engelleyerek küçük ve eş boyutlu taneciklerin elde edilmesini sağlamıştır. Polimer/ilâç oranının artırılması, yoğun bir şekilde topaklanma yaratmadığı sürece, daha küçük taneciklerin elde edilmesini ve tanecik boyutu dağılım aralığını daraltmasını sağlamaktadır. Benzer sonuçlara kaynaklarda da rastlanmıştır [176].

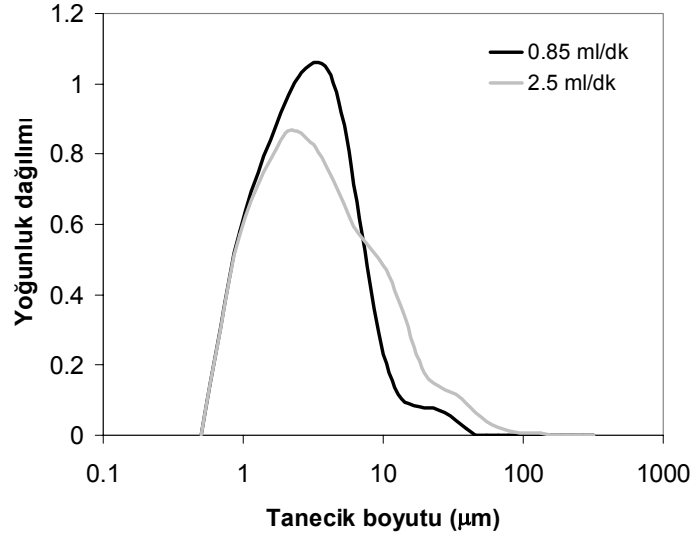
Çözelti Akış Hızının Etkisi

Yapılan deneylerde çözeltiler 0.85 ve 2.5 ml/dk olmak üzere iki farklı hızla yüksek basınçlı ortama püskürtülmüştür (Çizelge 5.3 deney 6 ve 18). Morfoloji ve ortalama tanecik boyutu akış hızının artmasından çok fazla etkilenmemiştir (Şekil 5.17 ve 5.18). Bununla beraber akış hızının boyut dağılımı üzerinde daha etkili olduğu görülmektedir. Akış hızının artmasıyla daha geniş bir dağılım elde edilmiştir. Akış hızı jetin sonlanma rejimini belirleme açısından önemli bir parametredir. Akış hızı jetin sonlanmasını sağlayacak derecede hızlı olmalıdır. Akış çok yavaş olursa nozülün verimi düşer ve çözelti püskürmek yerine bir sıvı jeti halinde ortama girer. Bu durumda püskürme rejimine kıyasla giren sıvının yüzey alanı çok az olacağından çözücü-scCO₂ karışması ve kütle aktarımı yavaşlar ve ayrı tanecikler yerine film veya lif oluşumu gözlenir.



Şekil 5. 17 (a) 0.85 ml/dk (Çizelge 5.3 deney 6) ve (b) 2.5 ml/dk (Çizelge 5.3 deney 18) akış hızlarında 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH çözeltilerinin (polimer/ilâç: 1/1) 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri

Akış hızı çok yüksek olursa da ortamda biriken sıvı miktarı çok fazla olur bu da kütle aktarımını ve çözücünün uzaklaştırılmasını güçleştirir. Düşük kütle aktarım hızı aşırı doygunluk oranını ve çekirdeklenme hızını düşüreceğinden büyük taneciklerin oluşumuna neden olur. Ayrıca akış hızının yüksek olması taneciklerin birbiriyle çarpışma hızını arttıracığından birbirlerine yapışmalarını ve topaklanmayı kolaylaştırarak tanecik boyutu dağılımının geniş olmasına neden olmaktadır.



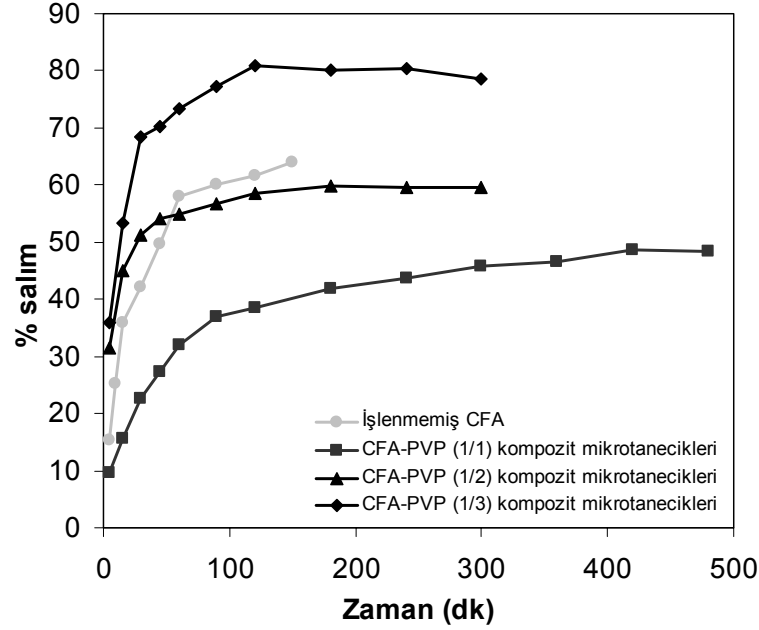
Şekil 5. 18 0.85 ml/dk (Çizelge 5.3 deney 6) ve 2.5 ml/dk (Çizelge 5.3 deney 18) akış hızlarında 100 mg/ml PVP K-30 + CA + MeOH çözeltilerinin (polimer/ilaç: 1/1) 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri

5.2.2.2 CFA-PVP Kompozit Taneciklerinin İlaç Yükleme ve Salımı Analizleri

İlaç yükleme analizleri için 100 mg/ml (CFA + PVP + MeOH) (polimer/ilaç: 1/1) çözeltisinin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 0.85 ml/dk hızla püskürtülmesi sonucu elde edilen 1/1, 2/1 ve 3/1 polimer/ilaç oranına sahip üç numune seçilmiştir. Bu üç numunenin ilaç yüklemeleri sırasıyla % 62.9, % 40.0 ve % 21.7 olarak bulunmuştur.

Şekil 5.19'da 1/1 polimer/ilaç oranına sahip CFA-PVP kompozit taneciklerinin işlenmemiş CFA'e göre uzatılmış bir salım davranışı gösterdiği görülmektedir. İşlenmemiş CFA'in % 50'si 45 dk sonunda açığa çıkmaktayken CFA-PVP kompozit taneciklerindeki CFA'in %50'si 480 dk (8 saat) sonunda açığa çıkmaktadır. Yani CFA-PVP (1/1) kompozit tanecikleri ilacı 10 kat daha yavaş salmaktadır. 2/1 ve 3/1 polimer/ilaç oranına sahip CFA-PVP kompozit tanecikleri ise içlerindeki ilacın %50'sini 30 ve 15 dk sonunda açığa çıkarmaktadır. Bu numunelere ait ilaç salım hızlarının 1/1 oranından daha hızlı olduğu görülmektedir. Ayrıca PVP oranının artırılmasının maksimum ilaç salım yüzdesini de arttırdığı görülmektedir. 1/1 polimer/ilaç oranına sahip numune için bu yüzde % 50'dir ve bu değere 480 dk sonunda ulaşılmıştır. 2/1 ve 3/1 polimer/ilaç

oranına sahip numuneler için bu oran sırasıyla % 60 ve % 80'dir ve bu oranlara 180 ve 120 dk sonunda ulaşılmıştır.



Şekil 5. 19 (●) İşlenmemiş CFA, SAS prosesiyle elde edilen (■) CFA-PVP (1/1), (▲) CFA-PVP (1/2) ve (◆) CFA-PVP (1/3) numunelerine ait ilaç salım profilleri

Bu durumun PVP'un ıslatma etkisinden kaynaklanmaktadır ve benzer sonuçlara kaynaklarda da rastlanmıştır [95, 176, 245-248]. Suda çözünebilir bir polimer olduğu için formülasyondaki oranı arttıkça ilaç taneciklerin yüzey özelliklerini ve ıslanabilirliklerini değiştirerek çözünme hızını arttırdığı görülmektedir.

5.2.2.3 CFA-PVP Kompozit Taneciklerinin İlaç Salım Kinetiğinin Modellenmesi

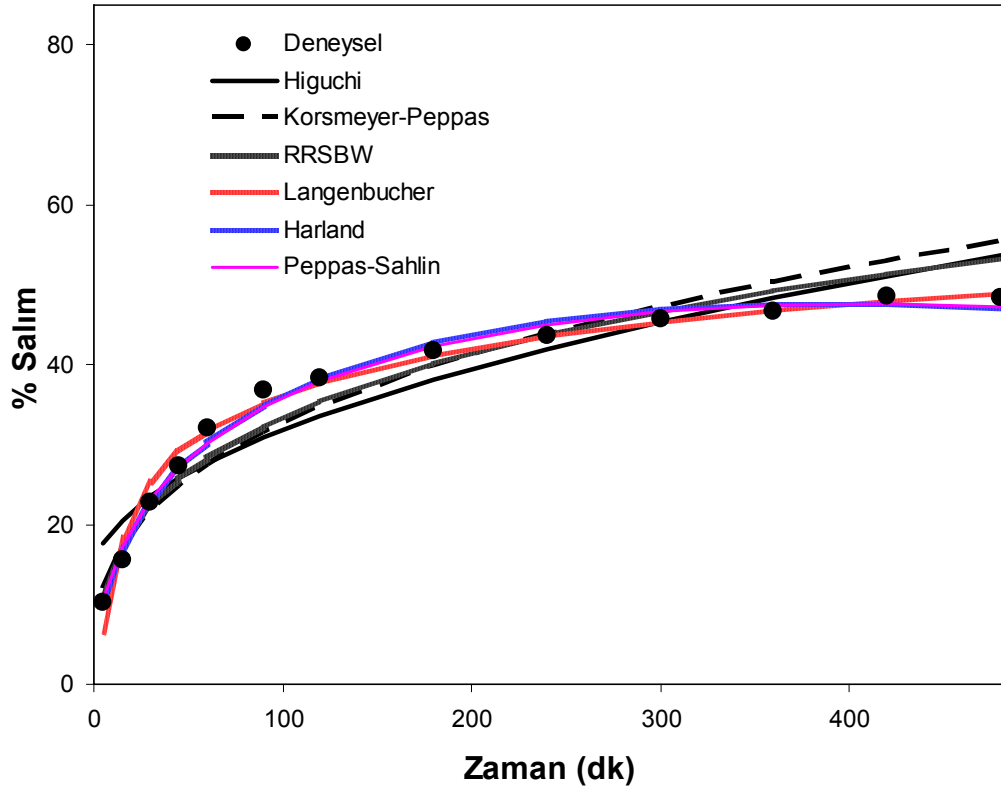
Bu kısımda bölüm 5.2.2.2'de deneysel salım kinetiği verileri elde edilmiş olan 1/1, 2/1 ve 3/1 polimer ilaç oranına sahip CFA-PVP ilaç-polimer kompozit taneciklerinin Bölüm 3.3'te (Çizelge 3.10) verilen eşitliklerle modellenmesinden elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Model eşitliklerinden hesaplanan teorik % salım değerlerinin deneysel % salım değerleriyle uyumluluğu korelasyon katsayısı (R) hesaplanarak test edilmiştir (Çizelge 5.4). Bunun yanı sıra, model ve deneysel veriler arasındaki ilişki grafiksel gösterimlerle de desteklenmiştir (Şekil 5.20-22 ve Ek B).

Çizelge 5.4 Kesikli SAS prosesiyle elde edilen 1/1, 2/1 ve 3/1 polimer /ilaç oranlarına sahip CFA-PVP kompozit taneciklerinin salım kinetiği modellenmesinden elde edilen korelasyon katsayısı değerleri

Model	R		
	1/1	2/1	3/1
ZO modeli	0.8578	0.6851	0.6622
FO modeli	-0.9068	-0.7119	-0.6985
Higuchi karekök modeli	0.9436	0.8153	0.8015
Hixson-Crowell modeli	0.8732	0.6991	0.6956
RRSBW	0.9789	0.9331	0.9445
Langenbucher modeli	0.9911	0.9622	0.9723
Hopfenberg modeli	0.8746	0.7025	0.7092
Korsmeyer-Peppas'ın güç kanunu modeli	0.9679	0.9137	0.8939
İki parametrelili Peppas-Sahlin modeli	0.9956	0.9889	0.9917
İki parametrelili Harland modeli	0.9952	0.9486	0.9748

ZO; FO, Hixson Crowell ve Hopfenberg model eşitliklerine ait korelasyon katsayılarının oldukça düşük olduğu görülmektedir. Bu modellerden elde edilen teorik % salım değerleri grafiğe döküldüğünde bir doğru veya üstel bir fonksiyona ait bir eğri (1. derece modeli için) oluşturmaktadırlar ve bu eğrilerin hiçbirisi deneysel % salım verileriyle uyum göstermemektedir (Ek B). Dolayısıyla bu modeller CFA-PVP kompozit taneciklerinin salım davranışının başarıyla modellenmesi için uygun model eşitlikler değildir (Bu nedenle bu modellere ait grafiksel gösterimler ekler kısmında verilmiştir). Daha önce de belirtildiği gibi (bkz. Bölüm 3.3) ZO modeliyle yüzey alanı değişmeyen ve zamanla birim zamanda salınan ilaç miktarı sabit kalan sistemlerin salım davranışı daha iyi modellenebilmektedir. CFA-PVP kompozit taneciklerinin fiziksel özellikleri göz önüne alındığında belirtilen modelle tanımlanabilen sistemlerin fiziksel özelliklerine sahip olmadığı görülmektedir. PVP suda çözünen bir polimer olduğu için CFA-PVP kompozit taneciklerinin zamanla yüzey alanının değişmemesi söz konusu olamaz. Kompozit taneciklerin Şekil 5.20-22'te gösterilen salım davranışı incelendiğinde de (salım eğrilerinin eğimi dikkate alındığında) birim zamanda salınan ilaç miktarının sabit olmadığı da görülmektedir.

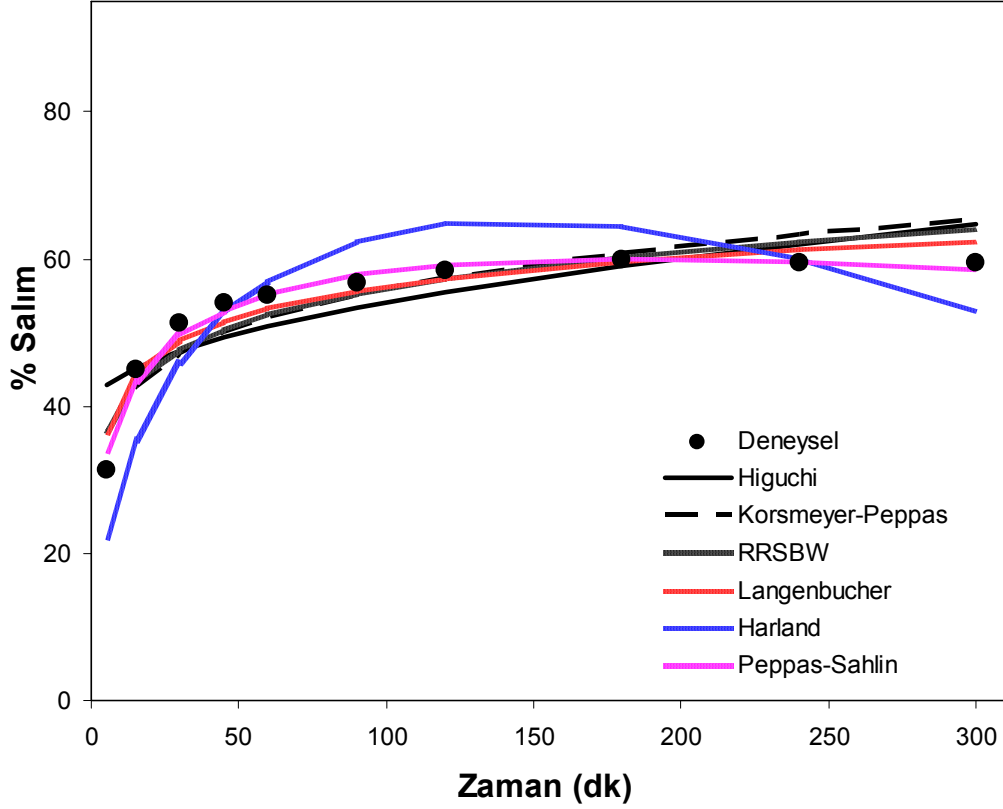
Daha önce de belirtildiği gibi (bkz. bölüm 3.3) suda çözünebilen ilaçların gözenekli matrislerde bulunduğu sistemlerin salım davranışı FO modeliyle iyi tanımlanabilmektedir. Bölüm 5.2.2.1'deki tüm deneysel koşullarda elde edilen SEM görüntüleri incelendiğinde CFA-PVP kompozit taneciklerinin gözenekli bir yapıya sahip



Şekil 5. 20 Kesikli SAS prosesiyle elde edilen 1/1 polimer/ilaç oranına sahip CFA-PVP ilaç-polimer kompozit taneciklerine ait çeşitli modellerden elde edilmiş teorik % salım değerlerinin deneysel % salım değerleriyle karşılaştırılması

Bu durumda da Ek B'de görüldüğü gibi – işaretli ve azalan eğime sahip bir eğri elde edilmektedir. CFA-PVP kompozit taneciklerinin deneysel % salım verileri incelendiğinde ise azalan fakat + işaretli eğime sahip bir eğri oluşturdukları görülmektedir (Şekil 5.20-22).

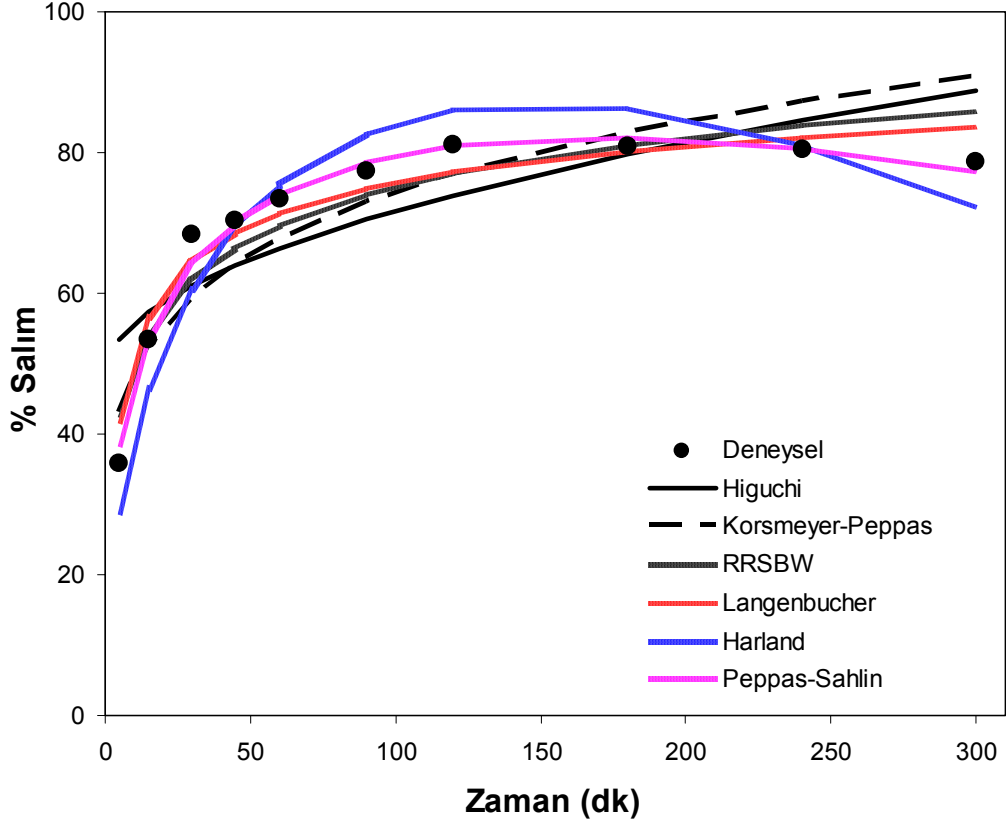
Daha önce de belirtildiği gibi (bkz. bölüm 3.3) Hixson-Crowell modeliyle homojen erozyona, Hopfenberg modeliyle de heterojen erozyona uğrayan sistemlerin salım davranışı daha iyi modellenebilmektedir. PVP suda çözünebilen bir polimer olduğundan polimer erozyonuyla CFA-PVP kompozit taneciklerinden ilaç salımı beklenen bir mekanizmadır. Fakat bu modellere ait eğriler incelendiğinde deneysel ve model verilerin uyumsuz olduğu ve bu modellerin CFA-PVP kompozit taneciklerinin salım kinetiğini modellemede yetersiz kaldıkları görülmektedir (Ek B). Bu nedenle, CFA-PVP kompozit taneciklerinin ilaç salımının sadece erozyon değil başka mekanizmalar tarafından da kontrol edildiği düşünülmüş ve tüm ilaç salım sistemlerin



Şekil 5. 21 Kesikli SAS prosesiyle elde edilen 2/1 polimer/ilâç oranına sahip CFA-PVP ilâç-polimer kompozit taneciklerine ait çeşitli modellerden elde edilmiş teorik % salım değerlerinin deneysel % salım değerleriyle karşılaştırılması

modellenmesinde kullanılan genelleştirilmiş eşitlikler olan Higuchi, RRSBW, Langenbucher ve birden fazla mekanizmanın hakim olduğu sistemlerin modellenmesinde kullanılan Korsmeyer-Peppas'ın güç kanunu, iki parametrelili Peppas-Sahlin ve iki parametrelili Harland model eşitlikleriyle deneysel veriler test edilmeye devam edilmiştir. Beklenildiği gibi bu modellerle gerçekten de daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Hem grafiksel gösterimler (Şekil 5.20-22) hem de çizelgedeki korelasyon katsayısı değerleri (Çizelge 5.4) bu modellerin CFA-PVP kompozit taneciklerinden ilâç salım kinetiğinin modellenmesinde oldukça başarılı sonuçlar verdiğini göstermektedir.

CFA-PVP kompozit taneciklerinin fiziksel özellikleri incelendiğinde, PVP'un suda çözünen bir polimer olduğu göz önüne alınırsa, polimerin şişmeden çok erozyon ve/veya polimer zincirlerinin gevşemesi sonucu ilacı salacağı düşünülmektedir. Bu durumda da; polimer erozyonu, zincirlerin gevşemesi ve ilacın derişim gradyeninden kaynaklanan difüzyonunun kontrol ettiği bir mekanizmayla ilâç salımının gerçekleşmiş



Şekil 5. 22 Kesikli SAS prosesiyle elde edilen 3/1 polimer/ilaç oranına sahip CFA-PVP ilaç-polimer kompozit taneciklerine ait çeşitli modellerden elde edilmiş teorik % salım değerlerinin deneysel % salım değerleriyle karşılaştırılması

olduğunu önermek mümkün olmaktadır. Genelleştirilmiş ifadeler (Higuchi, RRSBW ve Langenbucher) ve birden fazla mekanizmanın hakim olduğu durumlarda kullanılan model olan Korsmeyer-Peppas'ın güç kanunu modeliyle başarılı sonuçlar elde edilse de hangi mekanizmanın baskın olduğu konusunda bir yorum yapmak mümkün olmamaktadır. Bu amaçla, iki parametrelili modellerden elde edilen katsayılar incelendiğinde her iki model için de difüzyon terimine ait katsayının daha büyük olduğu görülmektedir (Çizelge 5.5). Önerilen mekanizma ve elde edilen model verileri doğrultusunda CFA-PVP kompozit taneciklerinden ilaç salımında difüzyonun baskın mekanizma olduğu görülmektedir.

Korelasyon katsayısı ve grafiksel gösterimler, iki parametrelili Peppas-Sahlin modelinin CFA-PVP kompozit taneciklerinden ilaç salımının modellenmesinde en başarılı model olduğunu ortaya koymaktadır. İki parametrelili Harland modeli, 1/1 polimer/ilaç oranına sahip kompozit taneciklerin modellenmesinde en az Peppas-Sahlin modeli kadar iyi

Çizelge 5.5 Kesikli SAS prosesiyle elde edilen CFA-PVP kompozit taneciklerinin salım kinetiği modellenmesinden elde edilen iki parametrelili modellere ait katsayılar

Model	Katsayılar		
	1/1	2/1	3/1
İki parametrelili Peppas-Sahlin modeli	$K_d = 5.216$ $K_r = -0.143$ $p = 0.482$	$K_d = 24.976$ $K_r = -2.590$ $p = 0.302$	$K_d = 24.493$ $K_r = -1.823$ $p = 0.372$
İki parametrelili Harland modeli	$k_d = 4.831$ $k_e = -0.122$	$k_d = 10.846$ $k_e = -0.450$	$k_d = 14.210$ $k_e = -0.580$

sonuçlar vermekten polimer oranı arttıkça bu modelin uyumluluğunun azaldığı görülmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi (bkz. Bölüm 3.3) Harland modeli hem difüzyonla hem polimer zincirlerinin erozyonuyla ilaç salımını modelleyen bir eşitliktir. Polimer/ilaç oranı arttıkça (zincir dolaşıklığının artması ve bunun da zincirlerin parçalanmasına karşı direnç oluşturması sebebiyle) polimer zincirlerinin gevşemesinin erozyondan daha baskın olduğu düşünülmekte ve bu nedenle Harland modelinin bu oran arttıkça başarısının azaldığı önerilmektedir.

5.2.3 Kesikli SAS Prosesiyle CFA ve Selulozik Polimerler/Selulozik Polimer-PVP Karışımlarının Birlikte Çöktürülmesi

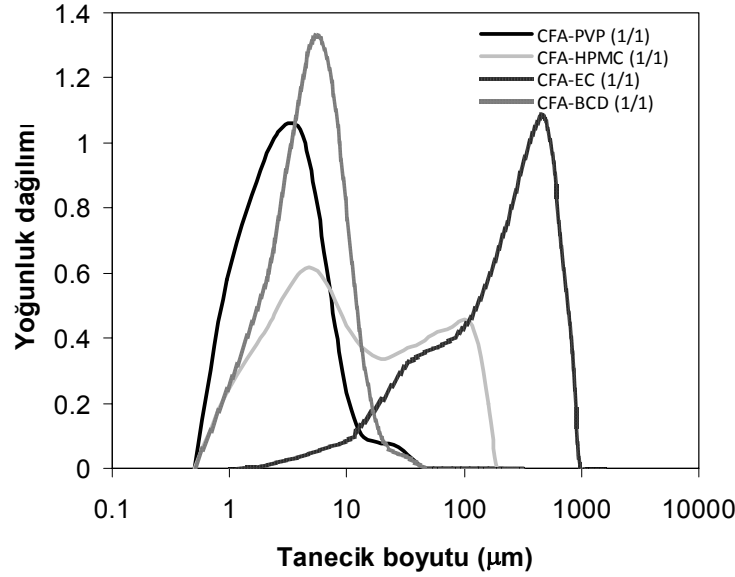
Bu bölümde; kontrollü ilaç formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan HPC, HPMC ve EC gibi polisakkarit yapılı bazı selulozik polimerlerle, oligosakkarit yapılı bir oligomer olan β -CD ve bu maddelerin PVP ile oluşturduğu karışımlarla deneylere devam edilmiştir. Polimer tipinin ve/veya karışımının tanecik morfolojisi ve boyutu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu bölümde yapılan tüm deneyler ve koşulları Çizelge 5.6'da verilmiştir. Şekil 5.23 farklı polimerler kullanılarak elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizlerini göstermektedir. Görüldüğü gibi HPMC ve EC kullanıldığında ortalama boyutu daha büyük ve boyut dağılımı daha geniş olan tanecikler elde edilmiştir. Bu durum $scCO_2$ ortamına püskürtülen çözeltilerin viskozitesinden kaynaklanmaktadır. Selulozik polimerler organik çözücülerle ıslanınca jelleşerek çözünmekte ve oldukça viskoz çözeltiler oluşturmaktadırlar. Yüksek viskozite kütle aktarımına direnç oluşturarak çözücü- $scCO_2$ arasındaki kütle aktarımı ve karışmayı zorlaştırmaktadır. Bu durumda aşırı doygunluk, çekirdeklenme ve çökme hızları düşeceğinden birbirinden

Çizelge 5.6 Kesikli SAS prosesiyle ilaç ve selülozik polimerler/selülozik polimer-PVP karışımlarının birlikte çöktürüldüğü deneyler

Deney	İlaç	Polimer(ler)	Çözücü	Toplam derişim (mg/ml)	ΣPolimer/ ilaç oranı (w/w)	Polimer1/ polimer2 oranı	T (°C)	P (bar)	Çözellti akış hızı (ml/dk)	Nozül çapı (µm)	Ürün görünümü	Tanecik morfolojisi	Ortalama tanecik boyutu (µm)	Tanecik boyutu dağılımı (µm)
1	CFA	HPMC-5	DMSO	115	1/1	-----	40	150	0.85	120	Toz	Topaklanmış küresel tanecikler	8.66	1.50-153.60
2	CFA	HPMC-5 PVP	DMSO	115	1/1	1/1	40	150	0.85	120	Toz	Topaklanmış küresel tanecikler	2.96	0.94 - 32.79
3	CFA	HPMC-5 PVP	DMSO	115	1/1	1/2	40	150	0.85	120	Toz	Topaklanmış küresel tanecikler	5.04	1.33-142.32
4	CFA	EC	As	115	1/1	-----	40	150	0.85	120	Toz	Topaklanmış küresel tanecikler	-----	-----
5	CFA	EC	MeOH	115	1/1	-----	40	150	0.85	120	Toz	Topaklanmış küresel tanecikler	224.31	27.70 - 789.90
6	CFA	EC PVP	MeOH	115	1/1	1/1	40	150	0.85	120	Toz	Topaklanmış küresel tanecikler		
7	CFA	EC PVP	MeOH	115	1/1	1/2	40	150	0.85	120	Toz	Topaklanmış küresel tanecikler	143.78	6.72-796.16
8	CFA	HPC	MeOH	115	1/1	-----	40	150	0.85	120	Toz	Kalın tabaka ve/veya kalın tabaka üzerine çökmüş küresel tanecikler	-----	-----
9	CFA	HPC PVP	MeOH	115	1/1	1/1	40	150	0.85	120	Toz	Kalın tabaka ve/veya kalın tabaka üzerine çökmüş küresel tanecikler	-----	-----
10	CFA	HPC PVP	DMSO	115	1/1	1/2	40	150	0.85	120	Toz	Kalın tabaka ve/veya kalın tabaka üzerine çökmüş küresel tanecikler	-----	-----

Çizelge 5.6 Kesikli SAS prosesiyle ilaç ve selülozik polimerler/selülozik polimer-PVP karışımlarının birlikte çöktürüldüğü deneyler (devam)

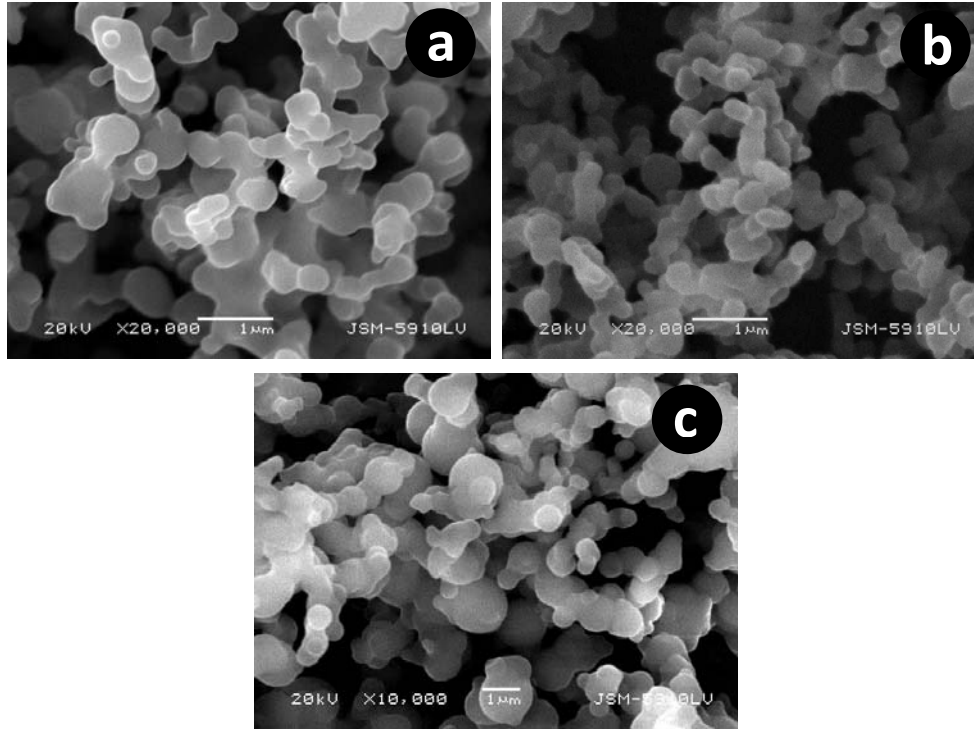
Deney	İlaç	Polimer(ler)	Çözücü	Toplam derişim (mg/ml)	ΣPolimer/ ilaç oranı (w/w)	Polimer1/ polimer2 oranı	T (°C)	P (bar)	Çözellti akış hızı (ml/dk)	Nozül çapı (μm)	Ürün görünümü	Tanecik morfolojisi	Ortalama tanecik boyutu (μm)	Tanecik boyutu dağılımı (μm)
11	CFA	β-CD	DMSO	115	1/1	-----	40	150	0.85	120	Toz	Topaklanmış şekli belirsiz tanecikler	4.74	1.51-23.48
12	CFA	β-CD PVP	DMSO	115	1/1	1/1	40	150	0.85	120	Toz	Topaklanmış şekli belirsiz tanecikler	15.51	4.57-141.25
13	CFA	β-CD PVP	DMSO	115	1/1	1/2	40	150	0.85	120	Toz	Topaklanmış küresel tanecikler	26.12	5.64-214.94



Şekil 5. 23 Farklı polimerlerle hazırlanan çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: 100 mg/ml derişimli CFA+PVP+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.3 deney 6), 115 mg/ml derişimli CFA+HPMC+DMSO (polimer/ilaç oranı:1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 1), 115 mg/ml derişimli CFA+EC+MeOH (polimer/ilaç oranı:1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 5) ve 115 mg/ml derişimli CFA+β-CD+DMSO (polimer/ilaç oranı:1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 11).

ayrı taneciklerin oluşumu engellenmekte ve tanecikler topaklanmaktadır. Bu etkiler dolayısıyla boyut dağılımı daha geniş tanecikler elde edilmiştir. Ayrıca, HPMC ile ve EC ile elde ürünlerin tanecik boyutu analizleri incelendiğinde HPMC'e ait eğride çift tepeye, EC'un eğrisinde de çift tepe olmasa da bir omuz pikine rastlanmaktadır. Bu çift dağılımlı eğriler, çökme esnasında farklı aşırı doygunluk oranlarına sahip birincil ve ikincil çekirdeklenmenin olduğu farklı bölgeler ve bu farktan kaynaklanan farklı boyut dağılımına sahip tanecikler olduğuna işaret etmektedir. Bu farkın da selülozik polimerlerin yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi selülozik polimerler bir psödo jel tabakası meydana getirerek çözünmekte ve viskoz çözeltiler oluşturmaktadırlar. Jelimsi tabakalar içeren bir çözelti scCO₂ ortamına püskürtüldüğünde, tez boyunca da bahsedildiği tanecik oluşumunda çok önemli olan çözücü-scCO₂ arasındaki çift yönlü kütle aktarımı göz önüne alınırsa, çözeltinin heterojenliğinden kaynaklanan kütle aktarım direnci farklı bölgeler oluşabilir. Kütle aktarım direnci farklı bölgelerin oluşması da aşırı doygunluk, çökme ve çekirdeklenme

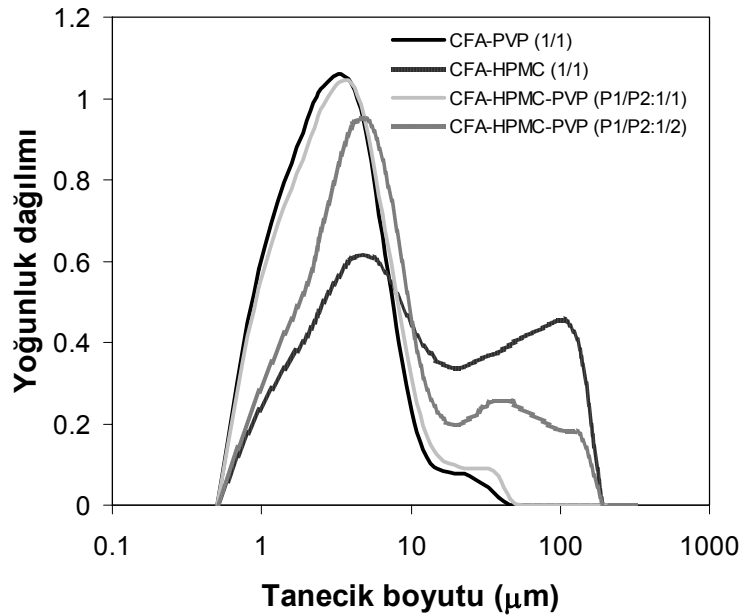
hızı açısından farklı bölgeler ve dolayısıyla bu bölgelerden medyana gelen farklı boyut dağılımlı tanecikler anlamına gelmektedir. PVP polimeri ve β -CD kullanılarak hazırlanan çözeltiler selülozik polimerler kadar viskoz olmamaktadır (çözeltilerin akışı ve kapiler bir borunun çeperlerine yapışma davranışı göz önüne alındığında bu çözeltilerin selülozik polimer çözeltilerine göre oldukça düşük viskoziteye sahip olduğunu söylemek mümkündür) ve görüldüğü bu maddelerin çözeltilerinin SAS prosesiyle işlenmesiyle daha küçük ortalama boyuta ve boyut dağılımına sahip tanecikler elde edilmiştir.



Şekil 5. 24 115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 μ m çaplı kapiler nozülünden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) CFA+HPMC+DMSO (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 1), (b) CFA+HPMC+PVP+DMSO (Σ polimer/ilaç oranı:1/1, HPMC/PVP oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 2) ve (c) CFA+HPMC+PVP+DMSO (Σ polimer/ilaç oranı:1/1, HPMC/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.6 deney 3)

HPMC kullanılarak elde edilen taneciklerin morfolojisi incelendiğinde topaklanmış küreler şeklinde tanecikler elde edildiği görülmektedir (Şekil 5.24 a). HPMC ile yapılan deneylerde uçuculuğu alkollere göre oldukça düşük olan DMSO (HPMC'ü çözmek bir tek bu çözücüde mümkün olduğundan) kullanılmıştır. Düşük uçuculuğa sahip bir çözücüyle çalışıldığında bu çözücünün $scCO_2$ fazına aktarımı yavaş ve sistemden uzaklaştırılması daha uzun sürmektedir (yıkama işlemi sırasında DMSO ile hazırlanan

çözeltilerle çalışıldığında alkollere kıyasla iki kat daha fazla scCO_2 geçirilmektedir). Ayrıca, daha önce de belirtildiği gibi HPMC ile hazırlanan çözeltiler oldukça viskoz olmaktadır. Hem çözücü uçuculuğu hem de yüksek viskoziteden kaynaklanan çözücü- scCO_2 arasındaki kütle karışmanın zorlaşması nedeniyle taneciklerden çözünün uzaklaştırılması yavaşlamakta ve tanecikler arasında köprüler oluşmaktadır. HPMC-PVP polimer karışımları kullanılarak hazırlanan çözeltinin püskürtülmesiyle sadece HPMC kullanılan deneyden elde edilen sonuca benzer şekilde topaklanmış küreler şeklinde tanecikler elde edildiği ve morfolojinin polimer karışımı kullanılmasından çok fazla etkilenmediği görülmektedir (Şekil 5.24 b ve c).

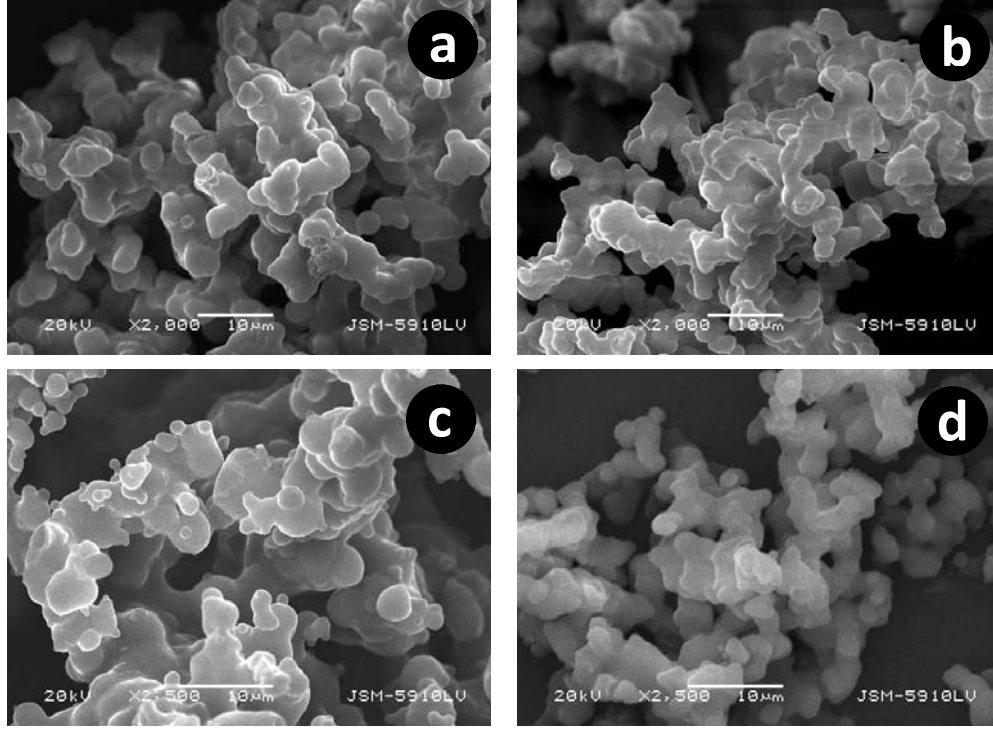


Şekil 5. 25 115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozölden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri: 100 mg/ml derişimli CFA+PVP+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.3 deney 6), 115 mg/ml derişimli CFA+HPMC+DMSO (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 1), 115 mg/ml derişimli CFA+HPMC+PVP+DMSO (Σ polimer/ilaç oranı:1/1, HPMC/PVP oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 2) ve 115 mg/ml derişimli CFA+HPMC+PVP+DMSO (Σ polimer/ilaç oranı:1/1, HPMC/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.6 deney 3)

Tanecik morfolojisi değişmemesine rağmen HPMC-PVP karışımları kullanıldığında, sadece HPMC kullanımına göre, ortalama tanecik boyutunun ve tanecik boyutu dağılımının azaldığı görülmüştür (Şekil 5.25). Fakat bu azalmanın HPMC-PVP (1/2) karışımı kullanıldığında çok büyük değişimler şeklinde değilken HPMC-PVP (1/1)

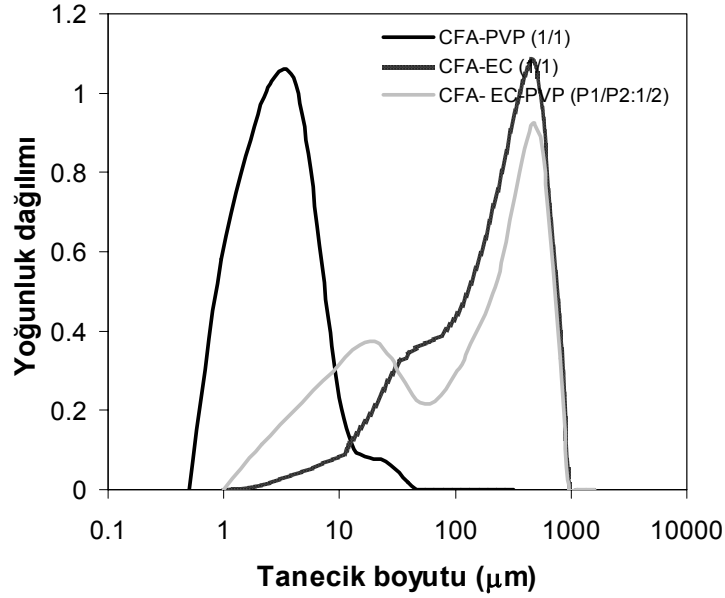
karışımı kullanıldığında çok keskin bir biçimde gerçekleştiği görülmektedir. Hakikaten de HPMC-PVP (1/1) karışımıyla hazırlanan ürüne ait tanecik boyutu analizi incelendiğinde sadece PVP ile hazırlanan kadar küçük ortalama boyuta ve boyut dağılımına sahip tanecikler elde edildiği görülmektedir. Ayrıca bu orandaki karışımla elde edilen ürüne ait dağılım eğrisinin sadece HPMC ile edilen üründen farklı olarak çift tepeli bir dağılım eğrisi olmadığı da göze çarpmaktadır. HPMC-PVP (1/2) karışımıyla ise çift tepeli bir eğri elde edilmiştir fakat yine de bu eğrideki tepe yükseklikleri birbirine yakın değil birbirinden oldukça farklıdır ve sadece HPMC ile elde edilenle karşılaştırılırsa ikinci tepe yüksekliğinin oldukça düşük olduğu göze çarpmaktadır. Tanecik boyutu analizlerinde çift tepeli eğri elde edilmesi yukarıda da açıklandığı gibi çökme sırasında kütle aktarım direnci farklı bölgeler oluşmasından kaynaklanmaktadır. HPMC-PVP polimer karışımı kullanılmasının bu direnç farkını, tek başına HPMC kullanımına göre, azalttığını ve eş dirence sahip daha homojen bir çökme ortamı yarattığını öne sürmek mümkündür. Bu nedenle ilk bakışta HPMC-PVP (1/2) karışımı kullanıldığında çözeltideki HPMC oranı, çözelti viskozitesi ve tanecik oluşumu sırasındaki kütle aktarım direnci düşeceğinden daha dar boyut dağılımlı ürünler elde edilmesi beklenirken tam tersi bir sonuç gözlenmiştir. Bu durum karışımdaki polimerlerin uyumundan kaynaklanmaktadır. PVP oranı arttıkça karışımdaki polimerlerin uyumluluğu ve karışma verimliliği düşmekte bu da karışımın tek bir madde gibi değil de karışımdaki polimerlerin daha bireysel davranışlar sergilemelerine neden olmaktadır. Sadece HPMC ve HPMC / PVP (1/2) ile elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizi grafiklerindeki bu iki ürüne ait eğrilerin benzerliği karışımdaki polimer uyumluluğunun azalmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle belirtilen koşullar için HPMC/ PVP (1/1) karışımının daha homojen ve uyumlu bir karışım olduğunu öne sürmek mümkündür.

EC kullanılarak elde edilen tanecikler HPMC ile elde edilenlerle karşılaştırıldığında, taneciklerin benzer şekilde topaklanmış küreler şeklinde (Şekil 5.26 a ve b) ve daha büyük ortalama tanecik boyuta ve boyut dağılımına sahip olduğu görülmektedir (Şekil 5.27 ve Çizelge 5.6). Kaynaklarda [249] scCO_2 'nin EC üzerinde PVP'dan daha çok plastikleştirici etkisi olduğu belirtilmiştir. PVP, HPMC ve EC polimerlerinin camsı geçiş



Şekil 5. 26 115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 μm çaplı kapiler nozûlden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) CFA+EC+As (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 4), (b) CFA+EC+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 5), (c) CFA+EC+PVP+MeOH (Σ polimer/ilaç oranı:1/1, EC/PVP oranı: 1/1) (Çizelge 5.6 deney 6) ve (d) CFA+EC+PVP+MeOH (Σ polimer/ilaç oranı:1/1, EC/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.6 deney 7)

sıcaklıkları göz önüne alındığında da en düşük camsı geçiş sıcaklığına sahip olan EC polimeridir. Dolayısıyla bu üç polimerden en çok EC polimerinin scCO_2 'in plastikleştirici etkisine maruz kalması beklenen bir durumdur. Polimer plastikleşmesinin yoğun olduğu durumlarda birbirinden ayrı taneciklerin elde edilmesi güçleşmekte, lif hatta filme doğru değişen morfolojiler elde edilmekte ve tanecik boyutunda da büyüme görülmektedir. Bu nedenle sadece EC kullanılarak yapılan deney sonucunda sadece PVP veya HPMC kullanılan deneylere göre daha büyük ortalama boyuta ve boyut dağılımına sahip tanecikler elde edilmiştir. Ayrıca farklı tipte çözücü kullanımının da tanecik morfolojisini etkilemediği ve topaklanmayı önlemediği gözlenmiştir. HPMC ile yapılan deneylerde elde edilen ürünlerdeki topaklanmanın hem kullanılan çözücünün (DMSO) düşük uçuculuğundan hem de selülozik polimerlerin oluşturduğu çözeltilerin yüksek viskozitesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştü. EC ile yapılan deneylerde DMSO'e göre uçuculuğu çok daha yüksek çözücüler (As, MeOH) kullanılmasına

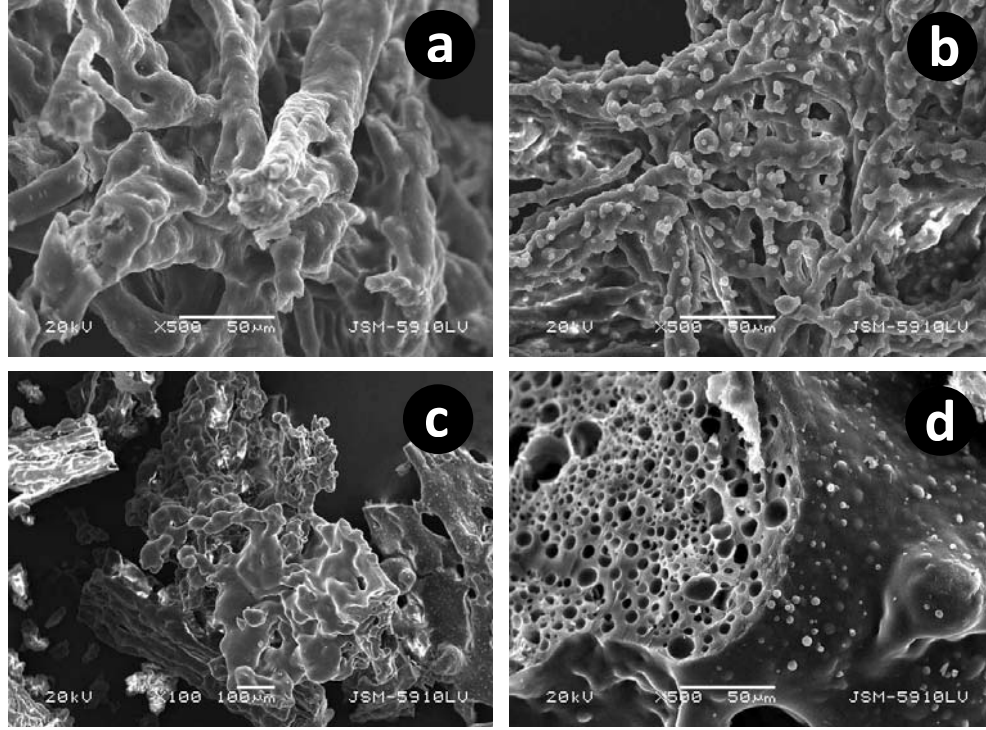


Şekil 5. 27 115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri: 100 mg/ml derişimli CFA+PVP+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.3 deney 6), 115 mg/ml derişimli CFA+EC+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 5) ve 115 mg/ml derişimli CFA+EC+PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, EC/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.6 deney 7)

rağmen yine de topaklanmış tanecikler elde edilmesi bu tipte bir morfoloji elde edilmesinde çözelti viskozitesinin daha etkili olduğunu göstermektedir.

Tek başına EC yerine EC/PVP karışımı kullanılarak yapılan deneylerde ise morfolojinin ve tanecik boyutu dağılımının değişmediği fakat ortalama tanecik boyutunun azaldığı gözlenmektedir (Şekil 5.26 c ve d, Şekil 5.27). EC/PVP (1/1) karışımıyla yapılan deneye ait ürünün tanecik boyutu analizi gerçekleştirilememesine rağmen SEM analizlerinde incelendiğinde bütün bir kütle şeklinde bir yapı görüntülenmesi bu ürünün daha büyük ortalama tanecik boyutu ve boyut dağılımına sahip olduğuna işaret etmektedir. EC/PVP (1/2) karışımına ait SEM görüntüsünde ise diğerine göre bütün bir kütle şeklinde yapıdan ziyade daha küçük boyutlu, tam ayrılamamış ve birbirine yapışmış tanecikler şeklinde bir yapı görülmektedir. EC/PVP (1/2) karışımına ait tanecik boyutu analizinde çift tepeli bir eğri olması aynı HPMC/PVP (1/2) karışımıyla elde edilen gibi karışımdaki polimerlerin uyumlu olmamasından kaynaklanmaktadır. EC/PVP karışımında polimerler uyumsuz olunca çökme sırasında daha bireysel davranmakta, bu da selülozik polimerin oluşturduğu psödo jel tabakalı çözeltideki direnç (kütle aktarım direnci) farkını azaltıp

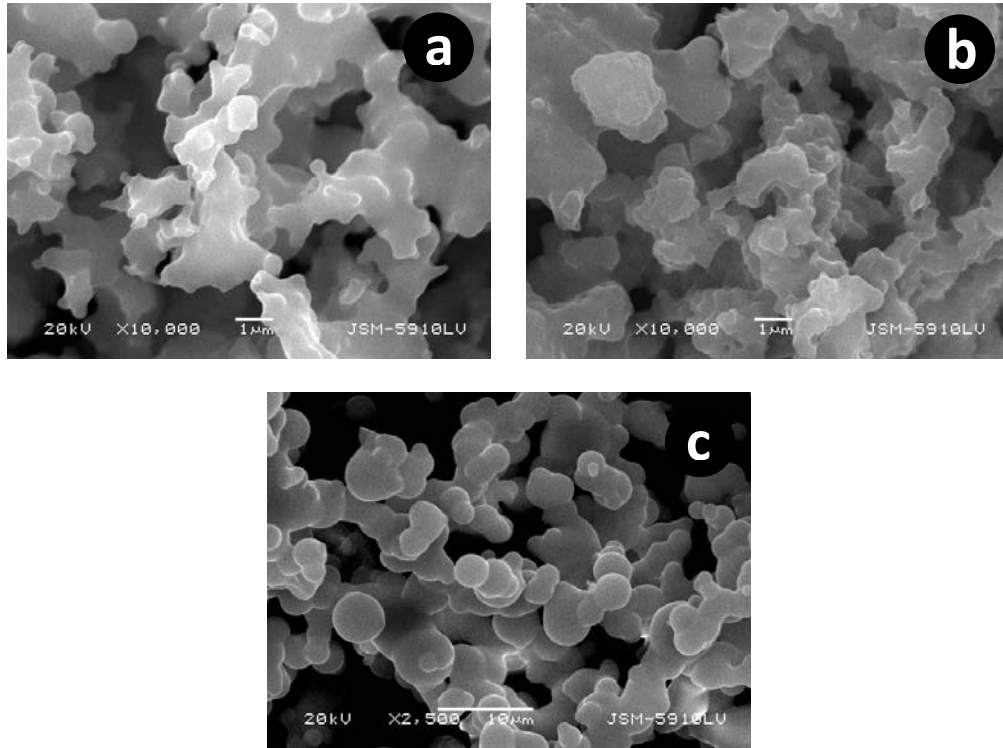
daha homojen çökme ortamı oluşturmaya yetmemektedir. Kaynaklarda belirtilen EC/PVP karışımları kullanılarak membran hazırlanan bir çalışmada da [102] bu polimerlerle hazırlanan karışımların uyumluluğunun az ve karışma özelliklerinin iyi olmadığı belirtilmiştir.



Şekil 5. 28 115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) CFA+HPC+MeOH (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 8), (b) CFA+HPC+PVP+MeOH (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, HPC/PVP oranı: 1/1) (Çizelge 5.6 deney 9), (c) ve (d) CFA+HPC+PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, HPC/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.6 deney 10)

HPC kullanılarak elde edilen ürün diğer selülozik polimerler kullanılarak elde edilenlerle karşılaştırıldığında, ürünün daha farklı bir morfolojiye sahip, ayrı tanecikler şeklinde değil de bütün bir kütle şeklinde olduğu görülmektedir (Şekil 5.28 a). HPC, kullanılan selülozik polimerler arasında en düşük camsı geçiş sıcaklığına sahip olanıdır. Hem yoğun plastikleşme etkisi (yapıdaki gözeneklilik polimerin scCO₂ ile yoğun şekilde temas ettiğini göstermektedir) hem de selülozik polimer çözeltilerinin yüksek viskozitesinin çökme sırasında yarattığı yüksek direnç ayrı taneciklerin oluşmasını güçleştirmektedir ve bu etkiler HPC kullanılarak elde edilen ürünlerde de açıkça görülmektedir. HPC/PVP karışımları kullanılarak yapılan deneylerde ise bütün kütle

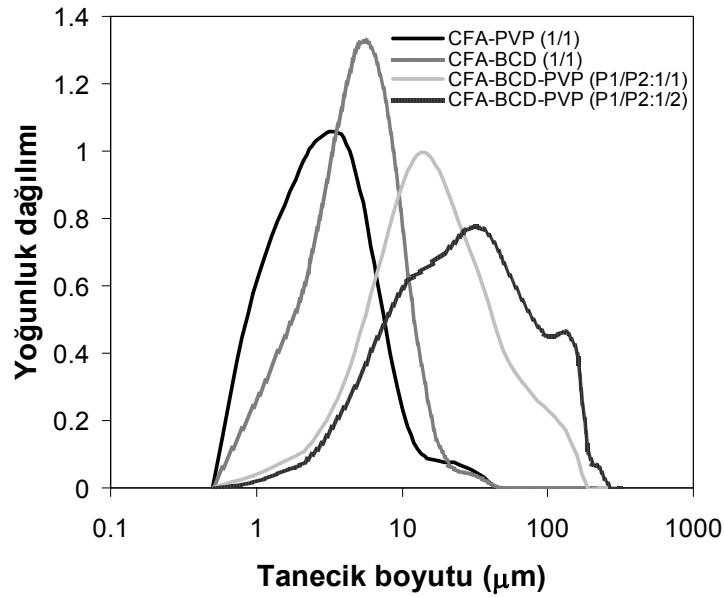
şeklindeki tabaka yapısı üstüne çökmüş küresel tanecikler şeklinde iki morfolojinin bir arada bulunduğu bir yapı elde edildiği görülmektedir (Şekil 5.28 b-d). Aynı ürün içerisinde farklı iki tipte morfoloji gözlenmesi maddelerin farklı çökme hızlarına sahip olmasına ve farklı zamanlarda çökmesine işaret etmektedir. PVP polimerinin çalışılan çözeltilerdeki çözünürlüğü oldukça yüksektir. HPC ile çalışıldığında belirtilen derişimin üstüne çıkıldığında çözelti beyaz bir renk alarak bulanıklaşmaya başlamaktadır. Çözünürlüğünün PVP polimerine göre oldukça düşük olmasının HPC polimerinin çökme sırasında aşırı doygunluk derişimi, çökme ve çekirdeklenme hızının daha yüksek olup daha önce çökmeye başlamasını sağladığı ve bu nedenle bu tipte bir morfolojinin oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir.



Şekil 5. 29 115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülde püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri: (a) CFA+β-CD+DMSO (polimer/ilaç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.6 deney 11), (b) CFA+β-CD +PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, β-CD/PVP oranı: 1/1) (Çizelge 5.6 deney 12) ve (c) CFA CFA+β-CD +PVP+DMSO (Σpolimer/ilaç oranı:1/1, β-CD/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.6 deney 13)

Tek başına β-CD kullanılarak elde edilen ürünün yoğun şekilde şekli belirsiz ve topaklanmış taneciklerden oluşan bir yapıya sahip olduğu görülmektedir (Şekil 5.29 a). β-CD oligomer yapısında bir madde olduğundan polimerlere göre daha küçük molekül

ağırlığına sahiptir. SAS prosesinde küçük molekül ağırlıklı maddeler çöktürüldüğünde küçülen tanecik boyutundan kaynaklanan yüzey enerjisinin değişimiyle oluşan tanecikler etkileşerek birbirini çekmekte ve böylece büyüme mekanizması da devreye girmekte ve topaklanma artmaktadır (sadece ilaçla yapılan deneylerde olduğu gibi). Bu durumda polimerler kullanıldığında taneciklerin yüzeyini örterek birbirleriyle etkileşmesini önlemekte ve büyüme mekanizmasını yavaşlatarak ayrı taneciklerin oluşumunu sağlamaktadır. Bu nedenle β -CD/PVP karışımlarındaki PVP oranı arttıkça bütün bir kütle şeklindeki yapıdan daha belirgin öbeksizliklerin olduğu yapılar gözlenmektedir. β -CD/PVP (1/1) karışımı kullanıldığında elde edilen ürünün morfolojisinde çok keskin bir değişim gözlenmezken β -CD/PVP (1/2) karışımının kullanılmasıyla topaklanmış küreler şeklinde ve daha belirgin tanecikler elde edildiği görülmüştür (Şekil 5.29 b ve c).



Şekil 5. 30 115 mg/ml derişimli çözeltilerin 150 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozûlden püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizleri: 100 mg/ml derişimli CFA+PVP+MeOH (polimer/ilâç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.3 deney 6), 115 mg/ml derişimli CFA+ β -CD+DMSO (polimer/ilâç oranı: 1/1) çözeltisi (Çizelge 5.4 deney 11), 115 mg/ml derişimli CFA+ β -CD +PVP+DMSO (Σ polimer/ilâç oranı:1/1, β -CD/PVP oranı: 1/1) (Çizelge 5.4 deney 12) ve 115 mg/ml derişimli CFA CFA+ β -CD +PVP+DMSO (Σ polimer/ilâç oranı:1/1, β -CD/PVP oranı: 1/2) (Çizelge 5.4 deney 13)

β -CD/PVP karışımındaki PVP oranının artırılmasıyla ortalama tanecik boyutu ve boyut dağılımının arttığı saptanmıştır (Şekil 5.30). Bu durum daha küçük molekülü bir yapı olan β -CD ile makro yapı PVP polimerinin karıştırılmasından kaynaklanmaktadır. Tanecik oluşumu sırasında makro bir yapıya sahip olan polimer zincirlerinin yeniden düzenlenmesi oligomer yapısındaki β -CD'e göre daha güç olacağından aşırı doygunluk, çökme ve çekirdeklenme hızı yavaşlamaktadır. Bu da daha büyük taneciklerin oluşmasına neden olmaktadır. β -CD/PVP karışımlarıyla elde edilen ürünlerin tanecik boyutu analizlerinde selülozik polimerler/PVP karışımlarına benzer şekilde 1/1 oranındaki karışımların daha uyumlu olduğu ve karışım oranı 1/2'ye çıkarılınca çift tepeli eğriler elde edildiği göze çarpmaktadır. Fakat β -CD/PVP (1/2) karışımıyla elde edilen ürüne ait eğrideki tepe yükseklikleri ve genişlikleri arasındaki fark selülozik polimerler/PVP (1/2) karışımlarına kıyasla oldukça az hatta ihmal edilebilecek düzeydedir. Bu da β -CD ve PVP polimerinin daha uyumlu karışımlar oluşturduğunu göstermektedir. Hem SEM görüntüleri hem de tanecik boyutu analizleri sonucu yapılan değerlendirmeler ışığında karışımlar için bir uyum sırası yapmak gerekirse β -CD/PVP > HPMC/PVP > EC/PVP > HPC/PVP şeklinde bir sıralama yapmak mümkün olmaktadır.

Selülozik polimerler kullanıldığında, PVP ve β -CD kullanılarak elde edilen taneciklerle karşılaştırıldığında daha büyük ortalama boyutna ve boyut dağılımına sahip tanecikler elde edilmiştir. Selülozik polimer-PVP karışımları, selülozik polimerlerin tek başına kullanımına göre, ortalama tanecik boyutunu ve boyut dağılımını azaltmıştır. Fakat β -CD-PVP karışımları için tam tersi bir durum gözlenmiştir. PVP polimerinin β -CD ile karıştırılması topaklanmayı azaltarak tanecik morfolojisi değiştirirken HPMC, HPC ve EC polimerleri için çok büyük bir değişim gözlenmemiştir.

5.3 Yarı-sürekli SAS Prosesiyle CFA ve PVP Polimerinin Birlikte Çöktürülmesi

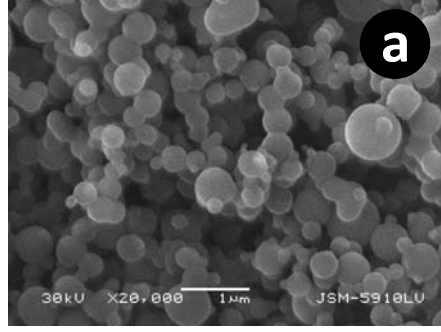
Bölüm 5.2.2'de CFA ve PVP polimeri kesikli SAS prosesiyle birlikte çöktürülerek oluşan CFA-PVP kompozit mikrotaneciklerinin proses parametreleriyle olan ilişkisi araştırılmıştır. Bu bölümde ise Trieste Üniversitesi'nde (İtalya) bulunan yarı-sürekli

Çizelge 5.7 Yarı-sürekli SAS prosesiyle CFA ve PVP polimerinin birlikte çöktürüldüğü deneyler

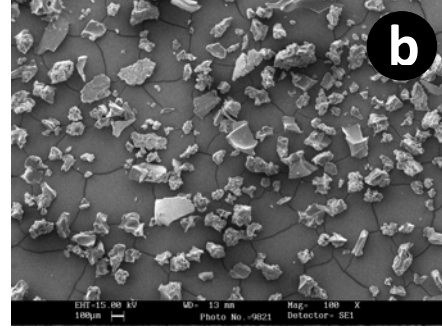
Deney	İlaç	Polimer	Çözücü	Toplam derişim (mg/ml)	Polimer/ ilaç oranı (w/w)	T (°C)	P (bar)	Çözeltti akış hızı (ml/dk)	Nozül çapı (µm)	CO ₂ akış hızı (l/dk)	Ürün görünümü	Tanecik morfolojisi
1	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	40	100	0.25	100	1.5	Yapışkan tabaka	-----
2	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	40	100	0.5	100	1.5	Yapışkan tabaka	Düzensiz şekle sahip gözenekli tanecikler
3	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	40	100	0.8	100	1.5	Yapışkan tabaka	-----
4	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	40	120	2.0	100	1.5	Yapışkan tabaka	-----
5	CFA	PVP	MeOH	100	1/1	40	120	6.0	100	1.5	Yapışkan tabaka	-----
6	CFA	-----	MeOH	15	-----	40	120	1.25	100	1.5	Yapışkan tabaka	-----
7	CFA	-----	As	50	-----	40	120	1.25	100	1.5	Sert ve yapışkan tabaka + toz (çok az miktarıda)	-----
8	CFA	-----	As	50	-----	40	120	6.0	100	1.5	Sert ve yapışkan tabaka + toz (az miktarıda)	-----
9	CFA	-----	DCM	50	-----	40	120	2.0	100	1.5	Toz	Düzensiz şekle sahip tanecikler
10	-----	PVP	MeOH	100	-----	40	120	6.0	100	1.5	Yapışkan tabaka	-----
11	-----	PVP	MeOH	50	-----	40	120	6.0	100	1.5	Yapışkan tabaka	-----
12	-----	PVP	MeOH	50	-----	35	120	6.0	100	1.5	Yapışkan tabaka	-----
13	-----	PVP	MeOH / As (1/1)	50	-----	40	120	6.0	100	1.5	Yapışkan tabaka	-----
14	-----	PVP	EtOH	50	-----	40	120	6.0	100	1.5	Yapışkan tabaka	-----
15	-----	PVP	DCM	50	-----	40	120	2.0	100	1.5	Toz	Küresel tanecikler
16	CFA	PVP	DCM	50	1/1	40	120	2.0	100	1.5	Toz	Küresel tanecikler

Çizelge 5.7 Yarı-sürekli SAS prosesiyle CFA ve PVP polimerinin birlikte çöktürüldüğü deneyler (devam)

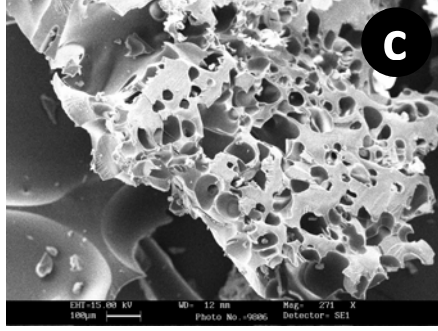
Deney	İlaç	Polimer	Çözücü	Toplam derişim (mg/ml)	Polimer/ ilaç oranı (w/w)	T (°C)	P (bar)	Çözellti akış hızı (ml/dk)	Nozül çapı (µm)	CO ₂ akış hızı (l/dk)	Ürün görünümü	Tanecik morfolojisi
17	CFA	PVP	DCM	100	1/1	40	120	2.0	100	1.5	Toz	Küresel tanecikler
18	CFA	PVP	DCM	150	1/1	40	120	2.0	100	1.5	Toz	Küresel tanecikler
19	CFA	PVP	DCM	100	1/1	40	100	2.0	100	1.5	Toz	Küresel tanecikler
20	CFA	PVP	DCM	100	1/1	40	145	2.0	100	1.5	Toz	Küresel tanecikler
21	CFA	PVP	DCM	100	1/1	35	120	2.0	100	1.5	Toz	Küresel tanecikler
22	CFA	PVP	DCM	100	1/1	50	120	2.0	100	1.5	Toz	Küresel tanecikler
23	CFA	PVP	DCM	100	1/1	40	120	4.0	100	1.5	Toz	Küresel tanecikler
24	CFA	PVP	DCM	100	1/1	40	120	6.0	100	1.5	Toz	Küresel tanecikler
25	CFA	PVP	DCM	100	1/2	40	120	2.0	100	1.5	Toz	Küresel tanecikler
26	CFA	PVP	DCM	100	1/4	40	120	2.0	100	1.5	Toz	Küresel tanecikler



Kesikli proses



Yarı-sürekli proses



Yarı-sürekli proses

Şekil 5. 31 (a) 100 mg/ml CA + PVP + MeOH çözeltisinin (polimer/ilaç: 1/1) 100 bar, 40 °C'deki yüksek basınçlı ortama 120 µm çaplı kapiler nozülünden 0.85 ml/dk hızla (Çizelge 5.3 deney 11), (b) ve (c) 100 mg/ml CA + PVP + MeOH çözeltisinin 100 bar, 40 °C'deki, 1.5 l/dk CO₂ akış hızına sahip yüksek basınçlı ortama 100 µm çaplı kapiler nozülünden 0.5 ml/dk hızla (Çizelge 5.7 deney 2) püskürtülmesi sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri

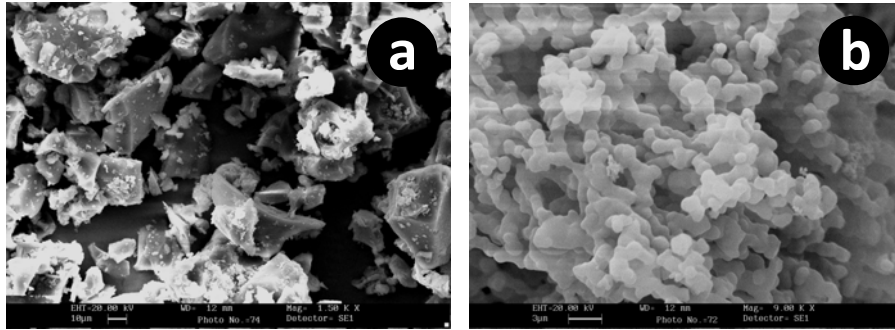
proseste de CFA ve PVP polimeriyle birlikte çöktürme deneyleri yapılmıştır. Proses tipinin tanecik oluşum mekanizması ve tanecik özellikleriyle olan ilişkisi araştırılmış ve elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Bu bölümde yapılan tüm deneyler ve koşulları Çizelge 5.7'de verilmiştir.

(CFA + PVP + MeOH) çözeltilerinin yüksek basınçlı ortama püskürtülmesiyle yarı-sürekli proseste yapılan ilk deneyde (Çizelge 5.7 deney 1) basıncın ve çözelti akış hızının göreceli düşük olması dolayısıyla prosesteki çözücü-scCO₂ arasındaki kütle aktarımı ve karışmanın verimli bir şekilde gerçekleşmediği ve plastikleşmenin bundan kaynaklandığı düşünülmüştür. Basınç ve çözelti akış hızı artırılarak yapılan deneylerde koşulların değiştirilmesinin ürün özelliklerini değiştirmedeği gözlenmiştir (Çizelge 5.7 deney 2-5). PVP veya CFA ile tek başına yapılan deneylerde ise farklı tipte çözücüler kullanılmasına rağmen yine oldukça yapışkan ürünler elde edilmiştir (Çizelge 5.7 deney 6-14).

Kesikli proseste MeOH varlığında CFA veya PVP ile tek başına deney yapıldığında sert tabaka şeklinde ürünler elde edilmiş ve bunlar daha sonra elekten geçirilip ufalanarak toz haline getirilmiştir. (CFA + PVP + MeOH) çözeltilerinin yüksek basınçlı ortama püskürtülmesiyle ise yarı-sürekli prostekinin aksine toz halde ürünler elde edilmiştir. Yarı-sürekli proseste, kesikli prostekinden farklı olarak, MeOH varlığında CFA ve/veya PVP ile yapılan deneylerde deney bitiminde hücre açıldıktan hemen sonraki ürün görünümü eriyiğe yakın yapışkan bir tabaka şeklindedir ve atmosferik ortamla temas ettikten sonra sert bir tabaka haline dönüşmektedir. İki proseste oldukça benzer koşullarda çalışılmasına rağmen farklı özellikte ürünler elde edilmesi proses çalışma tipinin değişmesiyle artan difüzivite ve kütle aktarımının polimer plastikleşmesini arttırmasından kaynaklanmaktadır. Yarı-sürekli proseste CO₂ sürekli akış halindedir ve buna bağlı olarak difüzivitesinin, kesikli prosesle karşılaştırıldığında, daha yüksek olması beklenmektedir. Bilindiği gibi SAS prosesinde çözelti ve CO₂ fazı arasında karşılıklı olarak iki yönlü bir kütle aktarımı söz konusudur. Difüzivite artışına bağlı olarak da scCO₂'nin çözelti fazına olan kütle aktarımının arttığı düşünülmektedir. Bu da scCO₂'nin polimerle daha yoğun bir şekilde etkileşerek polimer üzerindeki plastikleştirme etkisinin artmasına ve benzer koşullarda çalışılmasına rağmen kesikli proseste toz ürün elde edilirken yarı-sürekli proseste sert ve yapışkan ürün elde edilmesine neden olmuştur. Çünkü polimer plastikleşmesi zincirlerin dolaşıklığını arttırarak kütle aktarımı ve çözücü-CO₂ karışmasını zorlaştırarak aşırı doygunluk ve çekirdeklenme hızını düşür. Bu da tanecik oluşumu sırasında katı-(çözücü-scCO₂) faz ayrımını zorlaştırarak toz yerine film oluşumuna neden olur. Şekil 5.31'de görüldüğü gibi kesikli proseste elde edilen toz ürün eş boyutlu küresel taneciklerden oluşmaktayken yarı-sürekli proseste elde edilen ürün eş boyutlu olmayan, büyük ve gözenekli taneciklerden oluşmaktadır. Bu gözenekler muhtemelen işlem sonunda sistemdeki basınç düşürülürken polimer içinde çözünmüş olan scCO₂'in uzaklaşması sonucu oluşmuştur. Bu da polimerin scCO₂ ile yoğun bir şekilde etkileştiğini göstermektedir.

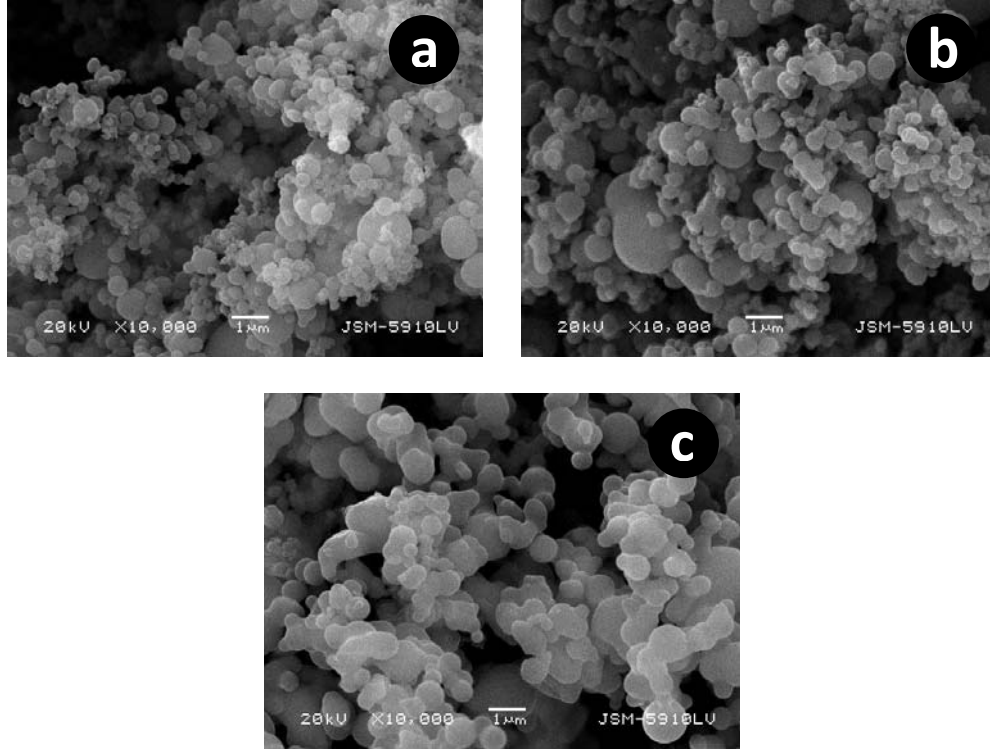
Kullanılan çözücü tipinin sistemdeki çözücü-scCO₂ faz dengesi ve dolayısıyla çözücü-scCO₂ arasındaki kütle aktarımı ve karışmayı etkilediği düşünüldükten sonra kullanılan çözücü değiştirilmiş ve alkoller yerine daha apolar bir çözücü olan DCM kullanılmıştır (deney

14). DCM ile yapılan deneyde toz ürün elde etmek mümkün olmuştur ve bundan sonraki deneylere bu çözücü kullanılarak devam edilmiştir (Çizelge 5.7 deney 15-26). DCM kullanıldığında toz ürün elde edilmesi de bu çözücünün alkollerden daha apolar ve uçucu olması ve apolar karakterde olan scCO_2 ile daha iyi karışmasıyla ilgilidir. Çözücü- scCO_2 karışmasının daha yüksek oranda ve hızlı gerçekleşmesi aşırı doygunluk ve çekirdeklenme hızını arttırarak tanecik oluşumu sırasında katı-(çözücü- scCO_2) faz ayrımını kolaylaştırmış ve toz ürün elde edilmesini sağlamıştır.



Şekil 5. 32 SEM görüntüleri: (a) 50 mg/ml CFA + DCM çözeltisinin 120 bar, 40 °C'deki, 1.5 l/dk CO_2 akış hızına sahip yüksek basınçlı ortama 100 μm çaplı kapiler nozülünden 2 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.7 deney 9) ve (b) 50 mg/ml PVP + DCM çözeltisinin 120 bar, 40 °C'deki, 1.5 l/dk CO_2 akış hızına sahip yüksek basınçlı ortama 100 μm çaplı kapiler nozülünden 2 ml/dk hızla püskürtülmesiyle elde edilen ürün (Çizelge 5.7 deney 15)

CFA tek başına yarı-sürekli SAS prosesiyle işlendiğinde eş boyutlu olmayan büyük tanecikler elde edilmektedirken PVP polimerinin işlenmesiyle topaklanmış küresel tanecikler elde edilmiştir (Şekil 5.32 a ve b). CFA tek başına işlendiğinde büyük ve tabaka yapılı taneciklerin elde edilmesi kesikli SAS prosesi deneylerinin anlatıldığı Bölüm 5.2.2'de de daha önce belirtildiği gibi taneciklerin büyüme mekanizmasının daha baskın olmasından kaynaklanmaktadır. CFA ve PVP polimerinin birlikte çöktürüldüğü deneylerden elde edilen ürünlerde ise (Şekil 5.33-5.37) polimer ilaç taneciklerinin büyümesini engellemiş ve küresel kompozit tanecikler oluşmuştur. PVP polimerinin tek başına işlenmesiyle elde edilen ürün toz olmasına rağmen topaklanmış olduğu görülmektedir. Bu da scCO_2 'in PVP üzerindeki plastikleştirme etkisinden kaynaklanmaktadır. Fakat elde edilen ürünün eriyik ya da sert tabaka şeklinde değil de toz halde olması DCM kullanıldığında scCO_2 'in PVP üzerindeki plastikleştirme etkisinin büyük oranda azaldığını göstermektedir.

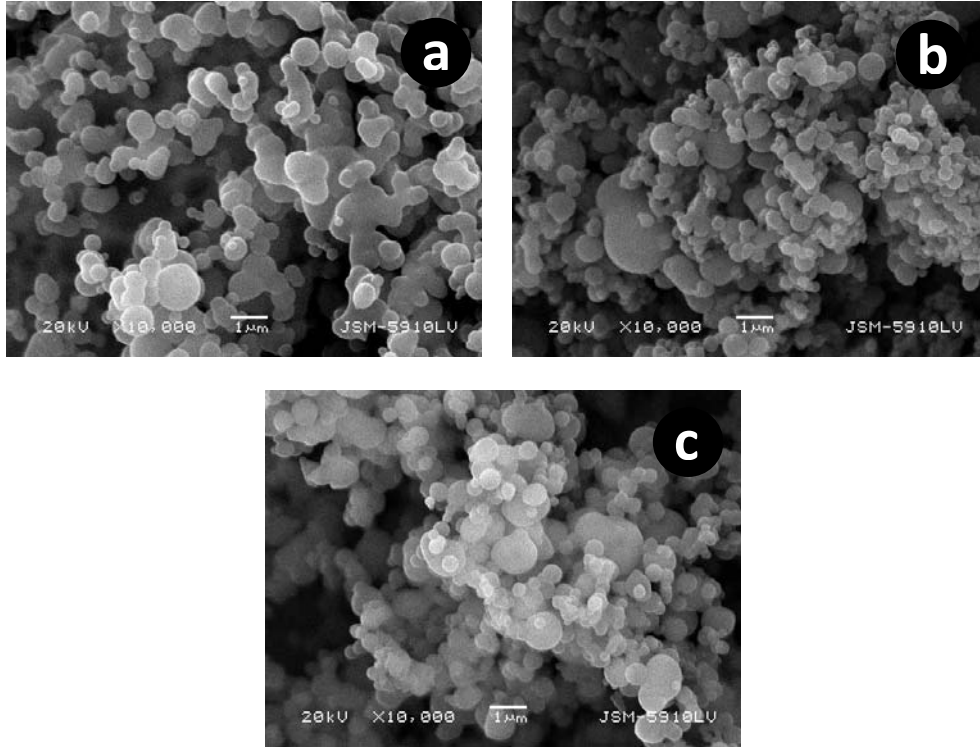


Şekil 5. 33 SEM görüntüleri: (a) 50 mg/ml (Çizelge 5.7 deney 16) ve (b) 100 mg/ml (Çizelge 5.7 deney 17) ve (c) 150 mg/ml (Çizelge 5.7 deney 18) CFA + PVP + DCM çözeltisi (polimer/ilaç: 1/1), 120 bar, 40 °C, 1.5 l/dk CO₂ akış hızı, 2 ml/dk çözelti akış hızı

Yarı-sürekli proste proses parametreleri değiştirilerek yapılan deneylerde morfolojinin bu durumdan çok etkilenmediği ve genelde küresel veya topaklanmış küreler şeklinde tanecikler elde edildiği görülmüştür (Şekil 5.33-5.37). Bu deneylere ait tanecik boyutu analizleri imkanlar el vermediğinden gerçekleştirilememiştir. Fakat SEM görüntüleri incelenerek de proses parametrelerinin ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımı üzerine etkileri konusunda çok kesin olmasa da bazı tahmini çıkarımlar yapmak mümkün olmaktadır.

50 ve 100 mg/ml derişimlerde yapılan deneylerden elde edilen ürünlerin tanecik boyutlarının birbirine oldukça yakın olduğu görülmektedir (Şekil 5.33 a ve b). Dolayısıyla bu iki ürünün hemen hemen aynı ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımına sahip olabileceği çıkarımını yapmak mümkün olmaktadır. 150 mg/ml derişimde yapılan deneyden elde edilen üründe ise tanecik boyutlarının diğer ikisine göre fark edilebilir ölçüde büyüdüğü görülmektedir (Şekil 5.33 c). Bunun yanı sıra, 150 mg/ml derişimde yapılan deneyden elde edilen üründe ise tanecik sınırlarının zor

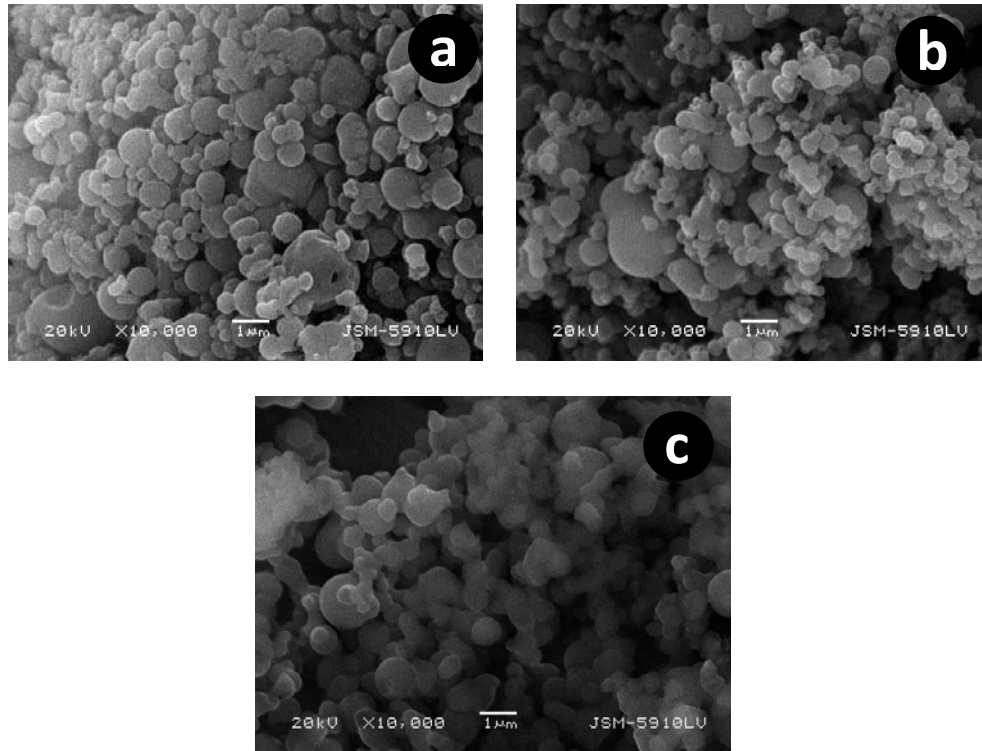
seçildiği ve tanecikler arasında hafif bir topaklanma olduğu göze çarpmaktadır. Bu nedenle bu ürünün tanecik boyutu dağılımı hakkında bir çıkarım yapmak mümkün olmasa da ortalama tanecik boyutunun diğer ikisinden daha büyük olabileceğini söylemek mümkündür. Derişim artışı ve artan madde miktarından kaynaklanan viskozite artışının çözücü-scCO₂ arasındaki kütle aktarımına direnç oluşturması; karışmayı zorlaştırıp aşırı doygunluk, çekirdeklenme ve çökme hızını düşürmüştü; bu da daha büyük taneciklerin oluşmasına neden olmuştur. Kesikli proseste ise 100-150 mg/ml derişim aralığında derişim artışıyla ortalama tanecik boyutu çok fazla değişmezken tanecik boyutu dağılımı artma ya da azalma şeklinde değil değişken bir davranış sergilemiştir.



Şekil 5. 34 SEM görüntüleri: 100 mg/ml CA + PVP + DCM çözeltisi (polimer/ilâç: 1/1), 40 °C, 1.5 l/dk CO₂ akış hızı, 2 ml/dk çözelti akış hızı (a) 100 bar (Çizelge 5.7 deney 19), (b) 120 bar (Çizelge 5.7 deney 17), (c) 145 bar (Çizelge 5.7 deney 20)

120 ve 145 barda yapılan deneylerden elde edilen ürünlerde tanecik sınırları daha kolay seçilirken 100 barda gerçekleştirilen deneyden elde edilen ürünlerde tanecik sınırlarının daha zor seçildiği, tanecik öbeklerinin oluştuğu ve çok hafif de olsa bir topaklanma olduğu görülmektedir (Şekil 5.34 a-c). 100 barda bu tipte ürün elde edilmesi basıncın göreceli düşük, bu basınçta scCO₂'in yoğunluğunun daha düşük ve

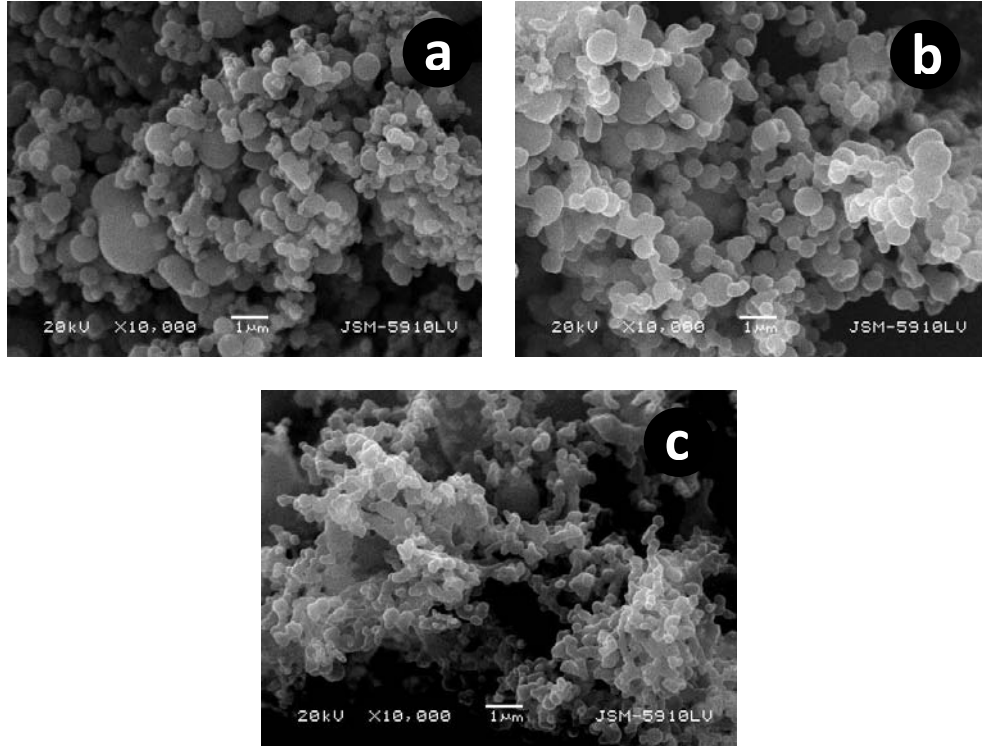
taşıyım özelliklerinin daha kötü olmasından kaynaklanmaktadır. 100 barda yapılan deneyden elde edilen ürünlerdeki hafif topaklanmadan dolayı ortalama tanecik boyutunun büyük olabileceği çıkarımı yapılsa da tanecik boyutlarının birbirine daha yakın olduğu görülmektedir. 120 ve 145 barda yapılan deneylerden elde edilen ürünlerde ise sayıları az da olsa büyük tanecikler olduğu göze çarpmakta fakat küçük taneciklerin daha fazla sayıda olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, bu numunelerde küçük taneciklerin sayılarının çok oluşu nedeniyle ortalama tanecik boyutunun küçük fakat tanecik boyutu dağılımının daha büyük olabileceği çıkarımını yapmak mümkün olmaktadır. Kesikli proseste ise 100-200 bar basınç aralığında morfolojide bir değişim gözlenmezken ortalama tanecik boyutunda ve tanecik boyutu dağılımında basınç değişimiyle artış gözlenmiştir.



Şekil 5. 35 SEM görüntüleri: 100 mg/ml CA + PVP + DCM çözeltisi (polimer/ilaç: 1/1), 120 bar, 1.5 l/dk CO₂ akış hızı, 2 ml/dk çözelti akış hızı (a) 35 °C (Çizelge 5.7 deney 21), (b) 40 °C (Çizelge 5.7 deney 17) ve (c) 50 °C (Çizelge 5.7 deney 22)

35 °C’de yapılan deneyden elde edilen taneciklerin diğer iki sıcaklıkta yapılanlardan daha büyük olduğu görülmektedir (Şekil 5.35 a-c). Bu nedenle bu ürüne ait ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımının daha büyük olacağı çıkarımını yapmak mümkün olmaktadır. Fakat 50 °C’de yapılan deneyden elde edilen üründe sıcaklık

artışından kaynaklanan plastikleşme nedeniyle hafif bir topaklanma olduğu görülmektedir. Kesikli proseste de aynı durum gözlenmiştir. Kesikli proseste 35, 40 ve 50 °C'de deneyler yapılmış, 35 ve 40 °C'de ayrı tanecikler elde edilirken 50 °C'de plastikleşmeden kaynaklanan bir topaklanma olduğu gözlenmiştir. Plastikleşme nedeniyle oluşan topaklanmadan dolayı yarı-sürekli proseste 50 °C'de elde edilen ürünün 40 °C'dekinden daha büyük ortalama tanecik boyutuna sahip olabileceği çıkarımını yapmak mümkün olsa da tanecik boyutu dağılımı hakkında bir yorum yapmak mümkün olamamaktadır. Kesikli proseste 35-50 °C aralığında yapılan deneylerde ise ortalama tanecik boyutu önemli ölçüde değişmezken tanecik boyutu dağılımının küçüldüğü görülmüştür.

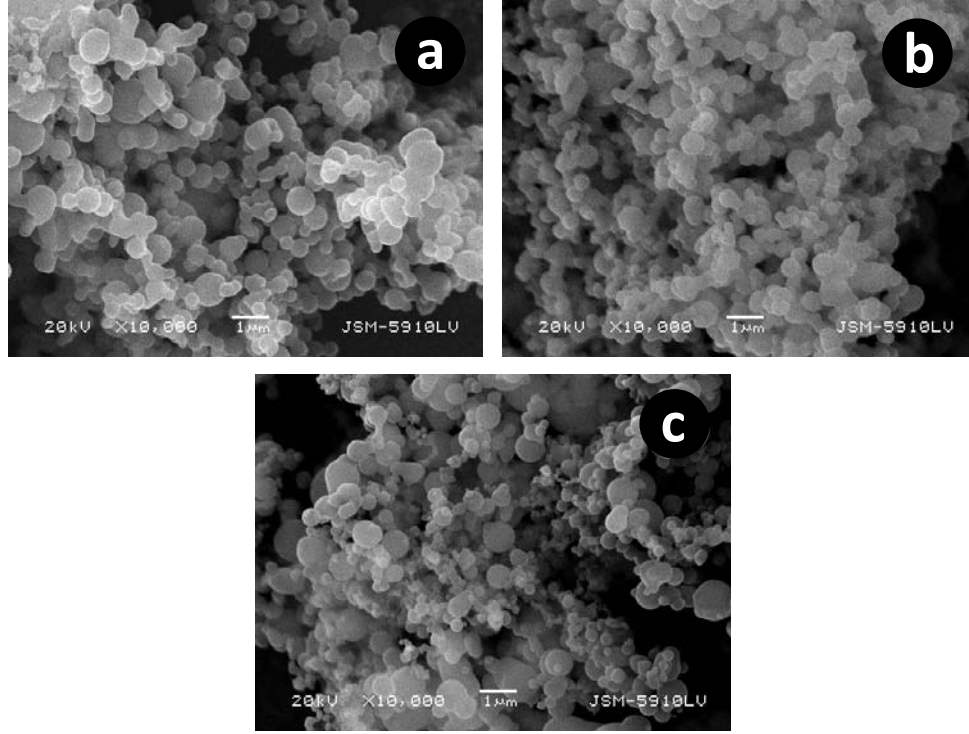


Şekil 5. 36 SEM görüntüleri: 100 mg/ml CA + PVP + DCM çözeltisi (polimer/ilaç: 1/1), 120 bar, 40 °C, 1.5 l/dk CO₂ akış hızı, çözelti akış hızı: (a) 2 ml/dk (Çizelge 5.7 deney 17), (b) 4 ml/dk (Çizelge 5.7 deney 23) ve (c) 6 ml/dk (Çizelge 5.7 deney 24)

Çözelti akış hızının 2 ve 4 ml/dk olduğu durumlarda elde edilen ürünler morfoloji ve tanecik büyüklüğü açısından birbirine benzemektedir (Şekil 5.36 a-c). Fakat 4 ml/dk hızla gerçekleştirilen deneyden elde edilen üründeki taneciklerin boyutunun birbirine daha yakın olduğu görülmektedir. 2 ml/dk hızla gerçekleştirilen deneyden elde edilen

üründe tanecik boyutları arasındaki fark daha büyüktür fakat büyük taneciklerin sayısının daha az olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu iki ürünün ortalama tanecik boyutlarının birbirine çok yakın fakat 4 ml/dk hızda yapılan deneyden elde edilen ürünün daha küçük bir tanecik boyutu dağılımına sahip olabileceği çıkarımını yapmak mümkün olmaktadır. 2 ml/dk hızla gerçekleştirilen deneyden elde edilen üründe büyük taneciklerin yer alması düşük hızlarda çözücü-scCO₂ arasında yavaş gerçekleşen kütle aktarımı ve karışmadan ve buna bağlı olarak düşük aşırı doygunluk, çekirdeklenme ve çökme hızlarının büyük taneciklerin oluşumunu tetiklemesinden kaynaklanmaktadır. Akış hızı 4 ml/dk'ya çıkartıldığında büyük taneciklerin sayısı azalmış, 6 ml/dk'ya çıkartıldığında ise taneciklerin boyutunda oldukça fark edilebilir bir küçülme gerçekleşmiştir. Bu da akış hızıyla artan kütle aktarımı ve karışmadan kaynaklanmaktadır. Fakat 6 ml/dk hızla gerçekleştirilen deneyden elde edilen üründe tanecikler arasında hafif bir topaklanma gözlenmiştir. Bu da daha önce kesikli proses deneylerinin yapıldığı kısımda açıklandığı gibi hız arttıkça oluşan taneciklerin birbiriyle çarpışıp yapışmasından kaynaklanmaktadır. Topaklanma olmasaydı bu ürüne ait ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımının diğer ikisinden daha küçük olacağı çıkarımını yapmak gayet mümkün olabilecekken topaklanma bu konuda net bir çıkarım yapmayı güçleştirmektedir. Kesikli proste 0.85 ve 2.5 ml/dk çözelti akış hızlarında çalışılmıştır. Bu koşullarda morfoloji ve ortalama tanecik boyutu önemli bir değişim göstermezken tanecik boyutu dağılımında artış gözlenmiştir.

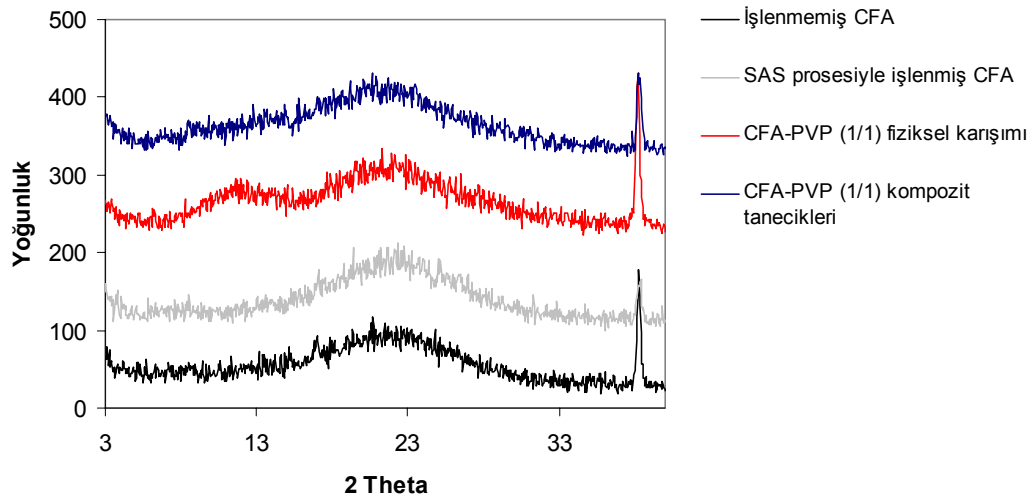
1/1, 2/1 ve 4/1 polimer ilaç oranlarında gerçekleştirilen deneyden elde edilen her üç ürünün tanecik büyüklükleri birbirine yakın görünmekle birlikte 1/1 oranıyla elde edilen üründe sayıları az da olsa büyük taneciklerin varlığı göze çarpmaktadır (Şekil 5.37). 4/1 oranıyla elde edilen üründe ise taneciklerin boyutlarının birbirinden oldukça farklı olduğu görülmektedir. 2/1 oranıyla elde ürün ise tanecik boyutu dağılımı açısından en homojen görünenidir. Bu nedenle bu üç ürünün ortalama tanecik boyutlarının birbirine yakın olsa da 1/1 ve 4/1 oranlarında elde edilen ürünlerin daha büyük tanecik boyutu dağılımına sahip olabileceği çıkarımını yapmak mümkün olmaktadır. Kesikli proste de yarı-sürekli proste de CFA tek başına işlendiğinde büyüme mekanizmasının baskın olmasından kaynaklanan büyük ve tabaka yapılı tanecikler elde edilirken CFA ve PVP 1/1 polimer/ilâç oranı kullanıldığında



Şekil 5. 37 SEM görüntüleri: 100 mg/ml CA + PVP + DCM çözeltisi (polimer/ilaç: 1/1), 120 bar, 40 °C, 1.5 l/dk CO₂ akış hızı, 2 ml/dk akış hızı, polimer/ilaç: (a) 1/1 (Çizelge 5.7 deney 17), (b) 1/2 (Çizelge 5.7 deney 25) ve (c) 1/4 (Çizelge 5.7 deney 26)

polimer büyümeyi yeterli derecede engelleyememiş ve yine de sayıları az da olsa büyük taneciklerin oluşmuştur. Polimer/ilaç oranı 2/1'e çıkartıldığında ise büyük taneciklerin kaybolduğu ve elde ürünün daha eş boyutlu taneciklerden oluştuğu görülmektedir. 4/1 polimer/ilaç oranı kullanılarak elde edilen üründe ise taneciklerin boyutlarının birbirinden farklılaşmaya başlamış ve yine büyük tanecikler oluşmuştur. Kesikli proseste 1/1-4/1 polimer ilaç oranlarında çalışılmış, bu aralıkta ortalama tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımında önemli ölçüde bir değişim gözlenmezken 3/1 ve 4/1 oranlarında tanecikler arasında topaklanma olduğu görülmüştür. Bu da artan polimer oranıyla artan çözelti viskozitesinin çözücü-scCO₂ arasındaki kütle aktarımına direnç oluşturmalarının, karışma, çözücünün uzaklaştırmasını ve ayrı tanecik oluşumunu zorlaştırması ve böylece topaklanmaya neden oluşuyla açıklanmıştır. Yarı-sürekli proseste de kütle aktarım direnci açısından benzer etki söz konusu olsa da sürekli scCO₂ akışından dolayı kesikli proseste göre çözücü daha hızlı uzaklaştırıldığından topaklanma gerçekleşmemiştir. Bununla birlikte 4/1 oranında diğer oranlara göre kütle

aktarımına direnci daha fazla olduğundan karışma, çekirdeklenme ve çökme hızlarının düşmesinden kaynaklanan büyük taneciklerin oluşumu başlamıştır.

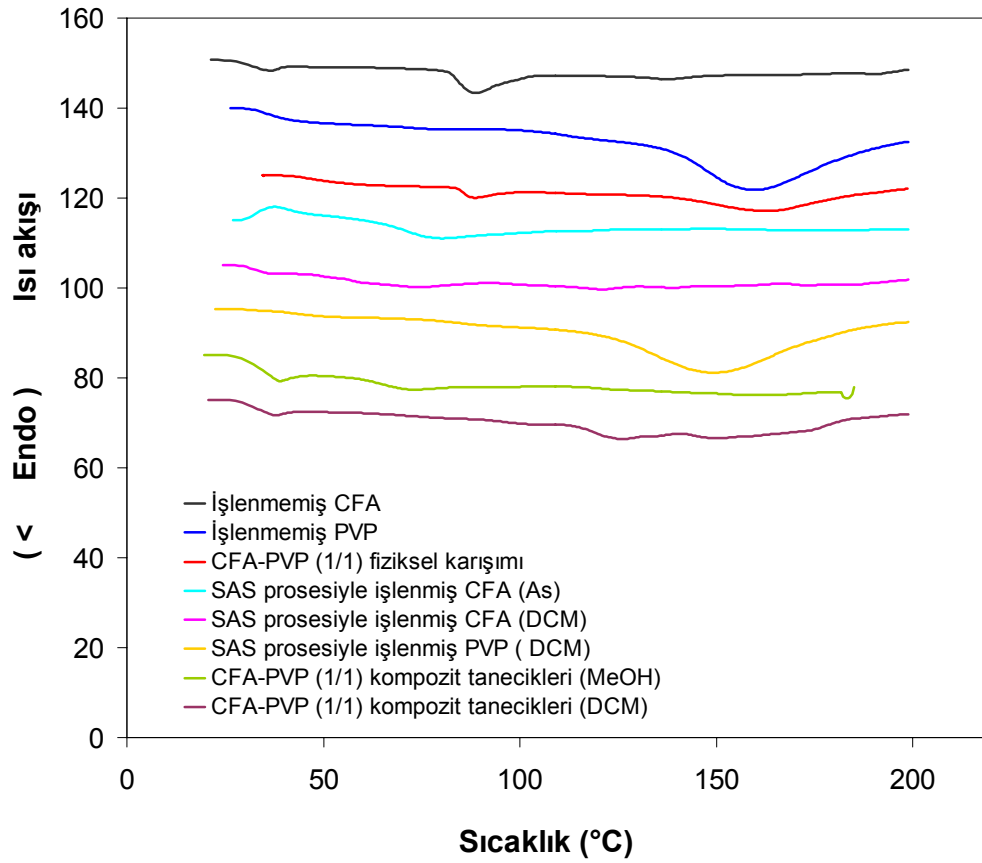


Şekil 5. 38 İşlenmemiş CFA, SAS prosesiyle işlenmiş CFA, CFA-PVP (1/1) fiziksel karışımı ve CFA-PVP (1/1) kompozit taneciklerine ait XRD kırınımaları

Yarı-sürekli proseste de kesikli proseste olduğu gibi gerek ilaç veya polimerle tek başına yapılan deneylerde gerekse ilaç ve polimerin birlikte çöktürüldüğü deneylerde amorf ürünler elde edilmiştir (Şekil 5.38).

Yarı-sürekli prostesten elde edilen ürünlerin DSC analizi sonuçları da kesikli prostesten elde edilenlere oldukça benzemektedir (Şekil 5.39). İşlenmemiş CFA'ye ait 90°C civarında belirgin bir erime piki görülürken yarı-sürekli SAS prosesiyle elde edilen ürünlerde bu pik kaybolmaya başlamıştır. Bu durum uygulanan işlemten sonra CFA'nın yapısındaki molekül içi ve moleküller arası etkileşimlerin zayıflamasından ve bunun da erime için gerekli ısı enerjini azaltmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İşlenmemiş ve yarı-sürekli SAS prosesiyle işlenmiş polimerlere ait eğriler karşılaştırıldığında ise, beklenildiği üzere işlenmiş polimere ait pikin sola doğru kaydığı gözlenmiştir. Bu durum $scCO_2$ 'in polimerler üzerinde plastikleştirme etkisinin camsı geçiş sıcaklığını düşürmesinden kaynaklanmaktadır. İlaç ve polimer fiziksel karışımına ait DSC eğrisi maddelerin tek başına olan eğrilerinin toplamı gibidir. Elde edilen kompozit taneciklerin DSC eğrilerinde ise ilaca ait erime pikinin ilaç-polimer arasındaki

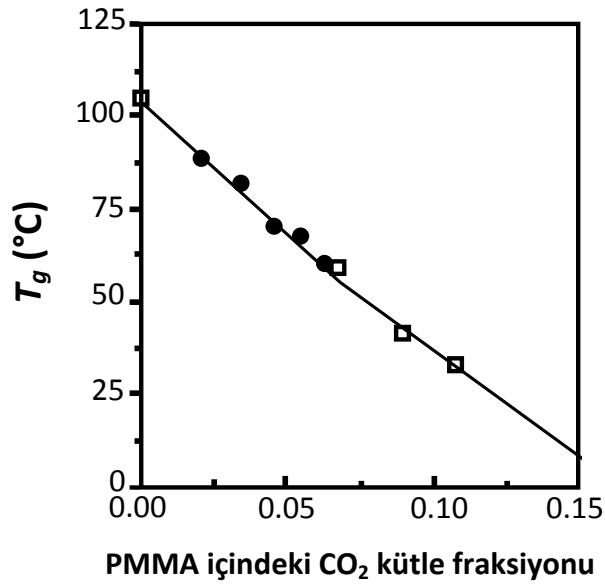
etkileşimden ve elde edilen homojen katı dispersiyon yapısından dolayı perdelendiği düşünülmektedir.



Şekil 5. 39 İşlenmemiş hammaddeler, CFA-PVP (1/1) fiziksel karışımı ve CFA-PVP (1/1) kompozit taneciklerine ait DSC termogramları

Tez boyunca, elde ürünlerin yapışkan olmasının veya topaklanmasının nedeninin genel olarak basınçlı gazdan kaynaklanan polimer plastikleşmesi olduğu belirtilmişti. Bu konuyla ilgili olarak bu tezde herhangi bir çalışma yapılamasa da bu durum literatürden elde edilen verilerle desteklenmiştir. Öncelikle, plastikleşmeyi tam olarak anlayabilmek için bu olayın moleküler boyutta nasıl gerçekleştiğini zihninizde canlandırmamız gerekir. Gazların polimer içine difüze olması ve polimer tarafından absorplanması, polimer zincirlerindeki segmentlerin hareketini ve böylece serbest hacmi artırır. Absorplanan gaz, polimer zincirlerinin birbiri üzerinden kaymasını kolaylaştırıp yumuşamalarını sağlayan bir çeşit lubrikant gibi davranır. Gazın basıncı arttıkça polimerin geçirgenliği artar ve polimerin bu davranışı plastikleşme olarak tanımlanır.

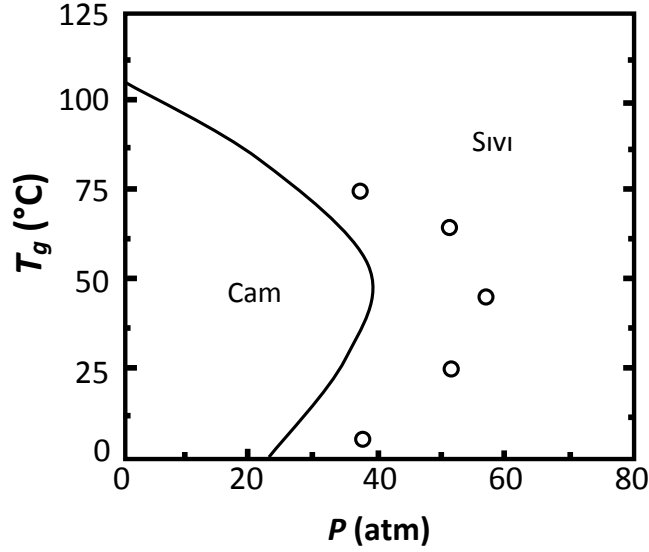
Moleküler boyutta bu şekilde gerçekleşen olay makroskopik boyutta ise polimerin camsı geçiş sıcaklığının düşmesi şeklinde gözlemlenir [250].



Şekil 5. 40 CO₂'in polimerdeki çözünürlüğünün bir fonksiyonu olarak PMMA polimerine ait T_g değerleri: (●) Chiou vd., (□) Wissinger ve Paulaitis ve (—) model [251]

Literatürde bu tezde çalışılan polimerden PVP ve PMMA (Eudragit polimerleri her ne kadar etil akrilat ve metil metakrilat kopolimeri olsa da metil metakrilat oranı daha fazladır ve bu nedenle bir ölçüde homopolimerin özelliklerini de yansıtabileceği düşünülmüş PMMA ile ilgili veriler de dikkate alınmıştır) polimerlerine ait yüksek basınçlarda camsı geçiş davranışıyla ilgili verilere rastlanmıştır. Basınç altında polimerin camsı geçiş sıcaklığının ne ölçüde düşeceğini gazın basıncı ve polimerik matriks içerisindeki konsantrasyonu belirler [250]. Şekil 5.40'ta PMMA-CO₂ sisteminde PMMA polimerinin camsı geçiş sıcaklığının CO₂'in PMMA içerisindeki çözünürlüğü ile değişimi görülmektedir. Camsı geçiş sıcaklığının basınçla olan ilişkisi ise daha karmaşıktır. Şekil 5.41'de 30 atm'de polimerin sıvı halde bulunduğu 125 °C'den başlayan izobarik bir doğru olduğunu düşünelim. Sıcaklık ve ısı enerjisi azaldıkça polimer zincirlerinin hareketliliği azalır ve beklendiği gibi 75 °C'de gözlenen sıvı halden camsı hale geçiş gerçekleşir. Soğutmaya daha da devam edilirse 5 °C'de görüldüğü gibi camsı halden tekrar sıvı hale geçiş olur. Bu olağandışı davranış, sıcaklığın azalmasıyla gazın polimer içindeki çözünürlüğünün artmasından kaynaklanmaktadır [251]. **“Karşıt camlaşma”**

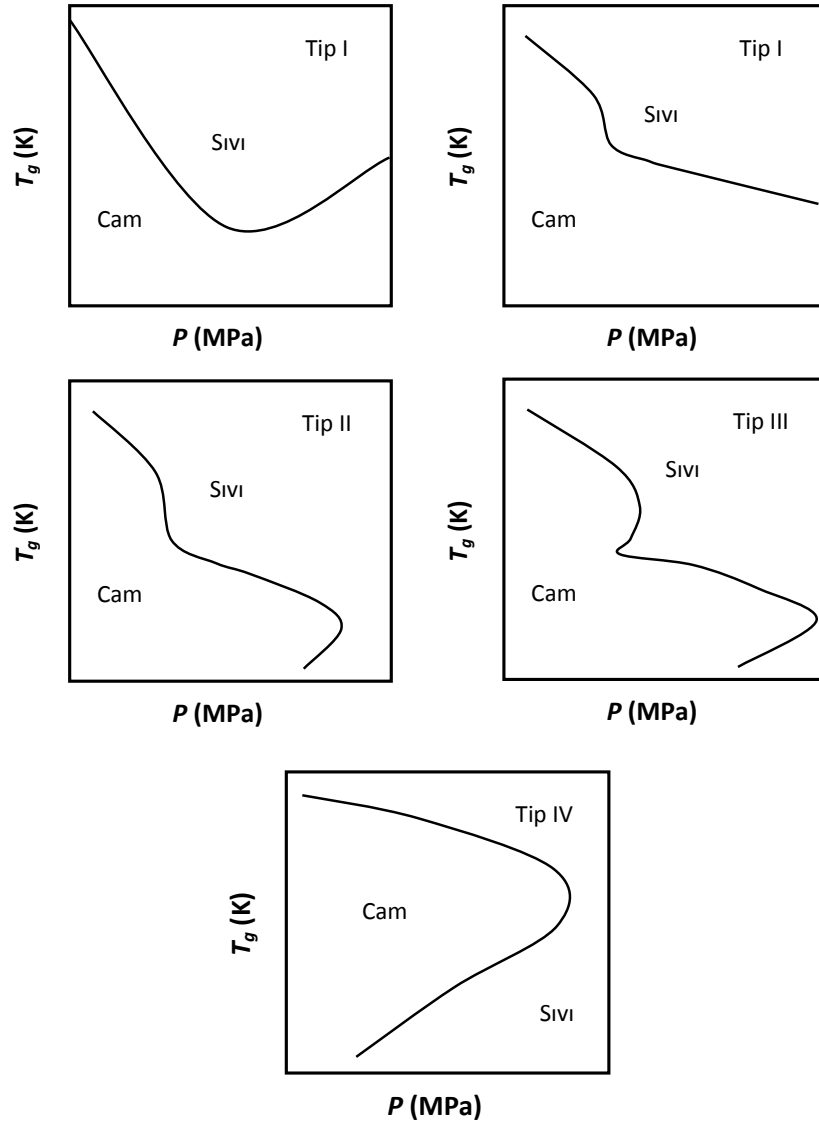
(retrograde vitrification), olarak adlandırılan bu davranış detaylı olarak ilerleyen kısımlarda açıklanacaktır.



Şekil 5. 41 CO₂'in PMMA-CO₂ sistemindeki basıncının bir fonksiyonu olarak PMMA polimerine ait Tg değerleri: (—) model ve (o) Condo ve Johnston [251]

Basınç altında camsı geçiş sıcaklığının değişimi, deneysel olarak NMR, dielektrik relaksasyonu, yüksek basınç kalorimetresi, DSC ve ters gaz kromatografisi (IGC - Inverse Gas Chromatography) gibi analitik yöntemlerle incelenebileceği gibi çeşitli termodinamik modellerle de tanımlanabilir. Condo vd. [252] tarafından önerilen, camsı geçiş sırasında sistemin toplam entropisinin sıfır olduğu temeline dayanan model, kafes-akışkan (LF – Lattice Fluid) teorisini ve Gibbs-DiMarzio kriterini birleştirmektedir. Bu model sadece bir etkileşim parametresi (gazın polimer içindeki çözünürlüğüne bağlı bir parametre) gerektirmektedir ve bu parametrenin aldığı değere bağlı olarak Şekil 5.42'de görüldüğü gibi 4 tipte camsı geçiş davranışı elde edilebilir [250].

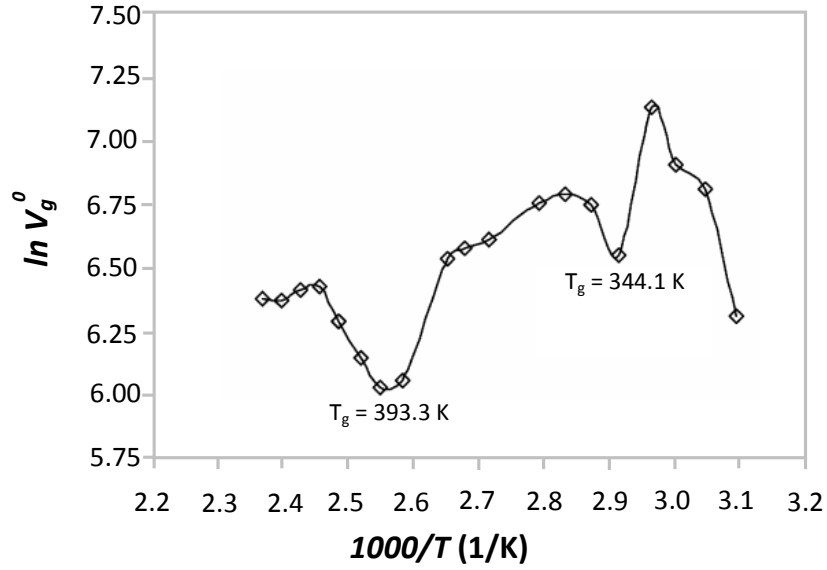
İlginç bir şekilde bu model, olağandışı bir olgu olan karşıt camlaşma davranışını da tahmin edebilmektedir. Karşıt camlaşma, sabit basınçta sıcaklık artışıyla beklenen davranışla (camsı halden sıvıya geçiş) birlikte buna karşıt olan davranışın (sıvıdan camsı hale geçiş) da gerçekleşmesi olarak tanımlanabilir. Bu olayın kavramsal temeli, sistemin yoğunluğu ve gazın polimer fazındaki çözünürlüğü arasındaki yarışla açıklanabilir. Normalde, sıcaklığın azalması beklenildiği üzere (sistemin yoğunluğu ve polimer hareketliliği azalacağından) polimerin sıvıdan camsı geçiş haline geçmesine neden olur.



Şekil 5. 42 Yüksek basınçlarda polimer içeren sistemlere ait dört farklı faz davranışı [250]

Bununla birlikte, gaz-polimer etkileşim tipine bağlı olarak etkileşim parametresinin yüksek değerler alması gazın polimer fazındaki çözünürlüğünün daha baskın bir davranış olarak ön plana çıkmasına neden olur. Bu durumda sabit basınçta sıcaklık azalması normaldekinin tersi bir etki yaratarak polimerin beklenmeyen bir davranış sergilemesine ve camsı halden sıvıya dönüşmesine neden olur (karşıt camlaşma davranışı). Karşıt camlaşma davranışına sahip polimerlerin genel özelliklerinden biri ise basınç altında iki farklı camsı geçiş sıcaklığı seğilemeleridir. Şekil 5.43'te karşıt camlaşma davranışına sahip PVP-K90 polimerine ait retensiyon diyagramı

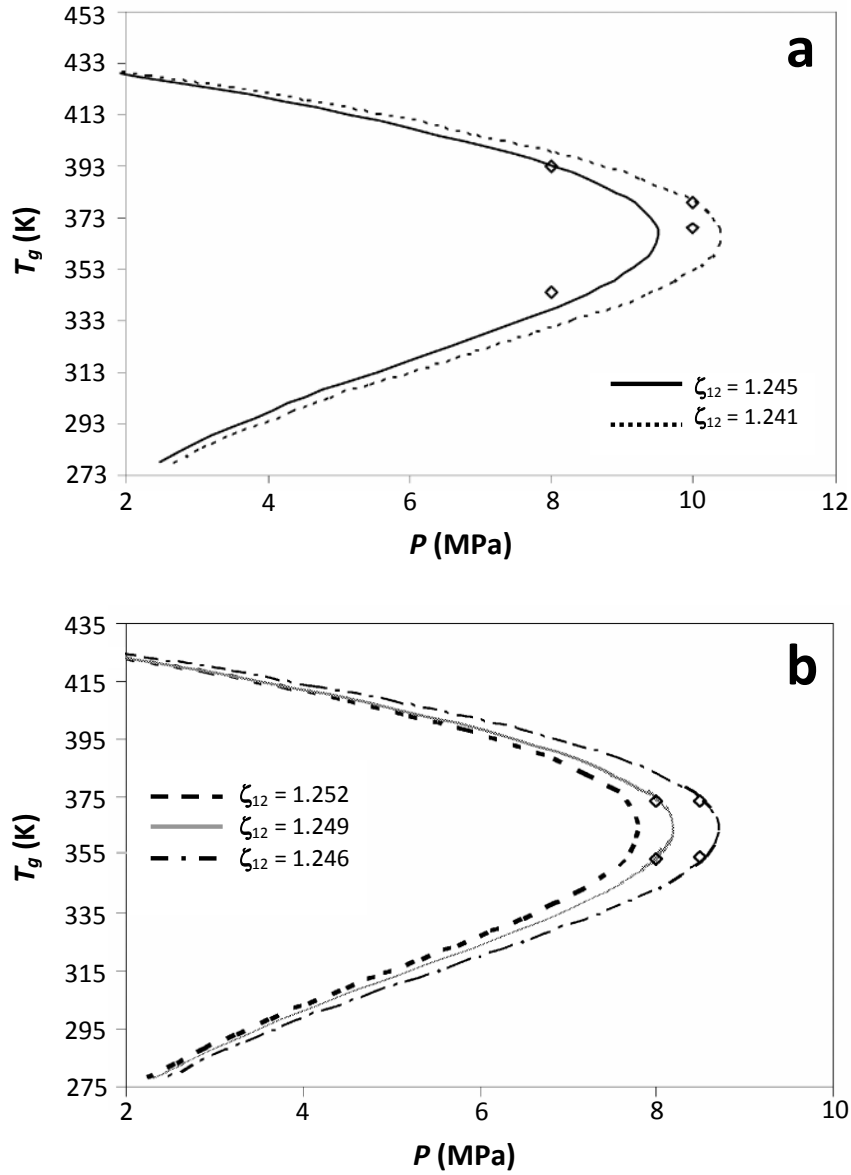
görülmektedir. Bahsedildiği üzere bu eğrideki iki farklı camı geçiş sıcaklığı belirgin şekilde göze çarpmaktadır [250].



Şekil 5. 43 PVP K90 - aseton ikili sistemi için 8 MPa basınçta retensiyon diyagramı [250]

Literatür verilerinden anlaşılacağı üzere bu tezde kullanılan PVP polimeri de karışık camlaşma davranışı sergileyen bir polimerdir ve bu davranışı sergileyen polimerlerin T_g -P eğrileri incelendiğinde ise Şekil 5.44'teki gibi olduğu görülmektedir. Bu eğrilerdeki $\frac{\partial P}{\partial T_g}$ değerinin sıfır olduğu nokta yani eğrinin tepe noktası, camı geçiş ters dönme noktası (GTIP – Glass Transition Inversion Point) olarak adlandırılır [250]. Bu noktanın fiziksel anlamını irdeleyecek olursak; bir diğerine ters olan davranışın başladığı nokta gibi düşünebiliriz. Şekil 5.44'ü incelediğimizde de bu noktanın üstünde basınç artışıyla camı geçiş sıcaklığının düşerken altında arttığını görmekteyiz.

Görülen grafikler PVP- K25 ($M_w = 29\ 000$, $T_{g(P=0)} = 434\ K$) ve PVP-K90 ($M_w = 90\ 000$, $T_{g(P=0)} = 438\ K$) polimerleri için geçerlidir. Bu tezde kullanılan PVP-K30 polimerinin molekül ağırlığı ise 44 000-54 000 civarındadır ve tüm polimerlerin camı geçiş sıcaklıkları ise 433-443 K arasındadır. Dolayısıyla, PVP-K30 polimeri için elde edilebilecek muhtemel T_g -P eğrilerinin bu iki polimere ait eğriler arasında olacağı düşünülmektedir. Grafikler incelendiğinde, GTIP değerlerinin PVP-K25 ve PVP-K90 için sırasıyla 7-9 MPa ve 9-11 MPa arasında olduğu görülmektedir. PVP-K30 polimeri için



Şekil 5. 44 CO_2 -PVP ikili sisteminin basıncının bir fonksiyonu olarak T_g davranışı: (a) PVP-K90 ve (b) PVP-K25 (Noktalar deneysel verilerdir. Çizgiler, termodinamik modelle farklı ikili etkileşim parametreleri (ζ_{12}) kullanılarak elde edilmiştir) [250]

GTIP değerlerinin diğer iki polimere ait aralıklar arasında kalan bir aralık olabileceği söylenebilir. Eğrinin solunda kalan alanda polimer camsı halde, sağında kalan alanda ise sıvı halde olduğundan belirtilen değerler ve bu tezdeki çalışma koşulları göz önüne alındığında (100-200 bar), PVP-K30 polimerinin çalışılan koşullarda sıvı hale geçmiş olabileceğini söylemek mümkündür. Deneylerde elde edilen eriyik ya da yapışkan tabaka şeklindeki ürünlerin bu sıvılaşmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Sıvılaşma, işlem sonunda basıncın düşürülüp ürünün alınma aşamasına gelindiğinde eriyik hale

gelen polimerin başlangıçtaki yumuşak toz yapısına dönememesine (zincirler arası boşluk aşırı arttığı ve çok yumuşadıkları için zincirlerin eski elastikiyetlerini kaybetmeleri ve işlenmemiş saf haldeki yapıları şeklinde organize olamamaları dolayısıyla) ve sert halde katılaşmasına neden olmuş olabilir. Tabi ki tezde yapılan deneylerde olduğu gibi kullanılan çözücü tipi, ortamda ilaç gibi başka gibi bir katının varlığı ve miktarı da polimerin camsı geçiş davranışının değişmesine ve Şekil 5.44'teki eğrilerin düşey ya da yatay eksen boyunca kaymasına sebep olabilir.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu tezde SCF ile tanecik hazırlama yöntemleri arasında yer alan DELOS ve SAS prosesiyle ilaç-polimer kompozit tanecikleri hazırlanmış ve bu iki yöntem karşılaştırılmıştır. Ayrıca, kesikli ve yarı-sürekli durumda çalışan iki ayrı SAS deney düzeneğinde yapılan çalışmalarla operasyon türünün ürün özellikleriyle olan ilişkisi de araştırılmıştır.

DELOS yönteminde, CFA gibi $scCO_2$ içerisinde çözünmeyen bir ilaçla çalışıldığında yüksek basınç hücresi dışındaki toplama plakasında ürün elde edilememiş veya çok az miktarda ürün elde edilmiş hatta hücre içerisinde çökme görülmüştür. Burada olduğu gibi $scCO_2$ 'in karşıt çözücü işlevi göstermesi DELOS yönteminin en büyük sakıncalarından birisidir ve uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca, DELOS yöntemi kullanıldığında hangi polimer kullanılırsa kullanılsın (Eu RL/RS 100, RL/RS PO ya da PVP) genelde polimer plastikleşmiş ve yapışkan film tabakası şeklinde ürünler elde edilmiş, toz ürün elde edilememiştir. Bu durum polimerin çözücü ve $scCO_2$ ile yoğun temasından kaynaklanmaktadır. DELOS prosesiyle daha düşük basınçlarda deney yapılarak hücre içinde çökmeyi engellemek mümkün olsa da polimer- $scCO_2$ temas süresinin ve çöken katıdan çözücünün uzaklaştırılma süresinin diğer SCF yöntemlerine göre uzun oluşu nedeniyle genelde bu yöntem kullanılarak elde ürünlerde istenilen özellikler yakalanamamıştır. Elde edilen bu sonuçlar ve literatürde bu yöntem kullanılarak yapılan çalışma sayısının az oluşu bu yöntemin elverişli olmadığını göstermektedir. Bu nedenle herhangi bir ilaç-polimer çifti için bir SCF tanecik hazırlama prosesi seçmek istenildiğinde bu yöntem pek de tavsiye edilmemektedir.

Polimerin çözücü ve scCO_2 ile temasının daha kısıtlı olduğu yöntemler kullanılarak plastikleşmenin üstesinden gelmek mümkün olabilmektedir. Bu amaçla kullanılan kesikli SAS prosesinde DELOS prosesine göre daha iyi sonuçlar elde edilmiş fakat Eu polimerleri kullanıldığında DELOS prosesine benzer sert ve yapışkan yapıda, tabaka şeklinde ürünler elde edilmiş, toz ürün elde edilememiştir. Toz halde ürün elde edilememesi ve tabaka şeklindeki ürünlerin öğütülerek toz haline getirilmesi aynı numune içerisinde boyutları ve şekli birbirinden oldukça farklı taneciklerin oluşmasına neden olmakta, ürünlerin böyle bir yapıya sahip olması tanecik boyutu dağılımının oldukça geniş bir aralıkta çıkmasına ve tanecik boyutu analizleri sırasında her ölçümde birbirine yakın olmayan farklı sonuçlar elde edilmesine neden olmaktadır. Bu da yapılan deneylerin tanecik boyutu ve tanecik boyutu dağılımı açısından düşük tekrarlanabilirliğe sahip olmasına neden olmakta ve bu özelliklerle proses parametreleri arasında ilişki kurmayı zorlaştırmaktadır. Her iki yöntemde de Eu polimeri kullanıldığında bu tipte ürün elde edilmesi bu polimerlerin göreceli düşük camsı geçiş sıcaklıklarından ($60-70\text{ }^{\circ}\text{C}$) dolayı scCO_2 'in plastikleşme etkisine daha çok maruz kalmalarından kaynaklanmaktadır ve bu bulgular Eu polimerlerinin SCF yöntemleriyle tanecik hazırlamada elverişli polimerler olmadığını göstermektedir. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda $60-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'den düşük camsı geçiş sıcaklığına sahip polimerlerin SCF ortamında kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

Kesikli SAS prosesinde CFA ile birlikte camsı geçiş sıcaklığı Eu polimerlerine göre yüksek olan PVP, HPMC, EC, HPC gibi selülozik polimerler ve β -CD kullanıldığında toz halde ürün elde etmek mümkün olmuştur. Kullanılan selülozik polimerlerin çok viskoz çözeltiler oluşturması çalışma sırasında zorluk yarattığından çoğunlukla PVP ile deneyler yapılmıştır. Ayrıca, PA ilacı ve PVP ile yapılan deneylerin de tatmin edici sonuç vermemesi dolayısıyla ayrıntılı deneylerde CFA ilacı kullanılmıştır. CFA ve PVP birlikte kesikli SAS prosesiyle çöktürüldüğünde amorf bir yapıya, küresel morfolojiye, küçük ortalama tanecik boyutuna (en küçük: $1.88\text{ }\mu\text{m}$, en büyük: $3.97\text{ }\mu\text{m}$) ve dar tanecik boyutu dağılımına (en dar: $0.82-9.7\text{ }\mu\text{m}$, en geniş: $0.91-46.64\text{ }\mu\text{m}$) sahip tanecikler elde edilmiştir. CFA-PVP kompozit taneciklerinin özellikleri detaylı olarak incelenmiş ve bu özelliklerin çözelti derişimi, basınç, sıcaklık, polimer/ilacı oranı ve çözelti akış hızı gibi proses parametreleriyle olan ilişkisi irdelenmiştir. Ortalama tanecik boyutunun basınç

dışındaki proses koşullarından çok etkilenmediği fakat tanecik boyutu dağılımının basınç, sıcaklık, çözelti akış hızı ve derişimden etkilendiği görülmüştür. Tanecik morfolojisinin ise en çok sıcaklık ve polimer/ilaç oranından etkilendiği gözlenmiştir. 1/1, 2/1 ve 3/1 polimer/ilaç oranına sahip CFA-PVP kompozit tanecikleri için ilaç yükleme ve salım analizleri gerçekleştirilmiştir. 1/1 polimer ilaç oranına sahip CFA-PVP kompozit taneciklerinden ilacın, serbest haline göre, 10 kat daha yavaş salındığı görülmüştür. Polimer/ilaç oranı arttıkça ıslanma etkisinden dolayı ilaç salım hızının da arttığı, 1/1 oranının kontrollü salıma yönelik CFA-PVP kompozit taneciklerinin hazırlanması için en uygun oran olduğu saptanmıştır. CFA-PVP kompozit taneciklerinin ilaç salım mekanizmasını tespit etmek amacıyla tek ve iki parametrelili çeşitli ampirik eşitliklerle ilaç salım kinetiği modellenmiştir. İki parametrelili eşitliklerin tek parametrelili eşitliklere göre CFA-PVP kompozit taneciklerinden CFA'in salım kinetiğini daha iyi modellediği ve iki parametrelili Peppas-Sahlin eşitliğinin salım davranışını en başarılı şekilde belirlediği görülmüştür. Tek parametreliler arasında en iyi sonuçlar ise Langenbucher eşitliğiyle elde edilmiştir. İki parametrelili eşitliklerin katsayılarının hesaplanmasıyla elde edilen veriler doğrultusunda matriksten ilaç difüzyonunun CFA salımını kontrol eden baskın mekanizma olduğu belirlenmiştir. PVP kullanılarak hazırlanan kontrollü salım formülasyonlarında salım süresi daha da uzatılmak ve/veya salım mekanizması değiştirilmek isteniyorsa, PVP gibi suda çözünabilen bir polimer yerine suda çözünmeyen bir polimer veya PVP/suda çözünmeyen polimer karışımlarının kullanılması önerilmektedir.

Kesikli SAS prosesinde PVP ile yapılan deneylere ek olarak polimer/polimer karışımı tipinin tanecik boyutu ve morfolojisi üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla β -CD, selulozik polimerler ve bu maddelerin PVP ile oluşturduğu karışımlarla da deneyler gerçekleştirilmiştir. Selulozik polimerler ve β -CD kullanılarak gerçekleştirilen deneylerde çözelti viskozitesinin ve kullanılan çözücü tipinin değişmesi topaklanmış yapıda tanecikler elde edilmesine neden olmuştur. Selulozik polimerler kullanıldığında, PVP ve β -CD kullanılarak elde edilen taneciklerle karşılaştırıldığında daha büyük ortalama tanecik boyutuna ve boyut dağılımına sahip tanecikler elde edilmiştir. Selulozik polimer-PVP karışımlarının kullanımı, selulozik polimerlerin tek başına kullanımına göre, ortalama tanecik boyutunu ve boyut dağılımını azaltmıştır. Fakat β -

CD-PVP karışımları için tam tersi bir durum gözlenmiştir. PVP polimerinin β -CD ile karıştırılması, topaklanmayı azaltarak tanecik morfolojisini değiştirirken HPMC, HPC ve EC polimerleri için çok büyük bir değişim gözlenmemiştir. Polimer karışımlarında kullanılan polimerlerin birbiriyle uyumu ürün özelliklerini önemli ölçüde etkilemektedir. Elde edilen bulgular bu açıdan değerlendirildiğinde karışımlar için bir uyum sırası yapmak gerekirse β -CD/PVP > HPMC/PVP > EC/PVP > HPC/PVP şeklinde bir sıralama yapmak mümkün olmaktadır. Bu kısımda yapılan deneylerde olduğu gibi topaklanmış ürün elde edildiğinde bu durumu önlemek için yüzey aktif madde kullanımı önerilmektedir. Ancak, ilaç formülasyolarında yüzey aktif madde kullanımı çok istenen bir durum değildir ve bu nedenle kısıtlı ölçülerde kullanılmaktadır. Ayrıca, SCF ortamında işlev gösterebilen yüzey aktif madde tasarımı da uzun bir araştırma süreci gerektiren oldukça güç bir iştir. Bu kısıtları göz önüne alırsak, aslında bu konu aşılması gereken birçok zorlukları olması nedeniyle araştırma ve geliştirmeye çok açık bir yöne sahiptir.

Kesikli proses deneylerinin yanı sıra, CFA ve PVP kullanılarak yarı-sürekli SAS prosesi deney düzeneğinde de deneyler gerçekleştirilmiş, iki proses türü karşılaştırılmış ve proses türünün tanecik özellikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Yarı-sürekli proseste MeOH ile çalışıldığında kesikli proseste olduğu gibi toz ürün elde edilememiştir. Proses çalışma tipinin değişmesiyle değişen taşınım özelliklerinin $scCO_2$ 'in polimer üzerindeki plastikleştirme etkisini arttırdığı görülmüştür. DCM kullanılarak toz ürün elde etmek mümkün olmuş ve kesikli prostekine benzer şekilde amorf yapılı ve küresel morfolojiye sahip tanecikler elde edilmiştir. Tanecik morfolojisinin en çok sıcaklıktan ve çözelti akış hızından etkilendiği görülmüştür.

Bu tezde SAS prosesi kullanılarak elde edilen sonuçlarla (ürünlerin morfoloji ve tanecik boyutu özellikleri açısından) literatürde yapılmış konuyla ilgili çalışmaların sonuçları arasında hem benzer hem farklı noktalar bulunmaktadır. Bu çalışma haricinde de, literatürde birbiriyle çelişkili sonuçlar içeren çeşitli yayınlar da bulunmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen genel gözlemler, farklı ilaç-polimer çiftleri için farklı boyutta ve morfolojide ürünler elde edildiğine ve proses parametreleri ayarlanarak bu özelliklerin önceden belirlenmesinin zorluklarına vurgu yapmaktadır. Her ne kadar çoğu maddenin SCF yöntemleriyle tek başına mikronizasyonu üzerine çok fazla sayıda

Çalışma yapılmış olsa da iki veya daha fazla maddenin birlikte çöktürülerek kompozit taneciklerin hazırlanması alanında yapılan çalışmalar hala gelişim aşamasındadır ve yapılan çalışma sayısı da azdır. Mevcut veriler, prosesin işleyişi ve elde edilen ürün özellikleri açısından yeterli düzeyde gözleme dayalı bilgi vermesine rağmen proste mikro boyutta gerçekleşen olayların mekanizması hakkında çok aydınlatıcı bilgi vermemektedir. Bunun nedeni, basınçlı sistemlerde (zellikle polimer içeren sistemlerde) kmeyi tetikleyen termodinamik ve kinetik özellikler arasındaki dengenin değişken ve karmaşık ve bu durumda koşullar değişince hangi özelliğin baskın olup ürün özelliklerini ne ölçüde etkilediğini saptamanın zor olmasıdır. Tüm bu kısıtlayıcı etkenler, deneysel sonuçların teorik olgular işığında değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu zorluklar da her ilaç-polimer çifti için farklı optimum üretim koşullarının belirlenmesini, prosesi iyi tanımlayan ve sonuçlarını iyi tahmin edebilen tutarlı modellerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu amaçla; kütle aktarımı, termodinamik ve hidrodinamik özelliklerden gelen etkileri bünyesinde barındıran karmaşık ve kapsamlı teorik modellerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu yapıya sahip bir model ile tanecik boyutunun önceden tahmin edilebilmesi; deneysel verilerin tutarlılığını sınamak, deney sayısını azaltmak ve optimum koşulları belirlemek açısından faydalı ve zaman kazandırıcı olacaktır.

Herhangi bir model işığında deney yapmaksızın sistem hakkında ön bilgi edinmek mümkün değilse bu durumda katı(lar)-zc-CO₂ oklu faz dengesi çalışması yapılması önerilmektedir. Faz dengesi çalışması elde edilebilecek ürün özellikleri hakkında bilgi vermese de deney öncesinde koşulların (basınç, sıcaklık, çözücü tipi, çözelti konsantrasyonu ve yıkama süresi gibi) saptanması sonrasında ise beklenmeyen sonuçlar elde edildiğinde bunların açıklanması için bir ipucu olarak kolaylık sağlayacaktır. Faz dengesi çalışması için ayrı bir yüksek basınç hcreti tasarlamak yerine mevcut hücreye yüksek basına dayanıklı özel gözetleme pencereleri yerleştirilip sistem modifiye edilerek deneysel koşulların değişimiyle faz dengesi, çökme ve çekirdeklenmeye ait sreler gözlemsel olarak saptanabilir. Bu tez çalışmasının ilk aşamalarında bu tipte bir hücre kullanılarak gözlemsel veriler elde edilmiştir. Hücre hacmi büyük ve bundan dolayı da CO₂ tüketimi yüksek olduğundan bu hücreyle

deneylere devam edilmemiş fakat bu sistemden elde edilen veriler ışığında sonraki deneyler planlanmıştır.

Bu tezde SCF proseslerinin ölçeğinin büyütülmesiyle ilgi verilen bilgiler ve örnekler ilaç taneciklerinin SCF teknolojisiyle tasarımının ticarileşmeye elverişli olabileceğini göstermektedir. Verilen örneklerle endüstriyel ölçekli proseslerin hayata geçirilmesi ve maliyet hesabının yapılmasında temel oluşturabilecek büyük ölçekli SCF mikronizasyon proseslerinin kurulum ve işletiminin mümkün olabileceği anlaşılmaktadır. Ayrıca, daha önceki bölümlerde belirtildiği gibi SCF ile tanecik tasarım prosesleri kullanılarak geleneksel yöntemlerden daha üstün özelliklerde ürünler elde edilmesi, yani aynı maliyete daha yüksek kalitede ürün elde edilmesi de SCF proseslerinin üstünlük sağlamasına neden olmakta ve öncelikli olarak tercih edilmeleri için güçlü bir dayanak oluşturmaktadır. Bu yönleriyle SCF ile tanecik tasarımı katma değere sahip bir teknoloji olarak öne çıkmaktadır. Ülkemizde ilaç taneciklerinin SCF yöntemleriyle tasarımı konusunda araştırmalar yapan akademik çalışma grupları olmasına rağmen, üniversite-sanayi ortaklığı içeren çalışma grupları bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu tezde yapılan araştırma; ülkemiz ilaç endüstrisinde tanecik tasarımı alanında yapılan AR-GE çalışmalarına yeni seçenekler ve farklı bakış açıları sunabilecek bir düzeyde olup bu yönüyle endüstri açısından yeni, teknik ve ekonomik olarak desteklenmeye ve geliştirilmeye açık ve potansiyel vaad eden bir çalışmadır. Bu tez kapsamında imkanlar el vermediğinden ölçek büyütme çalışması yapılamamıştır. Bu nedenle, ileride bu alanda yapılacak araştırmalarda bu tip bir çalışmanın yapılması yapılan araştırmanın kapsamını, kalitesini ve katma değerini arttırıp araştırmayı zenginleştirerek hem akademi hem endüstri açısından çok daha faydalı hale getirecektir.

KAYNAKLAR

- [1] Desimone, J. M. ve Tumas, W., (2003). Green Chemistry Using Liquid and Supercritical Carbon Dioxide, Oxford University Pres, Cary, NC, USA.
- [2] Ramsey, E., Sun, Q., Zhang, Z., Zhang, C. ve Gou, W., (2009). "Green Sustainable Processes Using Supercritical Fluid Carbon Dioxide", Journal of Environmental Sciences, 21: 720-726.
- [3] Wikipedia, http://En.Wikipedia.Org/Wiki/Kyoto_Protocol, 20 Ağustos 2011.
- [4] Jessop, P. G. ve Subramaniam, B., (2007). "Gas-Expanded Liquids", Chemical Reviews, 107: 2666-2694.
- [5] Hauthal W. H., (2001). "Advances with Supercritical Fluids", Chemosphere, 43: 123-135.
- [6] Mchugh, M. A. ve Krukoniş, V. J., (1986). Supercritical Fluid Extraction, Butterworths, Boston, USA.
- [7] York, P., (1999). "Strategies for Particle Design Using Supercritical Fluid Technologies", PSTT, 2: 430-440.
- [8] Hay, J. N. ve Khan, N. A., (2002). "Environmentally Friendly Coatings Using Carbon Dioxide as the Carrier Medium", Journal of Materials Science, 37: 4743-4752.
- [9] Goodship, V., ve Ogur, E., (2004). Polymer Processing with Supercritical Fluids, GBR: Smithers Rapra, Shrewsbury.
- [10] Wang, Y., Wei, D., Dave, R., Pfeffer, R., Sauceau, M., Letourneau, J.-J. ve Fages, J., (2002). "Extraction And Precipitation Particle Coating Using Supercritical CO₂", Powder Technology, 127: 32-44.
- [11] Subra, P. ve Jestin, P., (1999). "Powders Elaboration in Supercritical Media: Comparison with Conventional Routes", Powder Technology, 103: 2-9.

- [12] Bungert, B., Sadowski, G., ve Arlt, W., (1998). "Separations and Material Processing in Solutions with Dense Gases", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 37: 3208-3220.
- [13] Todo, H., Iida, K., Okamoto, H. ve Danjo, K., (2003). "Improvement of Insulin Absorption from Intratracheally Administrated Dry Powder Prepared by Supercritical Carbon Dioxide Process", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92: 2475-2486.
- [14] Sathigari, S. K., Ober, C. A., Sanganwar, G. P., Gupta, R. B. ve Babu, R. J., (2011). "Single-Step Preparation and Deagglomeration of Itraconazole Microflakes by Supercritical Antisolvent Method for Dissolution Enhancement", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100: 2952-2965.
- [15] Sauceau, M., Rodier, E. ve Fages, J., (2008). "Preparation of Inclusion Complex of Piroxicam with Cyclodextrin by Using Supercritical Carbon Dioxide", *Journal of Supercritical Fluids*, 47: 326-332.
- [16] Moribe, K., Tozuka, Y. ve Yamamoto, K., (2008). "Supercritical Carbon Dioxide Processing of Active Pharmaceutical Ingredients for Polymorphic Control and for Complex Formation", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60: 328-338.
- [17] Wischke, C. ve Schwendeman, S. P., (2008). "Principles of Encapsulating Hydrophobic Drugs in PLA/PLGA Microparticles", *International Journal of Pharmaceutics*, 364: 298-327.
- [18] Perrut, M., (2000). "Supercritical Fluid Applications: Industrial Development and Economic Issues", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 39: 4531-4535.
- [19] Beckman, E. J., (2004). "Supercritical and Near-Critical CO₂ Green Chemical Synthesis and Processing", *Journal of Supercritical Fluids*, 28: 121-191.
- [20] Vemavarapu, C., Mollan, M. J., Lodaya, M. ve Needham, T. E., (2005). "Design and Process Aspects of Laboratory Scale SCF Particle Formation Systems", *International Journal of Pharmaceutics*, 292: 1-16.
- [21] 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.
- [22] Arai, Y., Sako, T. ve Takebayashi, Y., (2002). *Supercritical Fluids, Molecular Interactions, Physical Properties And New Applications*, Springer-Verlag, New York.
- [23] Pasquali, I. ve Bettini, R., (2008). "Are Pharmaceutics Really Going Supercritical?", *International Journal of Pharmaceutics*, 364: 176-187.

- [24] Ginty, P. J., Whitaker, M. J., Shakesheff, K. M. ve Howdle, S. M., (2005). "Drug Delivery Goes Supercritical", *Materialstoday*, 8: 42-48.
- [25] Cansell, F., Aymonier, C. ve Loppinet-Serani, A., (2003). "Review On Materials Science And Supercritical Fluids", *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7: 331-340.
- [26] Uzun, İ. N., (2005). Yüksek Basınçlarda CO₂-Metil Metakrilat İkili Sisteminin Faz Davranışı, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [27] Thiering, R., Dehghani, F. ve Foster, N. R., (2001). "Current Issues Relating to Anti-Solvent Micronisation Techniques and Their Extension to Industrial Scales", *Journal of Supercritical Fluids*, 21: 159-177.
- [28] Foster, N., Mammucari, R., Dehghani, F., Barrett, A., Bezanehtak, K., Coen, E., Combes, G., Meure, L., Ng, A., Regtop, H. L. ve Tandy, A., (2003). "Processing Pharmaceutical Compounds Using Dense Gas Technology", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 42: 6476-6493.
- [29] Kobelco-Kobe Steel Group, <http://www.kobelco.co.jp/eneka/p14/sfe06.htm>, 18 Temmuz 2011.
- [30] Dinçer, S., Acaralı, N. B., Uzun, İ. N. ve Deniz, S. (2007). "Özel Ayırma İşlemlerinde İkinci Bir Seçenek: Süperkritik Akışkan Süreçleri", *Sigma: Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi*, 25: 106-128.
- [31] Mishima, K., (2008). "Biodegradable Particle Formation for Drug and Gene Delivery Using Supercritical Fluid and Dense Gas", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60: 411-432.
- [32] Cooper, I. ve Holmes, A. B., (1999). "Synthesis of Molded Monolithic Porous Polymers Using Supercritical Carbon Dioxide as the Porogenic Solvent", *Advanced Materials*, 11: 1270-1274.
- [33] Potluri, V. K., Xu, J., Enick, R., Beckman, E. ve Hamilton, A. D., (2002). "Peracetylated Sugar Derivatives Show High Solubility in Liquid and Supercritical Carbon Dioxide", *Organic Letters*, 4: 2333-2335.
- [34] Park, H.-Y., Yan, Y.-D., Chia, S.-C., Hwang, D. H., Shanmugama, S., Lyood, W. S., Woob, J. S., Yong, C. S. ve Choi, H.-G., (2011). "Preparation and Evaluation of Cremophor-Free Paclitaxel Solid Dispersion by a Supercritical Antisolvent Process", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63: 491-499.
- [35] Al-Marzouqi, A. H., Shehatta, I., Jobe, B. ve Dowaidar, A., (2006). "Phase Solubility and Inclusion Complex of Itraconazole with β -Cyclodextrin using Supercritical Carbon Dioxide", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95: 292-304.

- [36] Perrut, M., Separex-Supercritical Fluid Technology, <http://www.futurechemtech.com/data/SCF Applications and Economic Issues.pdf>, 15 Ocak 2011.
- [37] Marr, R. ve Gamse, T., (2000). "Use of Supercritical Fluids for Different Processes Including New Developments", Chemical Engineering and Processing, 39: 19-28.
- [38] Harjo, B., Ng K. M. ve Wibowo, C., (2005). "Synthesis of Supercritical Crystallization Processes", Industrial & Engineering Chemistry Research, 44: 8248-8259.
- [39] Brady, J. E., Dürig, T. ve Shang, S. S., (2009). "Polymer Properties and Characterization", Derleyen: Guillory, J. K., (2009). Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice, Elsevier Inc. (elektronik kitap).
- [40] Saleh, K. ve Guigon, P., (2007). "Coating and Encapsulation Processes in Powder Technology", Derleyen: Salman, A. D., Hounslow M. J. ve Seville, J. P. K., (2007). Granulation, Elsevier Inc. (elektronik kitap).
- [41] Chow, K., Tong, H. H. Y., Lum, S. ve Chow, A. H. L., (2008). "Engineering of Pharmaceutical Materials: An Industrial Perspective", Journal of Pharmaceutical Sciences, 97: 2855-2877.
- [42] Roy, P. ve Shahiwala, A., (2009). "Multiparticulate Formulation Approach to Pulsatile Drug Delivery: Current Perspectives", Journal of Controlled Release, 134: 74-80.
- [43] Goddeeris, C., Willems, T. ve Van den Mooter, G., (2008). "Formulation of Fast Disintegrating Tablets of Ternary Solid Dispersions Consisting of TPGS 1000 and HPMC 2910 or PVPVA 64 to Improve the Dissolution of the Anti-HIV Drug UC 781", European Journal of Pharmaceutical Sciences, 34: 293-302.
- [44] Miller, D. A., McConciville, J. T., Yang W., Williams III, R. O. ve McGinity, W., (2007). "Hot-Melt Extrusion for Enhanced Delivery of Drug Particles", Journal of Pharmaceutical Sciences, 96: 361-376.
- [45] Janssens, S., Roberts, C., Smith, E. F. ve Van den Mooter, G., (2008). "Physical Stability of Ternary Solid Dispersions of Itraconazole in Polyethyleneglycol 6000 / Hydroxypropylmethylcellulose 2910 E5 Blends", International Journal of Pharmaceutics, 355: 100-107.
- [46] Won, D.-H., Kim, M.-S., Lee, S., Park, J.-S. ve Hwang, S.-J., (2005). "Improved Physicochemical Characteristics of Felodipine Solid Dispersion Particles by Supercritical Anti-Solvent Precipitation Process", International Journal of Pharmaceutics, 301: 199-208.

- [47] Huang, J., Wigent, R. J., Bentzley, C. M. ve Schwartz, J. B., (2006). "Nifedipine Solid Dispersion in Microparticles of Ammonio Methacrylate Copolymer and Ethylcellulose Binary Blend for Controlled Drug Delivery Effect of Drug Loading on Release Kinetics", *International Journal of Pharmaceutics* 319: 44-54.
- [48] Dong, W.Y., Maincent, P. ve Bodmeier, R., (2007). "In Vitro and in Vivo Evaluation of Carbamazepine-Loaded Enteric Microparticles", *International Journal of Pharmaceutics*, 331: 84-92.
- [49] Griffin, D. W., Mellichamp, D. A. ve Doherty, M. F., (2010). "Reducing the Mean Size of API Crystals by Continuous Manufacturing with Product Classification and Recycle", *Chemical Engineering Science*, 65: 5770-5780.
- [50] Pasquali, I., Bettini, R. ve Giordano, F., (2006). "Solid-State Chemistry and Particle Engineering with Supercritical Fluids in Pharmaceutics", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27: 299-310.
- [51] Kikic, I. ve Vecchione, F., (2003). "Supercritical Impregnation of Polymers", *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7: 399-405.
- [52] Tomasko, D. L., Li, H., Liu, D., Han, X., Wingert, M. J., Lee, L. J. ve Koelling, K. W., (2003). "A Review of CO₂ Applications in the Processing of Polymers", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 42: 6431-6456.
- [53] Knez, K. ve Weidner, E., (2003). "Particles Formation and Particle Design Using Supercritical Fluids", *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7: 353-361.
- [54] Perrut, M., Jung, J. ve Leboeuf, F., (2005). "Enhancement of Dissolution Rate of Poorly Soluble Active Ingredients by Supercritical Fluid Processes. Part II: Preparation of Composite Particles", *International Journal of Pharmaceutics*, 288: 11-16.
- [55] Byrappa, K., Ohara, S. ve Adschiri, T., (2008). "Nanoparticles Synthesis Using Supercritical Fluid Technology – Towards Biomedical Applications", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60: 299-327.
- [56] Okamoto, H. ve Danjo, K., (2008). "Application of Supercritical Fluid to Preparation of Powders of High-Molecular Weight Drugs for Inhalation", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60: 433-446.
- [57] US Patent 5874029, (1999). Subramaniam, B., Saim, S., Rajewski, R. A. ve Stella, V., "Methods for Particle Micronization and Nanonization by Recrystallization from Organic Solutions Sprayed into a Compressed Antisolvent", Lawrence, Kansas.

- [58] Duarte, A. R. C., Costa, M. S., Simplicio, A. L., Cardoso, M. M. ve Duarte, C. M. M., (2006). "Preparation of Controlled Release Microspheres Using Supercritical Fluid Technology for Delivery of Anti-Inflammatory Drugs", *International Journal of Pharmaceutics*, 308: 168-174.
- [59] Duarte, A. R. C., Gordillo, M. D., Cardoso, M. M., Simplicio, A. L. ve Duarte, C. M. M., (2006). "Preparation of Ethyl Cellulose/Methyl Cellulose Blends by Supercritical Antisolvent Precipitation", *International Journal of Pharmaceutics*, 311: 50-54.
- [60] Vasconcelos, T., Sarmiento, B. ve Costa, P., (2007). "Solid Dispersions as Strategy to Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluble Drugs", *Drug Discovery Today*, 12: 1068-1075.
- [61] Janssens, S. ve Van den Mooter, G., (2009). "Physical Chemistry of Solid Dispersions", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61: 1571-1586.
- [62] Martin del Valle, E. M., Galan, M. A., ve Carbonell R. G., (2009). "Drug Delivery Technologies: The Way Forward in the New Decade", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 48: 2475-2486.
- [63] Güney, Ö. ve Akgerman, A., (2002). "Synthesis of Controlled-Release Products in Supercritical Medium", *AIChE Journal*, 48: 856-866.
- [64] Kaş, S., (2002). "İlaç Taşıyıcı Partiküler Sistemler", Derleyen: Gürsoy, A. Z., (2002). *Kontrollü Salım Sistemleri*, Elma Bilgisayar Basım, İstanbul.
- [65] Reverchon, E., Volpe, M. C. ve Caputo, G., (2003). "Supercritical Fluid Processing of Polymers: Composite Particles and Porous Materials Elaboration", *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7: 391-397.
- [66] Bahrami, M. ve Ranjbarian, S., (2007). "Production of Micro- and Nano-Composite Particles by Supercritical Carbon Dioxide", *Journal of Supercritical Fluids*, 40: 263-283.
- [67] 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.
- [68] Cocero, M. J., Martin, A., Mattea, F. ve Varona, S., (2009). "Encapsulation and Co-Precipitation Processes with Supercritical Fluids: Fundamentals and Applications", *Journal of Supercritical Fluids*, 47: 546-555.
- [69] Alonzo, D. E., Gao, Y., Zhou, D., Mo, H., Zhang, G. G. Z. ve Taylor, L. S., (2011). "Dissolution and Precipitation Behavior of Amorphous Solid Dispersions", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100: 3316-3331.

- [70] Juppo, A. M., Boissier, C. ve Khoo, C., (2003). "Evaluation of solid dispersion particles prepared with SEDS", International Journal of Pharmaceutics, 250: 385-401.
- [71] Wang, Y., Wang, Y., Yang, J., Pfeffer, R., Dave, R. ve Michniak, B., (2006). "The Application of a Supercritical Antisolvent Process for Sustained Drug Delivery", Powder Technology, 164: 94-102.
- [72] Kawaguchi, H. (2000). "Functional Polymer Microspheres", Progress in Polymer Science, 25: 1171-1210.
- [73] Rao, J. P. ve Geckeler, K. E., (2011). "Polymer Nanoparticles: Preparation Techniques And Size-Control Parameters", Progress in Polymer Science, 36: 887-913.
- [74] Jain, K. K., (1998). "Strategies and Technologies for Drug Delivery Systems ", TiPS Meeting Report, 19: 155-157.
- [75] Garay, I., Pocheville, A. ve Madariaga, L., (2010). "Polymeric microparticles prepared by supercritical antisolvent precipitation", Powder Technology, 197: 211-217.
- [76] Ağabeyoğlu, İ., (2002). "Kontrollü Salımın Farmakokinetik Temelleri", Derleyen: Gürsoy, A. Z., (2002). Kontrollü Salım Sistemleri, Elma Bilgisayar Basım, İstanbul.
- [77] Perrut, M. ve Clavier, J.-Y., (2003). "Supercritical Fluid Formulation: Process Choice and Scaleup", Industrial & Engineering Chemistry Research, 42: 6375-6383.
- [78] Shariati, A. ve Peters, C.J., (2003). "Recent Developments In Particle Design Using Supercritical Fluids", Current Opinion in Solid State and Materials Science, 7: 371-383.
- [79] Reverchon, E., Adami, R., Cardea, S. ve Della Porta, G., (2009). "Supercritical Fluids Processing of Polymers for Pharmaceutical and Medical Applications", Journal of Supercritical Fluids, 47: 484-492.
- [80] Maderuelo, C., Zarzuelo, A. ve Lanao, J. M., (2011). "Critical Factors in the Release of Drugs from Sustained Release Hydrophilic Matrices", Journal of Controlled Release, 154: 2-19.
- [81] Medical Device and Diagnostic Industry,
<http://www.mddionline.com/article/polymers-controlled-drug-delivery>, 8 Şubat 2011.
- [82] Sun Pharma Advanced Research Company,
<http://www.sunpharma.in/images/wrap-matrix1.gif>, 12 Şubat 2011.

- [83] Gürsoy, A. Z., (2002). "Giriş", Derleyen: Gürsoy, A. Z., (2002). Kontrollü Salım Sistemleri, Elma Bilgisayar Basım, İstanbul.
- [84] Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç, B. ve Peppas, N. A., (1989). Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler, Tekno Grafik & Ada Ofset, İstanbul.
- [85] Pal, K., Paulson, A. T. ve Rousseau, D., (2009). "Biopolymers in Controlled-Release Delivery Systems", Derleyen: Kasapis, S., Norton, I. T. ve Ubbink, J. B., (2009). Modern Biopolymer Science, Elsevier Inc. (elektronik kitap).
- [86] Siepmann, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R. J. ve Bodmeier, R., (2008). "Polymer Blends for Controlled Release Coatings", Journal of Controlled Release, 125: 1-15.
- [87] Li h., Shen, X.-y., Gong, G.-l. ve Wang, D., (2008). "Compatibility Studies with Blends Based on Hydroxypropylcellulose and Polyacrylonitrile", Carbohydrate Polymers, 73: 191-200.
- [88] Van Vlierberghe, S., Dubruel, P. ve Schacht, E., (2011). "Biopolymer-Based Hydrogels as Scaffolds for Tissue Engineering Applications: A Review", Biomacromolecules, 12: 1387-1408.
- [89] Roman, M., (2010). "Model Cellulosic Surfaces: History and Recent Advances", ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC.
- [90] Kiran, E. ve Pöhler, H., (1998). "Alternative Solvents for Cellulose Derivatives: Miscibility and Density of Cellulosic Polymers in Carbon Dioxide + Acetone and Carbon Dioxide + Ethanol Binary Fluid Mixtures", Journal of Supercritical Fluids, 13: 135-147.
- [91] Rekhi, G. S. ve Jambhekar, S. S., (1995). "Ethylcellulose – A Polymer Review", Drug Development and Industrial Pharmacy, 21: 61-77.
- [92] Zaccaron, C. M., Oliveira, R. V. B., Guiotoku, M., Pires, A. T. N. ve Soldi, V., (2005). "Blends of Hydroxypropyl Methylcellulose and Poly(1-vinylpyrrolidone-co-vinyl acetate): Miscibility and Thermal Stability", Polymer Degradation and Stability, 90: 21-27.
- [93] Ludwig, A., (2005). "The Use of Mucoadhesive Polymers in Ocular Drug Delivery", Advanced Drug Delivery Reviews, 57: 1595-1639.
- [94] Guo, J.-H., Skinner, G. W., Harcum, W. W. ve Barnum, P. E., (1998). "Pharmaceutical Applications of Naturally Occurring Water-Soluble Polymers", Pharmaceutical Science & Technology Today, 1: 254-261.

- [95] Hardy, I. J., Windberg-Baarup, A., Neri, C., Byway, P. V., Booth, S. W. ve Fitzpatrick, S., (2007). "Modulation Of Drug Release Kinetics From Hydroxypropyl Methyl Cellulose Matrix Tablets Using Polyvinyl Pyrrolidone", *International Journal of Pharmaceutics*, 337: 246-253.
- [96] Cahyadia, C., Chana, L. W., Colombob, P. ve Henga, P. W. S., (2011). "The Butterfly Effect: A Physical Phenomenon of Hypromellose Matrices During Dissolution and the Factors Affecting its Occurrence", *International Journal of Pharmaceutics*, 406: 31-40.
- [97] Gong, K., Rehmanb, 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.
- [98] Reverchon, E., Lamberti, G. ve Antonacci, A., (2008). "Supercritical Fluid Assisted Production of HPMC Composite Microparticles", *Journal of Supercritical Fluids*, 46: 185-196.
- [99] Karavas, E., Georgarakis, E. ve Bikiaris, D., (2006). "Felodipine Nanodispersions as Active Core for Predictable Pulsatile Chronotherapeutics Using PVP/HPMC Blends as Coating Layer", *International Journal of Pharmaceutics*, 313: 189-197.
- [100] Rao, B. S. ve Murthy, K. V. R., (2002). "Studies on Rifampicin Release from Ethylcellulose Coated Nonpareil Beads", *International Journal of Pharmaceutics* 231: 97-106.
- [101] Ni, B., Liu, M. ve Lü, S., (2009). "Multifunctional Slow-Release Urea Fertilizer from Ethylcellulose and Superabsorbent Coated Formulations", *Chemical Engineering Journal*, 155: 892-898.
- [102] Li, X.-G., Kresse, I., Springer, J., Nissen, J. ve Yang, Y.-L., (2001). "Morphology and Gas Permselectivity of Blend Membranes of Polyvinylpyridine with Ethylcellulose", *Polymer*, 42: 6859-6869.
- [103] Karrou, Y., Neut, C., Wils, D., Siepmann, F., Deremaux, L., Flament, M.-P., Dubreuil, L., Desreumaux, P. ve Siepmann, J., (2009). "Novel Polymeric Film Coatings for Colon Targeting: Drug Release from Coated Pellets", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37: 427-433.
- [104] Li, D. ve McHugh, M. A., (2004). "Solubility Behavior of Ethyl Cellulose in Supercritical Fluid Solvents", *Journal of Supercritical Fluids*, 28: 225-231.
- [105] Mukherjee, B., Mahapatra, S., Gupta, R., Patra, B., Tiwari, A. ve Arora, P., (2005). "A Comparison between Povidone-Ethylcellulose and Povidone-Eudragit Transdermal Dexamethasone Matrix Patches Based on in Vitro Skin Permeation", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 59: 475-483.

- [106] Marsano, E., Costa, C. ve Bianchi, E., (2002). "Optically Anisotropic Polymer Blends: Hydroxypropylcellulose/Polyvinylpyrrolidone", *Polymer*, 43: 1021-1024.
- [107] Perez-Garrido, A., Helguera, A. M., Cordeiro, N. L. D. S. ve Escudero, A. G., (2009). "QSPR Modelling with the Topological Substructural Molecular Design Approach: β -Cyclodextrin Complexation", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98: 4557-4576.
- [108] Oommen, E., Shenoy, B. D., Udupa, N., Kamath, R. ve Devi, P. U., (1999). "Antitumour Efficacy of Cyclodextrin-Complexed and Niosomeencapsulated Plumbagin in Mice Bearing Melanoma B16F1", *Pharmacy and Pharmacology Communications*, 5: 281-285.
- [109] Hoenigman, S. M. ve Evans, C. E., (1997). "Spectroscopic Determination of Pressure-Induced Shifts in Inclusion Complexation Equilibria", *Analytical Chemistry*, 69: 2136-2142.
- [110] Singh, U. V., Aithal, K. S. ve Udupa, N., (1997). "Physicochemical and Biological Studies of Inclusion Complex of Methotrexate with β -Cyclodextrin", *Pharmaceutical Sciences*, 3: 573-577.
- [111] De Marco, I. ve Reverchon, E., (2008). "Supercritical Antisolvent Micronization of Cyclodextrins", *Powder Technology*, 183: 239-246.
- [112] Bilensoy, E., (2011). *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey.
- [113] Alvani, K., Qi, X. ve Tester, R. F., (2011). "Use of Carbohydrates, Including Dextrins, for Oral Delivery", *Starch/Stärke*, 63: 424-431.
- [114] Mascetti, J., Castano, S., Cavagnat, D. ve Desbat, B., (2008). "Organization of β -Cyclodextrin under Pure Cholesterol, DMPC, or DMPG and Mixed Cholesterol/Phospholipid Monolayers", *Langmuir*, 24: 9616-9622.
- [115] 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.
- [116] Lee, C.-H., Kim, S.-J., Youn, Y.-S., Widjojokusumo, E., Lee, Y.-H., Kim, J., Lee, Y.-W., ve Tjandrawinata, R. R., (2010). "Preparation of Bitter Taste Masked Cetirizine Dihydrochloride/ β -Cyclodextrin Inclusion Complex by Supercritical Antisolvent (SAS) Process", *Journal of Supercritical Fluids*, 55: 348-357.

- [117] Lee, S.-Y., Jung, I.-I., Kim, J.-K., Lim, G.-B. ve Ryu, J.-H., (2008). "Preparation of Itraconazole/HP- β -CD Inclusion Complexes Using Supercritical Aerosol Solvent Extraction System and Their Dissolution Characteristics", *Journal of Supercritical Fluids*, 44: 400-408.
- [118] Uyar, T. ve Besenbacher, F. (2009). "Electrospinning of Cyclodextrin Functionalized Polyethylene Oxide (PEO) Nanofibers", *European Polymer Journal*, 45: 1032–1037.
- [119] Galia, A., Navarre, E. C., Scialdone, O., Ferreira, M., Filardo, G., Tilloy, S. ve Monflier, E., (2007). "Complexation of Phosphine Ligands with Peracetylated β -Cyclodextrin in Supercritical Carbon Dioxide: Spectroscopic Determination of Equilibrium Constants", *Journal of Physical Chemistry*, 111: 2573-2578.
- [120] Bounaceur, A., Rodier, E. ve Fages, J., (2007). "Maturation of a Ketoprofen/ β -Cyclodextrin Mixture with Supercritical Carbon Dioxide", *Journal of Supercritical Fluids*, 41: 429-439.
- [121] Aithal, K. S. ve Udupa, N., (1996). "Physicochemical Study of Ciprofloxacin with β -Cyclodextrin", *Pharmaceutical Sciences*, 2: 451-455.
- [122] Jun, S. W., Kim, M.-S., Kim, J.-S., Park, H. J., Lee, S., Woo, J.-S. ve Hwang, S.-J., (2007). "Preparation and Characterization of Simvastatin/Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complex Using Supercritical Antisolvent (SAS) Process", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66: 413-421.
- [123] Nava-Ortíz, C. A. B., Alvarez-Lorenzo, C., Bucio, E., Concheiro, A. ve Burillo, G., (2009). "Cyclodextrin-Functionalized Polyethylene and Polypropylene as Biocompatible Materials for Diclofenac Delivery", *International Journal of Pharmaceutics*, 382: 183-191.
- [124] Bandi, N., Wei, W., Roberts, C. B., Kotra, L. P., ve Kompella, U. B., (2004). "Preparation of Budesonide- and Indomethacin-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (HPBCD) Complexes Using a Single-Step, Organic-Solvent-Free Supercritical Fluid Process", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23: 159-168.
- [125] Sauceau, M., Rodier, E. ve Fages, J. (2008). "Preparation of Inclusion Complex of Piroxicam with Cyclodextrin by Using Supercritical Carbon Dioxide", *Journal of Supercritical Fluids*, 47: 326-332.
- [126] Guha, R., Vinjamur, M. ve Mukhopadhyay, M., (2011). "Demonstration of Mechanisms for Coprecipitation and Encapsulation by Supercritical Antisolvent Process", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 50: 1079-1088.
- [127] Gouin, S., (2004). "Microencapsulation: Industrial Appraisal of Existing Technologies and Trends", *Trends in Food Science & Technology*, 15: 330-347.

- [128] Reis, C. P., Neufeld, R. J., Ribeiro, A. J. ve Veiga, F., (2006). "Nanoencapsulation I. Methods for Preparation of Drug-Loaded Polymeric Nanoparticles", *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2: 8-21.
- [129] Oliveira, M. B. ve Mano, J. F., (2011). "Polymer-Based Microparticles in Tissue Engineering and Regenerative Medicine", *Biotechnology Progress*, 27: 897-912.
- [130] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Micro-encapsulation>, 22 Temmuz 2011.
- [131] Hakuta, Y., Hayashi, H. ve Arai, K., (2003). "Fine Particle Formation Using Supercritical Fluids", *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7: 341-351.
- [132] Reverchon, E. ve Della Porta, G., (2003). "Particle design using supercritical fluids", *Chemical Engineering Technology*, 26: 840-845.
- [133] Woods, H. M., Silva, M. M. C. G., Nouvel, C., Shakesheff, K. M. ve Howdle, S. M., (2004). "Materials Processing in Supercritical Carbon Dioxide: Surfactants, Polymers and Biomaterials", *Journal of Material Chemistry*, 14: 1663-1678.
- [134] Uzun, İ. N. , Baran Acaralı, N., Deniz, S., Dinçer, S. ve Sipahigil, O., (2008). "Süperkritik Akışkanların İlaç veya İlaç Yüklü Polimerik Mikro Taneciklerin Eldesinde Kullanımı", 22. Ulusal Kimya Kongresi (22. UKK), 6-10 Ekim 2008, Doğu Akdeniz Üniversitesi, Mağusa, Kıbrıs.
- [135] Subramaniam, B., Rajewski, R. A. ve Snavely, K., (1997). "Pharmaceutical Processing with Supercritical Carbon Dioxide", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86: 885-890..
- [136] Jung, J. ve Perrut, M., (2001). "Particle Design Using Supercritical Fluids: Literature and Patent Survey", *Journal of Supercritical Fluids*, 20: 179-219.
- [137] York, P., (2003). "Crystal Engineering and Particle Design for Drug Delivery", 30th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, 19-23 Temmuz 2003, Glasgow, UK.
- [138] Martin, A. ve Cocero, M. J., (2008). "Micronization Processes with Supercritical Fluids: Fundamentals and Mechanisms", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60: 339-350.
- [139] Mattea, F., Martin, A. ve Cocero, M. J., (2009). "Carotenoid Processing with Supercritical Fluids", *Journal of Food Engineering*, 93: 255-265.
- [140] Fages, J., Lochard, H., Letourneau, J.-J., Sauceau, M. ve Rodier, E., (2004). "Particle Generation for Pharmaceutical Applications Using Supercritical Fluid Technology", *Powder Technology*, 141: 219-226.

- [141] Boutin, O., Badens, E., Carretier, E. ve Charbit, G., (2004). "Co-precipitation of a Herbicide and Biodegradable Materials by the Supercritical Anti-Solvent Technique", *Journal of Supercritical Fluids*, 31: 89-99.
- [142] Alessi, P., Kikic, I., Angelo, C., Alessia, F. ve Mariorosa, M., (2003). "Polydimethylsiloxanes in Supercritical Solvent Impregnation (SSI) of Polymers", *Journal of Supercritical Fluids*, 27: 309-315.
- [143] Krukoniš, V. J., (1984). "Supercritical Fluid Nucleation of Difficult-to-Comminute Solids", Annual Meeting AIChE, Ekim 1984, San Francisco, CA.
- [144] Ghaderi, R., (2000). A Supercritical Fluids Extraction Process for Production of Drug Loaded Biodegradable Microparticles, Doktora Tezi, Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala.
- [145] Türk, M., (2009). "Manufacture of Submicron Drug Particles with Enhanced Dissolution Behaviour by Rapid Expansion Processes", *Journal of Supercritical Fluids*, 47: 537-545.
- [146] Yeo, S.-D. ve Kiran, E., (2005). "Formation of Polymer Particles with Supercritical Fluids: A Review", *Journal of Supercritical Fluids*, 34: 287-308.
- [147] US Patent 5360478, (1994). Krukoniš, V. J., Gallagher, P. M. ve Coffey, M. P., "Gas Anti-solvent Recrystallization Process", Lawrence, Massachusetts.
- [148] WO 95/01221, (1994). Hanna, M. ve York, P., "Method and Apparatus for the Formation of Particles", Kingsway, London.
- [149] Natu, M. V., Gil, M. H. ve De Sousa, H. C., (2008). "Supercritical Solvent Impregnation of Poly(ϵ -caprolactone)/Poly(oxyethylene-*b*-oxypropylene-*b*-oxyethylene) and Poly(ϵ -caprolactone)/Poly(ethylene-vinyl acetate) Blends for Controlled Release Applications", *Journal of Supercritical Fluids*, 47: 93-102.
- [150] Ventosa, N., Sala, S. ve Veciana, J., (2001). "Depressurization of an Expanded Liquid Organic Solution (DELOS): A New Procedure for Obtaining Submicron- or Micron-Sized Crystalline Particles", *Crystal Growth & Design*, 1: 299-303.
- [151] Sievers, R. E., Milewski, P. D., Sellers, S. P., Miles, B. A., Korte, B. J., Kusek, K. D., Clark, G. S., Mioskowski, B. ve Villa, J. A., (2000). "Supercritical and near-critical carbon dioxide assisted low-temperature bubble drying", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 39: 4831-4836.
- [152] Kluge, J., Fusaro, F., Casas, N., Mazzotti, M. ve Muhrer, G., (2009). "Production of PLGA Micro- and Nanocomposites by Supercritical Fluid Extraction of Emulsions: I. Encapsulation Of Lysozyme", *Journal of Supercritical Fluids*, 50: 327-335.

- [153] Verreck, G., Decorte, A., Heymans, K., Adriaensen, J., Liu, D., Tomasko, D. L., Arien, A., Peeters, J., Rombaut, P., Van den Mooter, G. ve Brewster, M. E., (2007). "The Effect of Supercritical CO₂ as a Reversible Plasticizer and Foaming Agent on the Hot Stage Extrusion of Itraconazole with EC 20 cps", *Journal of Supercritical Fluids*, 40: 153-162.
- [154] Weidner, E., (2009). "High Pressure Micronization for Food Applications", *Journal of Supercritical Fluids*, 47: 556-565.
- [155] Japan Patent, JP 3427655, (2004). Nojiri, N., Kubo, H. ve Imaki, T., "Methods for Producing Composite Particle", Japan.
- [156] Wang, T.-J., Tsutsumi, A., Hasegawa, H. ve Mineo, T., (2001). "Mechanism of Particle Coating Granulation with RESS Process in a Fluidized Bed", *Powder Technology*, 118: 229-235.
- [157] Kröber, H. ve Teipel, U., (2005). "Microencapsulation of Particles Using Supercritical Carbon Dioxide", *Chemical Engineering & Processing*, 44: 215-219.
- [158] Muhrer, G., Mazzotti, M. ve Müller, M., (2003). "Gas Antisolvent Recrystallization of an Organic Compound. Tailoring Product PSD and Scaling-up", *Journal of Supercritical Fluids*, 27: 195-203.
- [159] Müller, M., Meier, U., Kessler, A. ve Mazzotti, M., (2000). "Experimental Study of the Effect of Process Parameters in the Recrystallization of an Organic Compound Using Compressed Carbon Dioxide as Antisolvent", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 39: 2260-2268.
- [160] Reverchon, E., De Marco, I., Caputo, G. ve Della Porta, G., (2003). "Pilot Scale Micronization of Amoxicillin by Supercritical Antisolvent Precipitation", *Journal of Supercritical Fluids*, 26: 1-7.
- [161] Reverchon, E., Della Porta, G. ve Faliven, M. G., (2000). "Process Parameters and Morphology in Amoxicillin Micro and Submicro Particles Generation by Supercritical Antisolvent Precipitation", *Journal of Supercritical Fluids*, 17: 239-248.
- [162] Papet, S., Marciacq, F., Lochard, H., Sauceau, M., Jousset-Dubien, C. ve Freiss, B., (2003). "Supercritical CO₂ Antisolvent Process for Drugs Precipitation: From Lab-Scale to cGMP Compliant Pilot-scale", 6th International Symposium on Supercritical Fluids, 2003, Versailles, France.
- [163] Jung, J., Clavier J.-Y. ve Perrut, M., (2003). "Gram to Kilogram Scale-up of Supercritical Anti-solvent Process", 6th International Symposium on Supercritical Fluids, 2003, Versailles, France.

- [164] Jarmer, D. J., Lengsfeld, C. S. ve Randolph, T. W., (2006). "Scale-up Criteria for an Injector with a Confined Mixing Chamber During Precipitation with a Compressed-Fluid Antisolvent", *Journal of Supercritical Fluids*, 37: 242-253.
- [165] York, P., Hanna, M., Shekunov, B. Y. ve Humphreys, G. O., (1998). *Respiratory Drug Delivery VI*, Interpharm Press Inc., Hilton Head, South Carolina, USA.
- [166] Baldyga, J., Czarnocki, R., Shekunov, B. Y. ve Smith, K. B., (2010). "Particle Formation in Supercritical Fluids – Scale-up Problem", *Chemical Engineering Research and Design*, 88: 331-341.
- [167] Dehghani, F. ve Foster, N. R., (2003). "Dense Gas Anti-solvent Processes for Pharmaceutical Formulation", *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7: 363-369.
- [168] Gilbert, D. J., Palakodaty, S., Sloan, R. ve York, P., (2000). "Particle Engineering for Pharmaceutical Applications – A Process Scale-up", 5th International Symposium on Supercritical Fluids, 8-12 April 2000, Atlanta, GA.
- [169] Rantakyla, M., Aaltonen, O. ve Hurme, M., (2002). "Cost Study of a Supercritical Antisolvent (SAS) Particle Production Process", 4th International Symposium on High-Pressure Process Technology and Chemical Engineering, 22-25 September 2002, Venice, Italy.
- [170] Kerc, J., Srcic, S., Knez, Z. ve Sencar-Bozic, P., (1999). "Micronization of Drugs Using Supercritical Carbon Dioxide", *International Journal of Pharmaceutics*, 182: 33-39.
- [171] Weidner, E., Steiner, R. ve Knez, Z., (1996). "Powder Generation From Poly(ethylene glycol)s with Compressible Fluids", 3rd International Symposium on High-Pressure Chemical Engineering, Derleyen: von Rohr, P. R. Ve Trepp, C., (1996). *Process Technology Proceedings Series*, Elsevier, New York,
- [172] Hassan, A. S., Sapin, A., Lamprecht, A., Emond, E., El Ghazouani, F. ve Maincent, P., (2009). "Composite Microparticles with in Vivo Reduction of the Burst Release Effect", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73: 337-344.
- [173] Arifin, D. Y., Lee, L. Y. ve Wang, C.-H., (2006). "Mathematical Modeling and Simulation of Drug Release From Microspheres: Implications to Drug Delivery Systems", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58: 1274-1325.
- [174] Costa, P. Ve Lobo, J. M. S., (2001). "Modeling and Comparison of Dissolution Profiles", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13: 123-133.

- [175] Szepes, A., Makai, Z., Blumer, C., Mader, K., Kasa Jr., P. ve Szabo-Revesz, P., (2008). "Characterization and Drug Delivery Behaviour of Starch-Based Hydrogels Prepared via Isostatic Ultrahigh Pressure", *Carbohydrate Polymers*, 72: 571-578.
- [176] Karavas, E., Georgarakis, E., Sigalas, M. P., Avgoustakis, K. ve Bikiaris, D., (2007). "Investigation of the Release Mechanism of a Sparingly Water-Soluble Drug from Solid Dispersions in Hydrophilic Carriers Based on Physical State of Drug, Particle Size Distribution and Drug-Polymer Interactions", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66: 334-347.
- [177] Sankalia, J. M., Sankalia, M. G. ve Mashru, R. C., (2008). "Drug Release and Swelling Kinetics of Directly Compressed Glipizide Sustained-Release Matrices: Establishment of Level a IVIVC", *Journal of Controlled Release*, 129: 49-58.
- [178] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Prodrug>, 18 Ağustos 2011.
- [179] Jo, G.H., Yu, J.H., Yun, J.H., Hwang, S.-J. ve Woo, J.S., (2002). "Preparation of Amorphous Form of Cefuroxime Axetil Using Supercritical Fluid Processing", 29th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, 22-25 Temmuz 2002, Seoul, Korea.
- [180] Zajac, M., Jeliniska, A., Dobrowolski, L. ve Oszczapowicz, I. (2003). "Evaluation of Stability of Cefuroxime Axetil in Solid State", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 32: 1181-1187.
- [181] Can, N. Ö., Altioğka, G. ve Aboul-Enein, H. Y., (2006). "Determination of Cefuroxime Axetil in Tablets and Biological Fluids Using Liquid Chromatography and Flow Injection Analysis", *Analytica Chimica Acta*, 576: 246-252.
- [182] Zhang, J.-Y., Shen, Z.-G., Zhong, J., Hu, T.-T., Chen, J.-F., Ma, Z.-Q. ve Yun, J., (2006). "Preparation of Amorphous Cefuroxime Axetil Nanoparticles by Controlled Nanoprecipitation Method without Surfactants", *International Journal of Pharmaceutics*, 323: 153-160.
- [183] Dhumal, R. S., Biradar, S. V., Yamamura, S., Paradkar, A. R. ve York, P. (2008). "Preparation of Amorphous Cefuroxime Axetil Nanoparticles by Sonoprecipitation for Enhancement of Bioavailability", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70: 109-115.
- [184] Varshosaz, J., Hassanzadeh, F., Mahmoudzadeh, M. ve Sadeghi, A., (2009). "Preparation of Cefuroxime Axetil Nanoparticles by Rapid Expansion of Supercritical Fluid Technology", *Powder Technology*, 189: 97-102.
- [185] US Patent 6107290, (2000). Woo, J.-S. ve Chang, H.-C., "Non-crystalline Cefuroxime Axetil Solid Dispersant, Process for Preparing Same and Composition For Oral Administration Thereof", Kyungki-do, Republic of Korea.

- [186] Chemicals, <http://chemicaland21.com/lifescience/phar/CEFUROXIME%20AXETIL.htm>, 18 Ağustos 2011.
- [187] European Pharmacopoeia, (2002), 4th Edition, Crown Copyright, Council of Europe, Strasbourg, Cedex-France.
- [188] Ren, G., Wang, J. ve Li, G. (2005). "Solubility of Paroxetine Hydrochloride Hemihydrate in (Water + Acetone)", Journal of Chemical Thermodynamics, 37: 860-865.
- [189] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Paroxetine>, 19 Ağustos 2011.
- [190] US Patent 6436956 B1, (2002). Keshava Murthy, K. S., Rey, A. ve Weeratunga, G., "Useful Form of Anhydrous Paroxetine Hydrochloride", Brantford, CA.
- [191] The Internet Drug Index, <http://www.rxlist.com/paxil-drug.htm>, 19 Ağustos 2011.
- [192] Evonik Industries – Specialty Chemicals
http://www.solimide.eu/en/pharmapolymers/eudragit/quality/spezifikationen_neu.Par.0001.TRow.0010.TCell.0002.File.tmp/7.1.07_INFO7.7e_RL_RSPO_RL_RS100_200409.pdf, 21 Ağustos 2011.
- [193] Evonik Industries – Specialty Chemicals
<http://eudragit.evonik.com/sites/dc/Downloadcenter/Evonik/Product/EUDRAGIT/specification-eudragit-rl-100-,eudragit-rl-po-,eudragit-rs-100-and-eudragit-rs-po.pdf>, 21 Ağustos 2011.
- [194] Evonik Industries – Specialty Chemicals
<http://eudragit.evonik.com/sites/dc/Downloadcenter/Evonik/Product/EUDRAGIT/EUDRAGIT%C2%AE%20Products.pdf>, 21 Ağustos 2011.
- [195] Basu, S. K. ve Adhiyaman, R., (2008). "Preparation and Characterization of Nitrendipine Loaded Eudragit RL 100 Microspheres Prepared by an Emulsion-Solvent Evaporation Method", Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 7: 1033-1041.
- [196] Evonik Industries – Specialty Chemicals
<http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/sustained-release-formulations/rl-po/Pages/default.aspx>, 21 Ağustos 2011.
- [197] Evonik Industries – Specialty Chemicals
<http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/sustained-release-formulations/rs-po/Pages/default.aspx>, 21 Ağustos 2011.

- [198] Özgüney (Sarigüllü), I., Özcan, I., Ertan, G. ve Güneri, T. (2007). "The Preparation and Evaluation of Sustained Release Suppositories Containing Ketoprofen and Eudragit RL 100 by Using Factorial Design", *Pharmaceutical Development and Technology*, 12: 97-107.
- [199] Azarmi, S., Ghaffari, F., Löbenberg, R., ve Nokhodchi, A., (2005). "Mechanistic Evaluation of the Effect of Thermal-Treating on Eudragit RS Matrices", *Il Farmaco*, 60: 925-930.
- [200] Abbaspour, M. R., Sadeghi, F. ve Afrasiabi Garekani, H., (2007). "Thermal Treating as a Tool to Produce Plastic Pellets Based on Eudragit RS PO and RL PO Aimed for Tableting", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67: 260-267.
- [201] Van den Mooter, G., Augustijns, P., Bleton, N. ve Kinget, R., (1998). "Physico-Chemical Characterization of Solid Dispersions of Temazepam with Polyethylene Glycol 6000 and PVP K30", *International Journal of Pharmaceutics*, 164: 67-80.
- [202] Sethia, S. ve Squillante, E., (2004). "Solid Dispersion of Carbamazepine in PVP K30 by Conventional Solvent Evaporation and Supercritical Methods", *International Journal of Pharmaceutics*, 272: 1-10.
- [203] Meure, L. A., Warwick, B., Dehghani, F., Regtop, H. L. ve Foster, N. R., (2004). "Increasing Copper Indomethacin Solubility by Coprecipitation with Poly(vinylpyrrolidone) Using the Aerosol Solvent Extraction System", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 43: 1103-1112.
- [204] Gokhale, A., Khusid, B., Dave, R. N. ve Pfeffer, R., (2007). "Effect of Solvent Strength and Operating Pressure on the Formation of Submicrometer Polymer Particles in Supercritical Microjets", *Journal of Supercritical Fluids*, 43: 341-356.
- [205] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Polyvinylpyrrolidone>, 21 Ağustos 2011.
- [206] BASF-The Chemical Company, <http://www.pharma-ingredients.basf.com/Documents/ENP/Review%20Articles/DDT-June-2008.pdf>, 21 Ağustos 2011.
- [207] V. Bühler, (2003). *Kollidon Polyvinylpyrrolidone for Pharmaceutical Industry*, 8th edition, BASF, Ludwigshafen.
- [208] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Hypromellose>, 22 Ağustos 2011.
- [209] Dow Chemical Corporate, http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_0556/0901b803805569ec.pdf?filepath=/198-00755.pdf&fromPage=GetDoc, 22 Ağustos 2011.

- [210] European Pharmacopoeia 5.0,
http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP5.0/16_monographs/monographs_d-k/Hypromellose.pdf, 22 Ağustos 2011.
- [211] Wikipedia, http://en.wikipedia.org/wiki/Hydroxypropyl_cellulose, 22 Ağustos 2011.
- [212] ScienceLab: Chemicals & Laboratory Equipment,
<http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9923618>, 22 Ağustos 2011.
- [213] Uzun, İ. N., Alessi, P., Kikic, I., De Zordi, N., Moneghini, M., Solinas, D., Dinçer, S. ve Sipahigil, O., (2010). "Effect of the Process Mode on the Properties of the Drug-Polymer Composite Particles Prepared by SAS Process", 12th European Meeting on Supercritical Fluids, 9-12 Mayıs 2010, Graz, Avusturya.
- [214] A Program For In-Vitro, In-Vivo Dissolution Kinetics, Ege, M. A., Karasulu, Y., Karasulu, E. ve Ertan, G., (2000). Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Bölümü.
- [215] Gimeno, M., Ventosa, N., Sala, S., ve Veciana, J., (2006). "Use of 1,1,1,2-Tetrafluoroethane (R-134a)-Expanded Liquids as Solvent Media for Ecoefficient Particle Design with the DELOS Crystallization Process", *Crystal Growth & Design*, 6: 23-25.
- [216] Ventosa, N., Sala, S., ve Veciana, J., (2003). "DELOS Process: A Crystallization Technique Using Compressed Fluids 1. Comparison to the GAS Crystallization Method", *Journal of Supercritical Fluids*, 26: 33-45.
- [217] Wang, Y., Dave, R. N., ve Pfeffer, R., (2004). "Polymer Coating/Encapsulation of Nanoparticles Using a Supercritical Anti-Solvent Process", *Journal of Supercritical Fluids*, 28: 85-99.
- [218] Duarte, A. R. C., Roy, C., Vega-Gonzalez, A., Duarte, C. M. M. ve Subra-Paternault, P., (2007). "Preparation of Acetazolamide Composite Microparticles by Supercritical Anti-Solvent Techniques", *International Journal of Pharmaceutics*, 332: 132-139.
- [219] Reverchon, E. ve Della Porta, G., (2001). "Supercritical Fluids-Assisted Micronization Techniques. Low-Impact Routes For Particle Production", *Pure and Applied Chemistry*, 73: 1293-1297.
- [220] Reverchon, E. ve De Marco, I., (2006). "Supercritical Antisolvent Precipitation of Cephalosporins", *Powder Technology*, 164: 139-146.
- [221] Bodmeier, R., Wang, H., Dixon, D. J., Mawson, S. ve Johnston, K. P., (1995). "Polymeric Microspheres Prepared by Spraying into Compressed Carbon Dioxide", *Pharmaceutical Research*, 12: 1211-1217.

- [222] Mawson, S. Kanakia, S. ve Johnston, K. P., (1997). "Coaxial Nozzle for Control of Particle Morphology in Precipitation with a Compressed Fluid Antisolvent", *Journal of Applied Polymer Science*, 64: 2105-2118.
- [223] Reverchon, E., Della Porta, G., De Rosa, I., Subra, P. ve Letourneur, D., (2000). "Supercritical Antisolvent Micronization of Some Biopolymers", *Journal of Supercritical Fluids*, 18: 239-245.
- [224] Caliceti, P., Salmaso, S., Elvassore, N. ve Bertucco, A., (2004). "Effective Protein Release from PEG/PLA Nano-Particles Produced by Compressed Gas Anti-Solvent Precipitation Techniques", *Journal of Controlled Release*, 94: 195-205.
- [225] Roy, C., Vega-Gonzalez, A. ve Subra-Paternault, P., (2007). "Theophylline Formulation by Supercritical Antisolvents", *International Journal of Pharmaceutics*, 343: 79-89.
- [226] Lengsfeld, C. S., Delplanque, J. P., Barocas, V. H. ve Randolph, T. W., (2000). "Mechanism Governing Microparticle Morphology During Precipitation by a Compressed Antisolvent: Atomization vs Nucleation and Growth", *Journal of Physical Chemistry*, 104: 2725-2735.
- [227] Taki, S., Badens, E. ve Charbit, G., (2001). "Controlled Release System Formed by Supercritical Anti-Solvent Coprecipitation of a Herbicide and a Biodegradable Polymer", *Journal of Supercritical Fluids*, 21: 61-70.
- [228] Reverchon, E., De Marco, I., Adami, R. ve Caputo, G., (2008). "Expanded Micro-Particles by Supercritical Antisolvent Precipitation: Interpretation of Results", *Journal of Supercritical Fluids*, 44: 98-108.
- [229] Ohgaki, K. ve Katayama, T., (1976). "Isothermal Vapor-Liquid Equilibrium Data for Binary Systems Containing Carbon Dioxide at High Pressures: Methanol-Carbon Dioxide, N-hexane-Carbon Dioxide, and Benzene-Carbon Dioxide Systems", *Journal of Chemical & Engineering Data*, 21: 53-55.
- [230] Suzuki, K., Sue, H., Itou, M., Smith, R. L., Inomata, H., Arai, K. ve Saito, S., (1990). "Isothermal Vapor-Liquid Equilibrium Data for Binary Systems at High Pressures: Carbon Dioxide-Methanol, Carbon Dioxide-Ethanol, Carbon Dioxide-1-Propanol, Methane-Ethanol, Methane-1-Propanol, Ethane-Ethanol, and Ethane-1-Propanol Systems", *Journal of Chemical & Engineering Data*, 35: 63-66.
- [231] Yoon, J.-H., Lee, H.-S. ve Lee, H., (1993). "High-Pressure Vapor-Liquid Equilibria for Carbon Dioxide+Methanol, Carbon Dioxide+Ethanol, and Carbon Dioxide +Methanol+Ethanol", *Journal of Chemical & Engineering Data*, 38: 53-55.

- [232] Joung, S. N., Yoo, C. W., Shin, H. Y., Kim, S. Y., Yoo, K.-P., Lee, C. S. ve Huh, W. S., (2001). "Measurements and Correlation of High-Pressure VLE of Binary CO₂-Alcohol Systems (Methanol, Ethanol, 2-Methoxyethanol and 2-Ethoxyethanol)", *Fluid Phase Equilibria*, 185: 219-230.
- [233] Bezanehtak, K., Combes, G. B., Dehghani, F., Foster, N. R. ve Tomasko, D. L., (2002). "Vapor-Liquid Equilibrium for Binary Systems of Carbon Dioxide +Methanol, Hydrogen+Methanol, and Hydrogen+Carbon Dioxide at High Pressures", *Journal of Chemical & Engineering Data*, 47: 161-168.
- [234] Bleich, J., Muller, B. W. ve Wasmus, W., (1993). "Aerosol Solvent Extraction System-A Newmicroparticle Production Technique", *International Journal of Pharmaceutics*, 97: 111-117.
- [235] Dixon, D. J., Johnston, K. P. ve Bodmeier, R. A., (1993). "Polymeric Materials Formed by Precipitation with a Compressed Fluid Antisolvent", *AIChE Journal*, 39: 127-139.
- [236] Randolph, T. W., Randolph, A. D., Mebes, M. ve Yeung, S., (1993). "Sub-Micrometer-Sized Biodegradable Particles of Poly(L-lactic Acid) via the Gas Antisolvent Spray Precipitation Process", *Biotechnology Progress*, 9: 429-435.
- [237] Bleich, J., Kleinebudde, P. ve Muller, B. W., (1994). "Influence of Gas Density and Pressure on Micro Particles Produced with the ASES Process", *International Journal of Pharmaceutics*, 106: 77-84.
- [238] Schmitt, W. J., Salada, M. C., Shook, G. G., Speaker ve S. M., (1995). "Finely-Divided Powders by Carrier Solution Injection into a Near or Supercritical Fluid", *AIChE Journal*, 41: 2476-2486.
- [239] Bleich, J. ve Muller, B. W., (1996). "Production of Drug Loaded Micro Particles by the Use of Supercritical Gases with the Aerosol Solvent Extraction System (ASES) Process", *Journal of Microencapsulation*, 13: 131-139.
- [240] Thies, J. ve Muller, B. W., (1998). "Size Controlled Production of Biodegradable Microparticles with Supercritical Gases", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 45: 67-74.
- [241] Rantakyla, M., Jantti, M., Aaltonen, O. ve Hurme, M., (2002). "The Effect of Initial Drop Size in the Supercritical Antisolvent Precipitation (SAS) Technique", *Journal of Supercritical Fluids*, 24: 251-263.
- [242] Park, Y., Curtis, C. W. ve Roberts, C. B., (2002). "Formation of Nylon Particles and Fibers Using Precipitation with a Compressed Antisolvent", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 41: 1504-1510.

- [243] Sze Tu, L., Dehghani, F. ve Foster, N. R., (2002). "Micronisation and Microencapsulation of Pharmaceuticals Using a Carbon Dioxide Antisolvent", Powder Technology, 126: 134-149.
- [244] Lee, S., Nam, K., Kim, M. S., Jun, S. W., Park, J.-S., Woo, J. S. ve Hwang, S.-J., (2005). "Preparation and Characterization of Solid Dispersions of Itraconazole by Using Aerosol Solvent Extraction System for Improvement in Drug Solubility and Bioavailability", Archives of Pharmacal Research, 28: 866-874.
- [245] Vogt, M., Kunath, K. ve Dressman, J. B., (2008). "Dissolution Improvement of Four Poorly Water Soluble Drugs by Cogrounding with Commonly Used Excipients", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 68: 330-337.
- [246] Franco, M., Trapani, G., Latrofa, A., Tullio, C., Provenzano, M. R., Serra, M., Muggironi, M., Biggio, G. ve Liso, G., (2001). "Dissolution Properties and Anticonvulsant Activity of Phenytoin-Polyethylene Glycol 6000 and – Polyvinylpyrrolidone K-30 Solid Dispersions", International Journal of Pharmaceutics, 225: 63-73.
- [247] Paradkar, A., Ambike, A. A., Jadhav, B. K. ve Mahadik, K. R., (2004). "Characterization of Curcumin–PVP Solid Dispersion Obtained by Spray Drying", International Journal of Pharmaceutics, 271: 281-286.
- [248] Wu, K., Li, J., Wang, W. ve Winstead, D. A., (2009). "Formation, Characterization of Solid Dispersions of Piroxicam and Polyvinylpyrrolidone Using Spray Drying and Precipitation with Compressed Antisolvent", Journal of Pharmaceutical Sciences, 98: 2422-2431.
- [249] Verreck, G., Decorte, A., Li, H., Tomasko, D., Arien, A., Peeters, J., Rombaut, P., Van den Mooter, G. ve Brewster, M. E., (2006). "The Effect of Pressurized Carbon Dioxide as a Plasticizer and Foaming Agent on the Hot Melt Extrusion Process and Extrudate Properties of Pharmaceutical Polymers", Journal of Supercritical Fluids, 38: 383-391.
- [250] Kikic, I., Vecchione, F., Alessi, P., Cortesi, A. ve Eva, F., (2003). "Polymer Plasticization Using Supercritical Carbon Dioxide: Experiment and Modeling", Industrial & Engineering Chemistry Research, 42: 3022-3029.
- [251] Condo, P. D. ve Johnston, K. P., (1992). "Retrograde Vitrification of Polymers with Compressed Fluid Diluents: Experimental Confirmation", Macromolecules, 25: 6730-6732.
- [252] Condo, P. D., Sanchez, I. C., Panayiotou, C. ve Johnston, K. P., (1992). "Glass Transition Behavior Including Retrograde Vitrification of Polymers with Compressed Fluid Diluents", Macromolecules, 25: 6119-6127.

- [253] Lin, Y.-C. ve Jang, S.-M., (2008). "Formation of Micro-Size Drug Particles with Supercritical Fluids", *Abstracts / Journal of Biotechnology*, 136: 144-146.
- [254] Reverchon, E. ve Adami, R., (2006). "Nanomaterials and Supercritical Fluids", *Journal of Supercritical Fluids*, 37: 1-22.
- [255] Fusaro, F., Kluge, J., Mazzotti, M. ve Muhrer, G., (2009). "Compressed CO₂ Antisolvent Precipitation of Lysozyme", *Journal of Supercritical Fluids*, 49: 79-92.
- [256] Lin, C., Ka Ming Ng, Bay, C. W., Kong, H. ve Wibowo, C., (2007). "Producing Nanoparticles Using Precipitation with Compressed Antisolvent", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 46: 3580-3589.
- [257] Reverchon, E. ve De Marco, I., (2011). "Mechanisms Controlling Supercritical Antisolvent Precipitate Morphology", *Chemical Engineering Journal*, 169: 358-370.
- [258] Imsanguan, P., Yanothai, T., Pongamphai, S., Douglas, S., Teppaitoon, W. ve Douglas, P. L., (2011). "Precipitation of Pharmaceuticals Using a Supercritical Anti-Solvent (SAS) Dechnique: A Preliminary Study", *The Canadian Journal Of Chemical Engineering*, 89: 529-535.
- [259] Chong, G. H., Yunus, R., Choong, T. S. Y., Abdullah, N. ve Spotar, S. Y., (2011). "Simple Guidelines for a Self-Built Laboratory-Scale Supercritical Anti-solvent System", *Journal of Supercritical Fluids*, Baskıda.
- [260] Kim, J.-K., Kim, M.-S., Park, H. J., Jin, S.-J., Lee, S. ve Hwang, S.-J., (2008). "Physicochemical Properties and Oral Bioavailability of Amorphous Atorvastatin Hemi-Calcium Using Spray-Drying and SAS Process", *International Journal of Pharmaceutics*, 359: 211-219.
- [261] Bettini, R., Menabeni, R., Tozzi, R., Pranzo, M. B., Pasquali, I., Chierotti, M. R., Gobetto, R. ve Pellegrino, L., (2010). "Didanosine Polymorphism in a Supercritical Antisolvent Process", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99: 1855-1870.
- [262] Tien, Y.-C., Su, C.-S., Lien, L.-H. ve Chena, Y.-P., (2010). "Recrystallization of Erlotinib Hydrochloride and Fulvestrant Using Supercritical Antisolvent Process", *Journal of Supercritical Fluids*, 55: 292-299.
- [263] Su, C.-S., Lo, W.-S. ve Lien, L.-H., (2011). "Micronization of Fluticasone Propionate Using Supercritical Antisolvent Process", *Chemical Engineering Technology*, 34: 535-541.

- [264] Martin, A., Scholle, K., Mattea, F., Meterc, D., ve Cocero, M. J., (2009). "Production of Polymorphs of Ibuprofen Sodium by Supercritical Antisolvent (SAS) Precipitation", *Crystal Growth & Design*, 5: 2504-2511.
- [265] Varughese, P., Li, J., Wang, W. ve Winstead, D., (2010). "Supercritical Antisolvent Processing Of γ -Indomethacin: Effects of Solvent, Concentration, Pressure and Temperature on SAS Processed Indomethacin", *Powder Technology*, 201: 64-69.
- [266] Sanganwar, G. P. ve Gupta, R. B., (2008). "Enhancement of Shelf Life and Handling Properties of Drug Nanoparticles: Nanoscale Mixing of Itraconazole with Silica", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 47: 4717-4725.
- [267] Zhao, X., Zu, Y., Li, Q., Wang, M., Zu, B., Zhang, X., Jiang, R. ve Zu, C., (2010). "Preparation and Characterization of Camptothecin Powder Micronized by a Supercritical Antisolvent (SAS) Process", *Journal of Supercritical Fluids*, 51: 412-419.
- [268] Su, C.-S., Tang, M. ve Chen, Y.-P., (2009). "Recrystallization of Pharmaceuticals Using the Batch Supercritical Anti-solvent Process", *Chemical Engineering and Processing*, 48: 92-100.
- [269] Torino, E., De Marco, I. Ve Reverchon, E., (2011). "Organic Nanoparticles Recovery in Supercritical Antisolvent Precipitation", *Journal of Supercritical Fluids*, 55: 300-306.
- [270] Martin, A., Gutierrez, L., Mattea, F. ve Cocero, M. J., (2007). "Precipitation of Mandelic Acid with a Supercritical Antisolvent Process: Experimental and Theoretical Analysis, Optimization, and Scaleup", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 46: 1552-1562.
- [271] Tavares Cardoso, M. A., Monteiro, G. A., Cardoso, J.P., Prazeres, T. J. V., Figueiredo, J. M. F., Martinho, J. M. G., Cabral, J. M. S. ve Palavra, A. M. F., (2008). "Supercritical Antisolvent Micronization of Minocycline Hydrochloride", *Journal of Supercritical Fluids*, 44: 238-244.
- [272] De Zordi, N., Kikic, I., Moneghini, M. ve Solinas, D., (2010). "Piroxicam Solid State Studies After Processing with SAS Technique", *Journal of Supercritical Fluids*, 55: 340-347.
- [273] Park, J., Park, H. J., Cho, W., Cha, K.-H., Kang, Y.-S. ve Hwang, S.-J., (2010). "Preparation and Pharmaceutical Characterization of Amorphous Cefdinir Using Spray-Drying and SAS-Process", *International Journal of Pharmaceutics*, 396: 239-245.
- [274] Chang, S.-C., Lee, M.-J. ve Lin, H., (2008). "Preparation of Nano- and Micrometric Ceftazidime Particles with Supercritical Anti-Solvent Technique", *Journal of Physical Chemistry C*, 112: 14835-14842.

- [275] Kim, M.-S., Lee, S., Park, J.-S., Woo, J.-S. ve Hwang, S.-J., (2007). "Micronization of Cilostazol Using Supercritical Antisolvent (SAS) Process: Effect of Process Parameters", *Powder Technology*, 177: 64-70.
- [276] Chen, Y.-M., Tang, M. ve Chen, Y.-P., (2010). "Recrystallization and Micronization of Sulfathiazole by Applying the Supercritical Antisolvent Technology", *Chemical Engineering Journal*, 165: 358-364.
- [277] Roy, C., Vrel, D., Vega-González, A., Jestin, P., Laugier, S. ve Subra-Paternault, P., (2011). "Effect of CO₂-Antisolvent Techniques on Size Distribution and Crystal Lattice of Theophylline", *Journal of Supercritical Fluids*, 57: 267-277.
- [278] Chu, J., Li, G., Row, K. H., Kima, H. ve Lee, Y.-W., (2009). "Preparation of Cefpodoxime Proxetil Fine Particles Using Supercritical Fluids", *International Journal of Pharmaceutics*, 369: 85-91.
- [279] Yu, W., Xia, F., Jin, H., Lin, C., Zhao, Y., Jiang, S. ve He, L., (2008). "Production of Submicroparticles of β -Sitosterol Using an Aerosol Solvent Extraction System", *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 16: 956-960.
- [280] Youn, Y.-S., Oh, J. H., Ahn, K. H., Kim, M., Kim, J. ve Lee Y.-W., (2011). "Dissolution Rate Improvement of Valsartan by Low Temperature Recrystallization in Compressed CO₂: Prevention of Excessive Agglomeration", *Journal of Supercritical Fluids*, 59: 117-123.
- [281] Lin, I.-H., Liang, P.-F. ve Tan, C.-S., (2010). "Precipitation of Submicrometer-Sized Poly(methylmethacrylate) Particles with a Compressed Fluid Antisolvent", *Journal of Applied Polymer Science*, 117: 1197-1207.
- [282] Wu, K. ve Li, J., (2008). "Precipitation of a Biodegradable Polymer Using Compressed Carbon Dioxide as Antisolvent", *Journal of Supercritical Fluids*, 46: 211-216.
- [283] Lin, I.-H., Liang, P.-F. ve Tan, C.-S., (2010). "Preparation of Polystyrene / Poly(methyl methacrylate) Blends by Compressed Fluid Antisolvent Technique", *Journal of Supercritical Fluids*, 51: 384-398.
- [284] De Marco, I. ve Reverchon, E., (2011). "Nanostructured Cellulose Acetate Filaments Produced By Supercritical Antisolvent Precipitation", *Journal of Supercritical Fluids*, 55: 1095-1103.
- [285] Park, S. J., Choi, S. H. ve Yoon, H. H., (2010). "Preparation of Poly-Lactic Acid Nano / Microparticles Using Supercritical Anti-Solvent with Enhanced Mass Transfer", *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 16: 101-105.

- [286] Vega-Gonzalez, A., Subra-Paternault, P., Lopez-Periago, A. M., Garcia-Gonzalez, C. A. ve Domingo, C., (2008). "Supercritical CO₂ Antisolvent Precipitation of Polymer Networks of L-PLA, PMMA and PMMA/PCL Blends For Biomedical Applications", *European Polymer Journal*, 44: 1081-1094.
- [287] Yang, L., Huang, J.-M., Zu, Y.-G., Ma, C.-H., Wang, H., Sun, X.-W. ve Sun, Z., (2011). "Preparation and Radical Scavenging Activities of Polymeric Procyanidins Nanoparticles by a Supercritical Antisolvent (SAS) Process", *Food Chemistry*, 128: 1152-1159.
- [288] Choi, S., Lee, K., Kwon, S. ve Kim, H., (2006). "Preparation of Fine Particles of Poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidone-co-2-methylene-1,3-dioxepane) Using Supercritical Antisolvent", *Journal of Supercritical Fluids*, 37: 287-291.
- [289] Kluge, J., Fusaro, F., Muhrer, G., Thakurb, R. ve Mazzotti, M., (2009). "Rational Design of Drug-Polymer Co-formulations by CO₂ Anti-Solvent Precipitation", *Journal of Supercritical Fluids*, 48: 176-182.
- [290] Montes, A., Gordillo, M. D., Pereyra, C. ve Martínez de la Ossa, E. J., (2011). "Co-precipitation of Amoxicillin and Ethylcellulose Microparticles by Supercritical Antisolvent Process", *Journal of Supercritical Fluids*, 60: 75-80.
- [291] Argemí, A., Vega, A., Subra-Paternault, P. ve Saurina, J., (2009). "Characterization of Azacytidine / Poly(L-lactic) Acid Particles Prepared by Supercritical Antisolvent Precipitation ", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 50: 847-852.
- [292] Kalantarian, P., Haririan, I., Najafabadi, A. R., Shokrgozar, M. A. ve Vatanara, A., (2011). "Entrapment of 5-fluorouracil into PLGA Matrices Using Supercritical Antisolvent Processes", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63: 500-506.
- [293] Lima, R. T. Y., Nga, W. K. ve Tan, R. B. H., (2010). "Amorphization of Pharmaceutical Compound by Co-precipitation Using Supercritical Anti-Solvent (SAS) Process (Part I)", *Journal of Supercritical Fluids*, 53: 179-184.
- [294] Jin, H. Y., Xia, F. ve Zhao, Y. P. "Preparation of Hydroxypropyl Methyl Cellulose Phthalate Nanoparticles with Mixed Solvent Using Supercritical Antisolvent Process and its Application in Co-precipitation of Insulin", *Advanced Powder Technology*, Baskıda.
- [295] Zhong, Q., Jin, M., Davidson, M. P. ve Zivanovic, S., (2009). "Sustained Release of Lysozyme from Zein Microcapsules Produced by a Supercritical Anti-Solvent Process", *Food Chemistry*, 115: 697-700.
- [296] Majerik, V., Charbit, G., Badens, E., Horvath, G., Szokonya, L., Bosc, N. ve Teillaud, E., (2007). "Bioavailability Enhancement of an Active Substance by Supercritical Antisolvent Precipitation", *Journal of Supercritical Fluids*, 40: 101-110.

- [297] Lee, L. Y., Wang, C. H. ve Smith, K. A., (2008). "Supercritical Antisolvent Production of Biodegradable Micro- and Nanoparticles for Controlled Delivery of Paclitaxel", *Journal of Controlled Release*, 125: 96-106.
- [298] Zhou, R., Wang, F., Guo, Z. ve Zhao, Y. L. "Preparation and Characterization of Resveratrol / Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complex Using Supercritical Antisolvent Technology", *Journal of Food Process Engineering*, Baskıda.
- [299] Lee, J.-E., Jung, I.-I., Lim, G.-B., ve Ryu, J.-H., (2009). "Preparation of Gemcitabine-Loaded mPEG-PLLA Microparticles Using Supercritical Carbon Dioxide and their Characterization", *Abstracts / Journal of Bioscience and Bioengineering*, 108: 21-28.
- [300] Moribe, K., Fukino, M., Tozuka, Y., Higashia, K. ve Yamamotoa, K., (2009). "Prednisolone Multicomponent Nanoparticle Preparation by Aerosol Solvent Extraction System", *International Journal of Pharmaceutics*, 380: 201-205.

**SCF İLE TANECİK HAZIRLAMA YÖNTEMLERİNİN KULLANIMI ÜZERİNE
YAPILAN KAYNAKLARA GEÇMİŞ ÇALIŞMALAR VE SONUÇLARI**

Bu bölümde yer alan çizelgerlerde verilen SCF yöntemleri, bu tezde ağırlıklı olarak SAS prosesi kullanıldığından PCA/SAS/ASES prosesleriyle sınırlı tutulmuştur.

Çizelge A-1. SCF ile tanecik hazırlama yöntemlerinin çeşitli maddelerin mikronizasyon ve nanonizasyonunda kullanımı üzerine yapılan kaynaklara geçmiş çalışmalar ve sonuçları

Çöktürülen madde	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
<i>İlaç, protein ve enzimler</i>				
Abekarnil	PCA	İzopropil asetat		[12]
Albuterol, klorzoksazon	PCA	EtOH, H ₂ O	1-5 µm	[253]
Askorbik asit	PCA	EtOH		[12]
Askorbik asit , L-asparajin	PCA	EtOH		[12]
Hidrokinon	PCA	As		[12]
Hidrokortizon	PCA	DMSO	0.2-1 µm	[135]
İndometazin	PCA	DCM	1-5 µm	[135]
İnsülin	PCA		15 µm	[135]
		HFIP	50 nm	[78]
		DMSO	50 nm	[254]
Klorfeniramin maleat	PCA	DCM	1-5 µm	[135]
Lizozim	PCA	DCM		[66]
		DMSO	100-200 nm	[255]
Piroksikam	PCA	DCM	4-6 µm	[135]
		EtOH	İğne şekilli mikrotanecikler	[248]
Salisilik asit	PCA	EtOH, As	Nanotanecikler	[256]
Tartarik asit	PCA	MeOH, EtOH	Derişimle morfoloji değişti	[78]
		As	Alkollü çözeltilere göre daha küçük tanecikler elde edildi	[78]
Timopentin	PCA	DCM + MeOH	9-12 µm	[135]

Çizelge A-1 devam

Çöktürülen madde	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
<i>İlaç, protein ve enzimler</i>				
Amoksisilin	SAS	NMP	0.12 µm	[257]
			0.3-1.2 µm boyutlu küresel tanecikler	[257]
		DMSO	0.47-0.86 µm	[257]
		DMSO, EtOH	0.35-0.43 µm	[257]
Ampisilin	SAS	NMP	0.26 µm	[257]
		DMSO	45 nm	[257]
Andrografolit, asetaminofen	SAS	EtOH	Tabaka ve kolon şeklinde mikrotanecikler	[258]
Asetaminofen	SAS	As		[259]
Astemizol	SAS	DMSO	0.11 µm	[257]
Atenolol	SAS	EtOH, MeOH	Küreye benzer kristaller	[257]
Atorvastatin hemi-kalsiyum trihidrat	SAS	As	68.7 nm	[260]
		THF	12.2 nm	[260]
Atorvastatin kalsiyum	SAS	MeOH	0.26-0.86 µm	[257]
Deksametazon	SAS	As	Çubuk veya tabaka şekilli tanecikler	[257]
Deksametazon fosfat	SAS	MeOH	0.15-0.2 µm	[257]
Didanozin	SAS	DMSO	İğne şekilli tanecikler	[261]
Diuron	SAS	DCM	Ortalama uzunluğu 500 µm olan uzun iğne şekilli kristaller	[78]
Efedrin	SAS	EtOH	İğne veya çubuk şekilli tanecikler	[257]
Erlotinib HCl, fulvestrant	SAS	MeOH, Et As	2 µm	[262]
5-Florourasil	SAS	DCM, EtOH	< 5 µm	[257]
Flukonazol	SAS	DCM	İğne şekilli tanecikler	[257]

Çizelge A-1 devam

Çöktürülen madde	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
<i>İlaç, protein ve enzimler</i>				
Flunizolit	SAS	As	Eliptik prizma şeklinde tanecikler	[257]
		MeOH	Eliptik plaka şeklinde tanecikler	[257]
Flutikazon propiyonat	SAS	DCM	Tabaka şekilli mikrotanecikler	[263]
Griseofulvin	SAS	DCM	İğne şekilli tanecikler	[257]
	SAS-EM	DCM	310 nm	[78]
		THF	210 nm	[78]
İbuprofen sodyum	SAS	EtOH	1-5 µm kristal yapılı çubuk şekilli tanecikler, 500 nm boyutlu küresel tanecikler	[264]
γ-indometazin	SAS	DCM	1-40 µm boyutlu iğne şekilli tanecikler	[265]
İnsülin	SAS	DMSO	1-5 µm	[135]
İpratropium bromür	SAS	DMF	1.86-4.48 µm	[257]
		EtOH, As	5.04-6.74 µm	[257]
İtrakonazol	SAS	DCM	Pul şeklinde mikrotanecikler	[14]
	SAS-EM	DCM	Pul şeklinde mikro ve nanotanecikler	[266]
Kamptotesin	SAS	DMSO	0.25 µm	[267]
Karbamazepin, fenasetin, mefenamik asit, gallik asit, nitrofurantoin	SAS	As, EtOH, Et As, DMSO	Kristal yapılı tanecikler	[268]
Klemastin	SAS	DMSO		[269]
Klorpropamit	SAS	Et As	Hızlı injeksiyon modunda plaka şekilli kristaller elde edildi	[78]
		As	Kristal şekilleri çözücü tipiyle değişti	[78]

Çizelge A-1 devam

Çöktürülen madde	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
<i>İlaç, protein ve enzimler</i>				
Kolesterol	SAS	DCM	30-100 µm boyutlu tel şeklinde tanecikler	[131]
Lesitin	SAS	EtOH	10-50 µm	[78]
Lizozim	SAS	DMSO	0.07-0.1 µm	[257]
			1-5 µm	[135]
	SAS-EM	DMSO	190 nm	[254]
Mandelik asit	SAS	Et As	30-200 µm boyutlu prizmatik veya iğne eşkilli tanecikler	[270]
Minosiklin HCl	SAS	EtOH	0.1-1 µm	[271]
Nalmefen HCl	SAS	EtOH	> 0.2 µm küresel tanecikler	[131]
Piroksikam	SAS	As, Et As, DCM	İğne şekilli mikrotanecikler	[272]
Puerarin	SAS	DCM, EtOH	0.19 µm	[257]
			0.26-2 µm	[257]
		EtOH	2.6-7.3 µm	[257]
Rifampisin	SAS	DMSO	0.85-1.14 (95-100 bar)	[257]
			0.07-0.12 (150 bar)	[257]
		MeOH	0.06 µm	[257]
		Et As	0.07 µm	[257]
		DCM	0.1 µm	[257]
Salbutamol	SAS	DMSO	Uzunluğu 1-3 µm, çapı 0.2-0.35 µm olan çubuk şeklinde tanecikler	[78]
Salbutamol sülfat	SAS	DMSO	Mikron boyutlu kristaller	[257]
		MeOH	İğne, küreye benzer tanecikler ya da ağ şeklinde yapılar	[257]

Çizelge A-1 devam

Çöktürülen madde	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
<i>İlaç, protein ve enzimler</i>				
Sefdinir	SAS	MeOH	Küresel mikrotanecikler	[273]
Sefonisit	SAS	DMSO	0.2-18 µm	[257]
Sefoperazon	SAS	DMSO	0.25-0.51 µm	[257]
Seftazidim	SAS	DMSO + EtOH	Mikro ve nanotanecikler	[274]
Sefuroksim	SAS	DMSO	0.1-0.9 µm	[257]
Silostazol	SAS	DCM, CH ₃ COOH	0.9-4-52 µm	[275]
Sülfatiazol	SAS	As	Taneciklerin % 90'ı 15 µm 'den küçük	[78]
		MeOH	Tanecik boyutu çözücünün değiştirilmesiyle iki katına çıktı	[78]
		As, EtOH	2.1 µm	[276]
Teofilin	SAS	DCM + EtOH	Mikrotanecikler	[277]
Terbutalin sülfat	SAS	EtOH	Ortorombik kristaller	[257]
		MeOH	Ortorombik kristaller	[257]
		EtOH, DMF	0.2-0.5 µm	[257]
Tetrasiklin	SAS	NMP	150 nm	[254]
	SAS-EM	THF	125 µm	[78]
Tripsin	SAS	DMSO	1-5 µm	[135]
Albumin	ASES (CO ₂ +EtOH)	H ₂ O	50-500 nm	[136]
Amoksisilin	ASES	NMP	0.2-0.8 µm	[136]
Askorbik asit	ASES	EtOH	1-10 µm	[136]
Budesonit	ASES	As	< 5 µm	[167]
Fosfolipitler	ASES	CHCl ₃ , EtOH	1-40 µm boyutlu küresel tanecikler	[136]

Çizelge A-1 devam

Çöktürülen madde	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
<i>İlaç, protein ve enzimler</i>				
Bakır indometazin	ASES	DMSO	Düzensiz plaka şekilli tanecikler	[78]
Bakır indometazin	ASES	NMP	İki tip morfoloji: Küre 20 µm, düzensiz: 5 µm	[78]
Bakır indometazin	ASES	DMF	Taneciklerin % 90'ı 10 µm'den küçük	[78]
Efedrin, mandelik asit	ASES	MeOH	< 300 µm boyutlu ince tabaka ve iğne şekilli tanecikler	[28]
Griseofulvin, Fenitoin	ASES	As, MeOH, EtOH	İğne şekilli tanecikler	[167]
Hidrokortizon asetat	ASES	DMF	5 µm	[136]
İnsülin	ASES	EtOH + H ₂ O (90:10)	1 µm	[136]
İnsülin	ASES	DMSO, DMF	2-4 µm	[136]
			1.4-1.8 µm	[136]
İnsülin	ASES	DMSO, DMF	2-4 µm	[136]
			1.4-1.8 µm	[136]
Katalaz	ASES	EtOH + H ₂ O (90:10)	1 µm	[136]
Kloramfenikol	ASES	EtOH	1-10 µm	[136]
Lesitin	ASES	EtOH, Hx		[136]
Lizozim	ASES	DMSO	Nanoküreler	[78]
			1-5 µm Y270	[28]
Lobenzarit disodyum	ASES (CO ₂ +EtOH)	H ₂ O	0.2-0.6 µm	[136]
Mefenamik asit	ASES	MeOH, EtOH, As	10-50 µm	[136]

Çizelge A-1 devam

Çöktürülen madde	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
<i>İlaç, protein ve enzimler</i>				
Metilprednizolon	ASES (CO ₂ veya etan)	THF	5 µm	[136]
Naproksen	ASES	As	Çapı 1 µm ve uzunluğu 1mm iğne şekilli kristaller	[136]
Parasetamol	ASES	EtOH	1-10 µm	[136]
p-HBA	ASES	MeOH	0.1-1 µm	[136]
		DCM	Romboidal plakalar	[78]
		As	Milrotanecikler	[78]
		Et As	İğne şekilli kristaller	[78]
			Çubuk şeklinde kristaller	[78]
Prednizolon asetat	ASES	As	1 µm	[136]
RhDNase	ASES (CO ₂ +EtOH)	H ₂ O	50-500 nm	[136]
Salmeterol Ksinofat	ASES	MeOH veya As	1-10 µm	[136]
Sefpodoksim proksetil	ASES	As, Et As	0.1-0.6 µm	[278]
β-Sitosterol	ASES	As	< 1 µm	[279]
Sodyum Kromoglikat	ASES	MeOH	0.1-20 µm	[136]
Steroidler: beklometazon-17,21-diprionat, betametazon-17valerat, deksametazon-21-asetat, budesonit, triamsinolon, asetoneit, flutikazon-17-propionat, flunizolit, prednizolon	ASES	MeOH, DCM	< 5 µm	[28]

Çizelge A-1 devam

Çöktürülen madde	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
<i>İlaç, protein ve enzimler</i>				
Soya lesitin	ASES	EtOH	14-40 µm	[28]
Üre	ASES	EtOH	1-10 µm	[136]
Valsartan	ASES	Et As	0.1 µm	[280]
<i>Polimer ve biyopolimerler</i>				
HYAFF-7	PCA	DMSO	50-500 µm	[135]
L-PLA	PCA	DCM	0.6-2.8 µm	[12]
			1-5 µm	[12]
			9-55 µm	[12]
PMMA	PCA	Toluen, THF, As, nitrometan	Nanotanecikler	[281]
Poli(desamino tirosiltrosin etil ester karbonat)	PCA	DCM	Mikrotanecikler	[282]
PS + PMMA karışımı	PCA	Toluen, THF	Küresel mikro ve nanotanecikler	[283]
CA	SAS	As	0.12 µm	[257]
CA	SAS	As, asetik asit + H ₂ O	50-250 nm	[284]
mCOC	SAS	Toluen	0.04-0.06 µm	[257]
		o-ksilen	0.05 µm	[257]
		m-ksilen	0.0528 µm	[257]
		p-ksilen	0.0535 µm	[257]
		THF	0.0425 µm	[257]
DX	SAS	DMSO	125-150 nm	[254]
DX, inulin, HPMA	SAS	DMSO + DCM		[146]
Diakrilatlanmış PEG	SAS	DCM		[146]

Çizelge A-1 devam

Çöktürülen madde	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
<i>Polimer ve biyopolimerler</i>				
EC + MC karışımı	SAS	DMSO + DCM	5-30 µm	[59]
HPMA	SAS	DMSO	150 nm	[254]
HYAFF11	SAS	DMSO	Mikron altı tanecikler 14, 31	[78]
HYAFF11p80	SAS	DMSO	Elde edilen morfoloji enkapsülasyon uygulamaları için uygun olabilir	[78]
HYAFF11p75	SAS	DMSO	Elde edilen morfoloji enkapsülasyon uygulamaları için uygun olabilir	[78]
HYAFF302	SAS	DMSO	Elde edilen morfoloji enkapsülasyon uygulamaları için uygun olabilir	[78]
Nylon 66	SAS	Formik asit	2-36 µm	[78]
PHB	SAS	DCM	2.23-5.77 µm	[257]
PHBV	SAS	DCM	5.8-8.3 µm	[257]
PLA	SAS	DCM	1-10 µm	[136]
			1-2 µm	[136]
PLA	SAS	DCM, IPA	193 nm	[254]
PLA	SAS-EM	DCM	0.4-1 µm	[285]
DL-PLA	SAS	DMSO	< 2 µm	[135]
DL-PLA, PVA	SAS	DCM		[146]
L-PLA	SAS	DCM	3-10 µm	[78]
L-PLA	SAS	DCM	Çözelti derişimine bağılı olarak küresel tanecikler veya polimerik fiberler	[78]
L-PLA	SAS	DCM, kloroform		[146]
L-PLA	SAS (CO ₂ +EtOH)	DCM	1-3 µm	[78]

Çizelge A-1 devam

Çöktürülen madde	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
<i>Polimer ve biyopolimerler</i>				
L-PLA, PMMA, PMMA + PCL karışımları	SAS	DCM	Polimerik ağlar	[286]
3bPLG	SAS	DCM	6 µm	[257]
PLGA	SAS-EM	DCM	0.5 µm küresel tanecikler	[131]
Polimerik prosiyanidinler	SAS	EtOH	100-200 nm	[287]
PVA	SAS	DMSO	0.06 µm	[257]
PVM/MA	SAS	As	0.03-0.04 µm	[257]
HYAFF11 (hyaluronic acid ethyl ester)	ASES	DMSO	0.3-10 µm	[136]
İnulin	ASES	DMSO	Max. 5 µm çaplı küresel tanecikler	[136]
PAN	ASES	DMF	Mikrofibrillerin oluşumu	[136]
PC, SAN	ASES	THF	Topaklanmış mikroküreler	[28]
PLA	ASES	As	İşlenmemiş maddeye benzeyen kırılkan yapılı katı	[136]
L-PLA	ASES	DCM	2 µm	[78]
PMMA, EC, L-PLA, DL-PLA, PCL, D,L-PLGA	ASES	DCM	Mikroküreler ve fiberler	[28]
Poli(metakrilatlı sebasik anhidrit)	ASES	DCM	1-5 µm	[136]
Poli(N-vinil-2-pirolidon-co-2-metilen-1,3-dioksepan)	ASES	DCM	0.18-0.26 µm	[288]
PS	ASES	Toluen	0.1-20 µm	[136]
PS, PMMA	ASES	MEK	Floküller	[28]

Çizelge A-2. SCF ile tanecik hazırlama yöntemleri kullanılarak ilaç-polimer kompozit taneciklerinin hazırlanması üzerine yapılan kaynaklara geçmiş çalışmalar ve sonuçları

İlaç	Polimer	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
BSA	PLGA (50:50)	PCA	DCM + 2,2,2- trifloroeta nol + MeOH		[66]
Budesonit	PLA	PCA	DCM	% 80 ilaç yükleme verimine sahip mikroküreler	[66]
Fenitoin	PVP	PCA	EtOH, As	Mikron ve nano boyutlu iğne ve küresel tanecikler	[289]
Klorofenolaminmaleat	L-PLA	PCA	DCM		[66]
Lizozim	PGLA	PCA	DCM		[66]
Naltrekson	L-PLA	PCA	DCM		[66]
Piroksikam	PVP	PCA	EtOH	Küresel mikrotanecikler	[248]
Rifampin	L-PLA	PCA	DCM		[66]
Amoksisilin	EC	SAS	DCM + DMSO	Mikrotanecikler	[290]
Asetaminofen	Eudragit RL 100	SAS	As		[259]
Asetazolamid	Eudragit RL 100, Eudragit RS 100	SAS	As	Mikrotanecikler	[218]
Azasitidin	L-PLA	SAS	DCM, DMSO	Mikrotanecikler	[291]
Buserelin asetat	Kitozan	SAS	DCM		[146]
Deksametazon fosfat	PLGA (50:50)	SAS-EM	MeOH		[66]
Diuron	L-PLA, PMMA, EC, CA	SAS	DCM, THF		[146]

Çizelge A-2 devam

İlaç	Polimer	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
5-florourasil	PLGA	SAS	MeOH + DCM	Topaklanmış mikrotanecikler	[292]
γ-indometazin	PVP	SAS	As + DCM	Çeşitli morfolojilerde mikrotanecikler	[293]
İndometazin + manyetik nanotanecikler	D,L-PLGA, PMMA	SAS-EM	DCM		[66]
İnsülin	HPMCP	SAS	AS+DMSO	138-342 nm	[294]
İnsülin	PEG, L-PLA	SAS	DCM + DMSO (50:50)	Taneciklerin % 90'ı 400-600 nm'den küçük	[78]
Kolesterol	PMMA + PCL karışımı	SAS	DCM		[146]
Lizozim	L-PLA	SAS	DCM, DMSO	Polimerik mikroküre ve protein nanoküre kümeleri elde edildi	[78]
Lizozim	Zein	SAS	EtOH	Mikrotanecikler	[295]
Okseglitazar	PEG, PVP, Poloksamer (Polioksietilen-polioksipropilen kopolimerleri)	SAS	EtOH, THF, DCM, CHCl ₃ , NMP, DMSO	İğne ve küre şeklinde taneciklerin karışımı, yarı amorf katı dispersiyonlar	[296]
Paslitaksel	HP-β-CD	SAS	DCM, DMSO	Nanotanecikler	[34]
Paslitaksel	L-PLA	SAS-EM	DCM	Mikron ve nano boyutlu tanecikler	[297]
Resveratrol	HP-β-CD	SAS	EtOH	Küresel nanotanecikler	[298]
Selokoksib	HP-β-CD, M-β-CD	SAS	As		[66]
Setirizin dihidroklorit	β-CD	SAS	DMSO	Mikrotanecikler	[116]

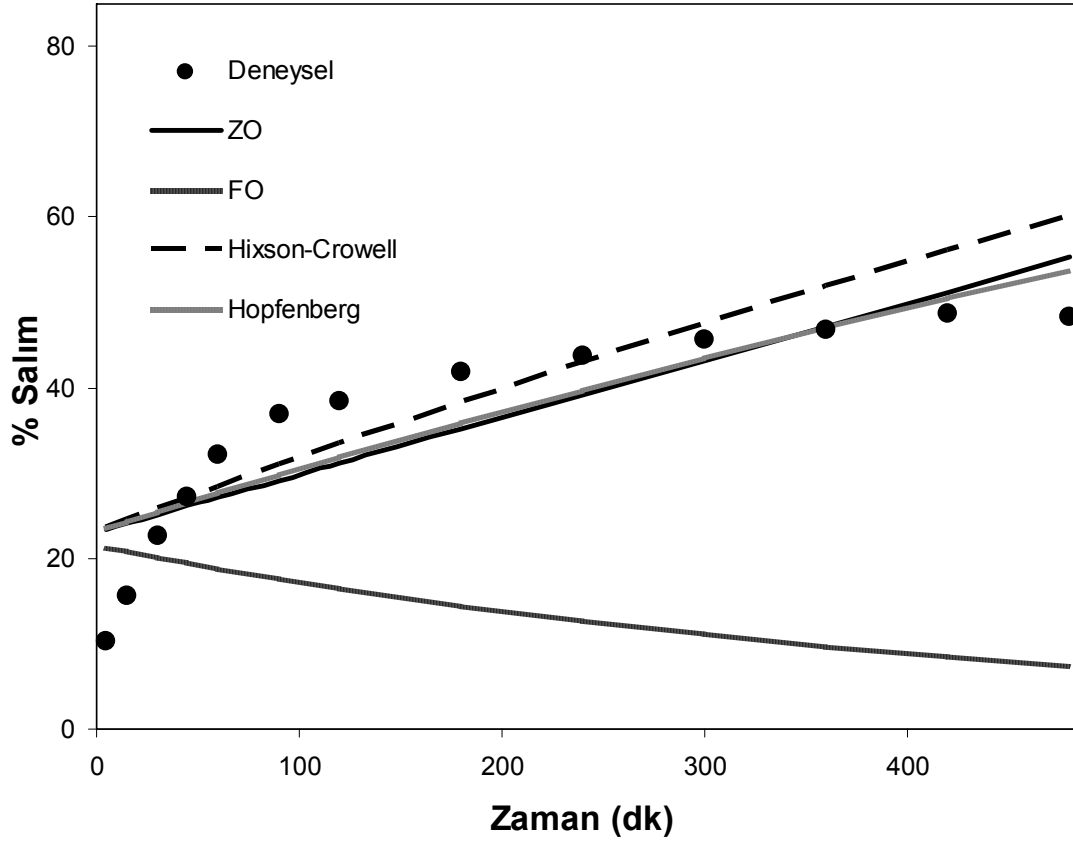
Çizelge A-2 devam

İlaç	Polimer	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
Simvastatin	HP-β-CD	SAS	DCM + EtOH		[122]
Teofilin	HPMC	SAS	DCM, EtOH		[146]
Albumin, estriol	PLA, PLGA	ASES	DCM, MeOH, Trifloroeta nol	10-140 µm boyutlu mikroküreler, gözenekli küreler	[28]
Bakır indometazin	PVP	ASES	DMF	Mikroküreler	[167]
Bupivakain	PLA	ASES		< 15 µm	[167]
Gemcitabin	mPEG-PLLA diblok kolpolimeri	ASES			[299]
Gentamisin	PLA	ASES	DCM	< 1 µm	[28]
Gentamisin sülfat	L-PLA	ASES	DCM	Mikroküreler	[28]
Hiyosin butilbromür	PLA	ASES	DCM, DCM + MeOH	< 20 µm	[136]
İndometazin	L-PLA	ASES	DCM		[66]
İnsülin	PLA	ASES	DCM + DMSO (50:50)	1-5 µm	[136]
İnsülin-laurik asit konjugatı	PLA	ASES	DCM	1-5 µm	[136]

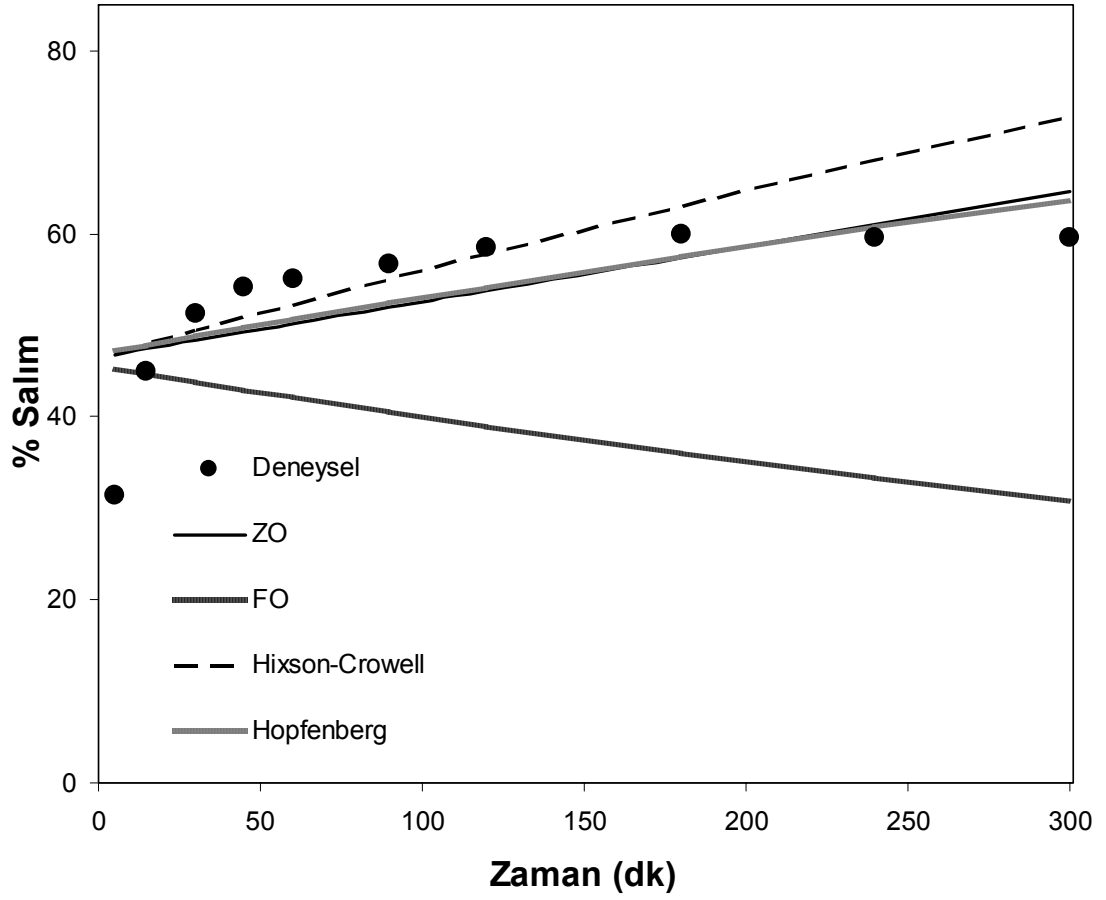
Çizelge A-2 devam

İlaç	Polimer	SCF prosesi	Çözücü	Sonuç ve gözlemler / Tanecik boyutu	Kaynak
İtrakonazol	HPMC	ASES	DCM, EtOH	< 1 µm	[167]
İtrakonazol	HP-β-CD	ASES	DCM+EtOH	100-500 nm	[117]
Karbamazepin, indometazin, ketoprofen, parasetamol, teofilin	HPMC, PVP	ASES	EtOH + DCM, MeOH	< 1 µm	[167]
Klonidin HCl	PLA	ASES	DCM	100 µm çaplı boş küreler	[136]
Kimotripsin-AOT	PLA	ASES	DCM	1-2 µm	[136]
Lizozim	PLA	ASES	DCM + DMSO (50:50)	1-2 µm	[136]
Naproksen	CD	ASES		< 1 µm	[167]
p-HBA	L-PLA	ASES	MeOH, DCM	Enkapsülasyon verimi düşük	[78]
Piroksikam	L-PLA	ASES	DCM		[66]
Prednizolon	PEG	ASES	MeOH	0.23-3.45 µm	[300]
Tetrakozaktit	PLA, PLGA	ASES	DCM, MeOH		[28]
Timopentin	L-PLA	ASES	DCM		[66]

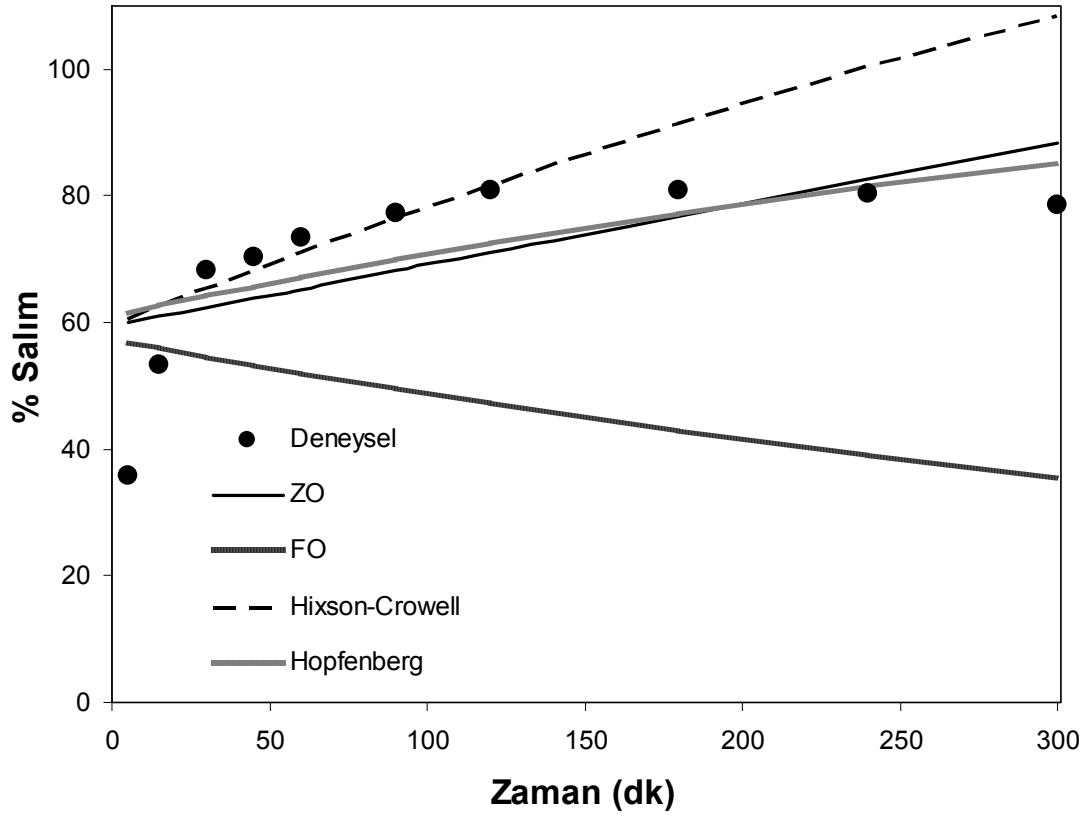
**BAZI MODEL EŞİTLİKLERİNDEN ELDE EDİLEN TEORİK % SALIM
DEĞERLERİNİN DENEYSEL % SALIM DEĞERLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI**



Şekil B-1. Kesikli SAS prosesiyle elde edilen 1/1 polimer/ilaç oranına sahip CFA-PVP ilaç-polimer kompozit taneciklerine ait ZO, FO, Hixson Crowell ve Hopfenberg model eşitliklerinden hesaplanan teorik % salım değerlerinin deneysel % salım değerleriyle karşılaştırılması



Şekil B-2. Kesikli SAS prosesiyle elde edilen 2/1 polimer/ilaç oranına sahip CFA-PVP ilaç-polimer kompozit taneciklerine ait ZO, FO, Hixson Crowell ve Hopfenberg model eşitliklerinden hesaplanan teorik % salım değerlerinin deneysel % salım değerleriyle karşılaştırılması



Şekil B-3. Kesikli SAS prosesiyle elde edilen 3/1 polimer/ilaç oranına sahip CFA-PVP ilaç-polimer kompozit taneciklerine ait ZO, FO, Hixson Crowell ve Hopfenberg model eşitliklerinden hesaplanan teorik % salım değerlerinin deneysel % salım değerleriyle karşılaştırılması

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : İpar Nimet Uzun
Doğum Tarihi ve Yeri : Bursa / 01.01.1981
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : iparnimet@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Kimya Mühendisliği	Yıldız Teknik Üniversitesi	2005
Lisans	Kimya Mühendisliği	Yıldız Teknik Üniversitesi	2002
Lise	Fen Bilimleri	Bursa Kız Lisesi	1998

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2002-Devam	Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü	Araştırma Görevlisi

YAYINLARI

Makale

1. **İ. N. Uzun**, O. Sipahigil, S. Dinçer, “Coprecipitation of Cefuroxime Axetil-PVP composite microparticles by batch supercritical antisolvent process”, The Journal of Supercritical Fluids, 53 (3), 1059-1069, 2011.

2. S. Dinçer, N. B. Acaralı, **İ. N. Uzun**, S. Deniz, “Özel Ayırma İşlemlerinde İkinci Bir Seçenek: Süperkritik Akışkan Süreçleri”, Çağrılı Derleme (Review) Makale, Sigma: Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi, Yıldız Teknik Üniversitesi, 25, 2, 106-128, 2007.
3. **N. İ. Uzun**, M. Akgün, N. Baran, S. Deniz, S. Dinçer, “Methyl Methacrylate - Carbon Dioxide Phase Equilibria at High Pressures”, Journal of Chemical and Engineering Data, 50, 1144-1147, 2005.
4. N. Baran, S. Deniz, M. Akgün, **İ. N. Uzun**, S. Dinçer, “Dispersion Polymerization of Styrene in Supercritical Carbon Dioxide Using Monofunctional Perfluoropolyether and Silicone-Containing Fluoroacrylate Stabilizers”, European Polymer Journal, 41, 1159-1167, 2005.
5. S. Deniz, N. Baran, M. Akgün, **İ. N. Uzun**, S. Dinçer, “Dispersion Polymerization of Methyl Methacrylate in Supercritical Carbon Dioxide Using a Silicone-Containing Fluoroacrylate Stabilizer”, Polymer International, 54 (12), 1660-1668, 2005.
6. M. Akgün, S. Deniz, N. Baran, **İ. N. Uzun**, N. A. Akgün, S. Dinçer, “Synthesis of Polydimethylsiloxane-Block-Polystyrene-Block-Polydimethylsiloxane via Polysiloxane-Based Macroinitiator in Supercritical CO₂”, Polymer International, 54 (2), 374-380, 2004.

Bildiri

1. A. Hasanoğlu, **İ. N. Uzun**, “Atık Sulardaki Fenolün Membran Kontaktörlerde Kimyasal Absorbsiyon ile Giderilmesi”, II. Ulusal Membran Teknolojileri ve Uygulamaları Sempozyumu (MEMTEK), 2-3 Kasım 2011, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul.
2. K. Sevim, **İ. N. Uzun**, S. Dinçer, “Süperkritik İmpregnasyon Yöntemiyle İlaç Yüklü Polimer Kompozit Taneciklerinin Hazırlanması”, 25. Ulusal Kimya Kongresi (25. UKK), 27 Haziran- 2 Temmuz 2011, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
3. **İ. N. Uzun**, O. Sipahigil, S. Dinçer, “Supercritical Fluid Technology in Particle Engineering”, 1st International Conference on Composites and Nanocomposites (ICNC 2011), 7-9 Ocak 2011, Kottayam, Kerala, Hindistan.
4. **İ. N. Uzun**, O. Sipahigil, S. Dinçer, “Preparation of Drug-Polymer Composites with Various Polymers and Polymer Blends by SAS Process ”, 9th Conference on Supercritical Fluids, 5-8 Eylül 2010, Sorrento (Napoli), İtalya.

5. **İ. N. Uzun**, P. Alessi, I. Kikic, N. De Zordi, M. Moneghini, D. Solinas, S. Dinçer, O. Sipahigil, "Effect of the Process Mode on the Properties of the Drug-Polymer Composite Particles Prepared by SAS Process", 12th European Meeting on Supercritical Fluids, 9-12 Mayıs 2010, Graz, Avusturya.
6. **İ. N. Uzun**, N. Baran Acaralı, S. Deniz, S. Dinçer, O. Sipahigil, "Süperkritik Akışkanların İlaç veya İlaç Yüklü Polimerik Mikro Taneciklerin Eldesinde Kullanımı", 22. Ulusal Kimya Kongresi (22. UKK), 6-10 Ekim 2008, Doğu Akdeniz Üniversitesi, Mağusa, Kıbrıs.
7. **İ. N. Uzun**, O. Sipahigil, N. Baran Acaralı, S. Deniz, S. Dinçer, "Characterization of Cefuroxime Axetil Loaded PVP Microspheres Prepared by Supercritical Anti-Solvent Process", 14th International Pharmaceutical Technology Symposium, 8-10 Eylül 2008, Antalya, Türkiye.
8. **İ. N. Uzun**, N. Baran Acaralı, S. Deniz, O. Sipahigil, S. Dinçer, "Preparation of Cefuroxime Loaded PVP Particles by Supercritical Anti-Solvent Process", 11th European Meeting on Supercritical Fluids, 4-7 Mayıs 2008, Barselona, İspanya.
9. **İ. N. Uzun**, N. Baran Acaralı, S. Deniz, S. Dinçer, "Süperkritik CO₂ Ortamında İlaç Yüklü Polimerik Taneciklerin Hazırlanmasına Proses Parametrelerinin Etkileri", 21. Ulusal Kimya Kongresi (21. UKK), 23-27 Ağustos 2007, İnönü Üniversitesi, Malatya.
10. **İ. N. Uzun**, N. Baran Acaralı, S. Deniz, S. Dinçer, "A Preliminary Study for Preparation of Drug Loaded Polymeric Particles by Supercritical Anti-Solvent Process", 6th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS 07), 08-11 Temmuz 2007, İstanbul, Türkiye.
11. U. Özveren, **İ. N. Uzun**, S. Dinçer, "CO₂-Metil Metakrilat İkili Sistemine Ait Yüksek Basınçlardaki Faz Dengesi Verilerinin Yapay Sinir Ağlarıyla Modellenmesi", Ulusal Teknik Eğitim, Mühendislik ve Eğitim Bilimleri Genç Araştırmacılar Sempozyumu (UMES 2007), 20-22 Haziran 2007, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli.
12. **İ. N. Uzun**, N. Baran Acaralı, S. Deniz, O. Sipahigil, S. Dinçer, "Süperkritik CO₂ Ortamında İlaç Mikronizasyonu", 7. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi (UKMK-7), 5-8 Eylül 2006, Anadolu Üniversitesi, Eskisehir.
13. N. Baran Acaralı, **İ. N. Uzun**, S. Deniz, O. Sipahigil, S. Dinçer, "Süperkritik CO₂ Ortamında İlaç Yüklü Polimerik Mikropartiküllerin Hazırlanmasına Yönelik Bir Araştırma", 7. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi (UKMK-7), 5-8 Eylül 2006, Anadolu Üniversitesi, Eskisehir.
14. **İ. N. Uzun**, N. Baran, S. Deniz, M. Akgün, S. Dinçer, "CO₂-Metil Metakrilat İkili Sisteminin Faz Davranışının Yüksek Basınçlarda İncelenmesi", 19. Ulusal Kimya Kongresi (19. UKK), 30 Eylül-04 Ekim 2005, Ege Üniversitesi, Kuşadası.

15. N.Baran, **İ.N.Uzun**, S.Deniz, M.Akgün, S.Dinçer, “Süperkritik CO₂ Ortamında Metil Metakrilatın Polimerizasyonu”, 19. Ulusal Kimya Kongresi (19. UKK), 30 Eylül-04 Ekim 2005, Ege Üniversitesi, Kuşadası.
16. M.Akgün, S.Deniz, N.Baran, **N.Uzun**, S.Dinçer, “Süperkritik CO₂ Ortamında Floro-Siloksan Yapısında Surfaktan Kullanarak Stirenin Polimerizasyonu”, 6. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi (UKMK-6), 7-10 Eylül 2004, Ege Üniversitesi, İzmir.
17. S.Dinçer, M.Akgün, N.Akgün, S.Deniz, N.Baran, **N.Uzun**, “Süperkritik Akışkan Uygulamaları”, 17. Ulusal Kimya Kongresi (17. UKK), 8-11 Eylül 2003, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
18. S.Deniz, N.Baran, M.Akgün, D.Emel, **N.Uzun**, N.Akgün, S.Dinçer, “Stirenin Süperkritik CO₂ Ortamında Polimerizasyonuna Başlatıcı (AIBN) ve Perfloropolieter Yapısındaki Stabilizer Konsantrasyonlarının Etkisinin İncelenmesi”, 17. Ulusal Kimya Kongresi (17. UKK), 8-11 Eylül 2003, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
19. N.Baran, S.Deniz, M.Akgün, D.Emel, **N.Uzun**, N.Akgün, S.Dinçer, “PDMS Esaslı Makroazobaslatıcı (PDMS MAI) ile Stirenin Süperkritik CO₂ Ortamında Polimerizasyonuna Yönelik Bir Araştırma”, 17. Ulusal Kimya Kongresi (17. UKK), 8-11 Eylül 2003, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.

Proje

1. Atık Sulardaki Fenolün Membran Kontaktörlerde Kimyasal Absorpsiyon ile Uzaklaştırılması, Proje no: 2011-07-01-GEP01 (Devam ediyor).
2. Süperkritik CO₂ Ortamında İlaç Yüklü Polimerik Mikropartiküllerin Mikronizasyonla Hazırlanması, Proje no: TÜBİTAK MAG 104M187 (Tamamlandı).
3. Süperkritik CO₂ Ortamında İlaç Yüklü Polimerik Mikropartiküllerin Mikronizasyonla Hazırlanması, Proje no: YTÜ-BAPK 25-07-01-02 (Tamamlandı).
4. Süperkritik CO₂ Ortamında Flor İçeren Siloksan Esaslı Surfaktan ile Vinil Monomerlerinin Polimerizasyonu, Proje no: YTÜ-BAPK 22-07-01-04 (Tamamlandı).
5. Süperkritik CO₂ Ortamında Vinil Monomerlerin Polimerizasyonu, Proje no: DPT 22-07-01-01 (Tamamlandı).