Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi

Afyon Kocatepe University Journal of Science and Engineering

AKÜ FEMÜBİD **21** (2021) 031201 (538-548) AKU J. Sci. Eng. **21** (2021) 031201 (538-548)

DOI: 10.35414/akufemubid.888787

Araştırma Makalesi / Research Article

Zn^{2+} İyonları ile Çapraz Bağlı Sodyum Karboksimetil Selüloz Kürelerden Flurbiprofenin Kontrollü Salımı

Emine BULUT

[1]*Afyon Kocatepe Üniversitesi, Bolvadin Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Afyonkarahisar.*

e-posta: ebulut@aku.edu.tr ID: https://orcid.org/0000-0002-1337-9182

Geliş Tarihi: 01.03.2021 Kabul Tarihi: 08.06.2021

Anahtar kelimeler
Sodyum karboksimetil selüloz;
Kontrollü ilaç salımı;
Flurbiprofen;
Küre

Öz

Çalışmada, steroit olmayan anti-inflamatuar ilaç olan flurbiprofeni (FBP) kapsüllemek için sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC) küreler Zn^{2+} iyonları ile çapraz bağlanarak elde edildi. Elde edilen küreler Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi ve diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) ile karakterize edildi ve çapları optik mikroskop kullanılarak ölçüldü. Ayrıca, kürelerin denge şişme dereceleri, tutuklama değerleri, küre verim değerleri ve salım profilleri değerlendirildi. Küre verimi, tutuklama verimi ve FBP salımı üzerine NaCMC derişiminin, FBP yüklemesinin ve pH'nın etkisi incelendi. Flurbiprofenin kürelerden salımı pH 1.2 ortamında çok az iken, pH 7.4 bağırsak ortamında ise kontrollü bir şekilde gerçekleşti. NaCMC derişimi ve FBP yüklemesi arttıkça, kürelerden FBP salımı azaldı ve en yüksek ilaç salımı, NaCMC derişimi % 2 ve ilaç yüklemesi % 10 olan kürelerde gözlendi. Salım kinetikleri çoğunlukla Durum II olarak tanımlandı.

Controlled Release of Flurbiprofen from Sodium Carboxymethyl Cellulose Spheres Crosslinked with Zn^{2+} Ions

Keywords
Sodium carboxymethyl cellulose;
Controlled drug release;
Flurbiprofen;
Sphere

Abstract

In the study, sodium carboxymethyl cellulose (NaCMC) spheres were obtained by crosslinking Zn^{2+} ions to encapsulate flurbiprofen (FBP), non-steroid anti-inflammatory drug. The spheres obtained were characterized by Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy and differential scanning calorimetry (DSC) and their diameters were measured using an optical microscope. In addition, equilibrium swelling degrees, entrapment efficiencies, sphere yield values and release profiles of the spheres were evaluated. The effects of NaCMC concentration, FBP loading and pH on sphere yield, entrapment efficiency and FBP release were investigated. The release of flurbiprofen from the spheres was very low in pH 1.2 environment, whereas the release occurred in a controlled manner in the pH 7.4 intestinal environment. As the NaCMC concentration and FBP loading increased, FBP release from the spheres decreased and the highest drug release was observed in spheres with a NaCMC concentration of 2% and a drug loading of 10%. The release kinetics were mostly described as Case II.

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

1. Giriş

Kontrollü ilaç salım teknolojisi, son yıllarda multi-disipliner bilim insanlarının katkılarıyla hızlı bir şekilde gelişen alanı temsil etmektedir (Mallikarjuna *et al.* 2013). İlaç salım sistemlerinde kapsülleme için kullanılan doğal veya sentetik polimerler, biyolojik olarak biyouyumlu olmaları, biyolojik parçalanabilirlik özellikleri ve uzun vadeli ilaç güvenliği sağlaması gibi mükemmel özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir (Wang *et al.* 2012). Özellikle doğal polimerler, ucuz olmaları, toksik özellik göstermemeleri ve kolayca bulunabilmeleri sebebiyle sentetik polimerlere kıyasla pek çok avantaja sahiptir (Bulut, 2020 a). Selüloz, doğada en bol bulunan ve yenilenebilir bir polimer türüdür. Bununla birlikte selüloz lifleri, molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları yaparak kristal bölgeler içerir; bu nedenle selüloz, suda çözünmez ancak kristalliği fraksiyon kaynağına bağlı olarak değişir (Ramesh Babu *et al.* 2010). Suda çözünür bir

selüloz türevi olan sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC), mükemmel biyo-yapışkan özelliğiyle biyolojik olarak parçalanabilen biyouyumlu bir polisakkarit polimerdir ve bu özellikleri sayesinde kontrollü ilaç salım sistemleri için muazzam bir potansiyele sahiptir (Kim *et al.* 2012, Akalin ve Pulat 2018). Ayrıca tıp, gıda, deterjan, tekstil, kağıt, tarım vb. birçok alanda da geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir (Bulut, 2020 b). Bu polisakkaritin zincirlerinde hidrofilik karboksil grupları ($-COO^-$) bulunur (Pourjavadi *et al.* 2006) ve bu karboksil grupları çok değerlikli metal katyon çözeltilerinde kolaylıkla çapraz bağlanır (Li *et al.* 2009). Polisakkaritlerin iki değerlikli/çok değerlikli katyonlarla (Zn^{2+}, Ba^{2+}, Ca^{2+}, Pb^{2+}, Cu^{2+}, Sr^{2+}, Cd^{2+}, Co^{2+} ve Ni^{2+}) çapraz bağlanması, bir çift elektronun bir elektron vericiden bir elektron alıcıya transfer edilmesiyle oluşur ve bu tür polimer-metal kompozit malzemeler, oral ilaç salım sistemlerinden sürekli salım elde etmek için kullanılmaktadır. Bunlardan Zn yumuşak bir metaldir, iyonu COO^- gruplarıyla hidrasyona dirençli kovalent benzeri koordine bağlar oluşturur (Raut *et al.* 2013). Bu nedenle, iki değerlikli çinko (Zn^{2+}), NaCMC kürelerini hazırlamak için uygun bir iyondur. Önceki bir çalışmamızda (Bulut ve Şanlı 2016), poli(vinil alkol)-aşı-akrilamid/sodyum aljinat/sodyum karboksimetil selüloz mikrokürelerden Alzheimer ilacı olan donepezil hidroklorürün salımı çalışıldı. Blend mikroküreler Al^{3+}, Zn^{2+}, Ca^{2+} ve Fe^{3+} iyonları ve glutaraldehit ile çapraz bağlanarak hazırlandı ve bu mikrokürelerden donepezil hidroklorür salımınına çapraz bağlayıcı tipinin etkisi araştırıldı. Taha ve arkadaşları (Taha *et al.* 2008) yaptıkları çalışmalarında çinko ve kalsiyum iyonları ile iyonik çapraz bağlı aljinat boncuklar elde ettiler. Çalışmalarında, kalsiyum iyonlarının sert elektrofiller olduğunu ve bu nedenle karboksilatlarla elektrostatik çekimler yoluyla etkileşime girdiğini, bu da kolaylıkla hidratlaşma eğiliminde olduğunu ve bu nedenle sulu koşullar altında boncukların parçalandığını, öte yandan, daha yumuşak çinko iyonlarının, hidrasyona daha dirençli kovalent benzeri koordine bağlar oluşturma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, kontrollü bir ilaç salım profili elde etmek için oral olarak alınabilen flurbiprofen (FBP) içeren NaCMC blend kürelerin hazırlanması amaçlanmıştır. Suda çözünürlüğü (22 ° C'de 8 mg/L) düşük bir ilaç olan FBP, steroit olmayan anti-inflamatuar ilacın fenilalkanoik asit türevidir ve artritik rahatsızlıkların tedavisinde sıklıkla kullanılır (Malipeddi *et al.* 2016, Bulut 2020 b). Diğer steroit olmayan anti-inflamatuar ilaçlar gibi, bu ilacın da oral yoldan verilmesi gastrointestinal düzeyde olumsuz yan etkilere neden olmaktadır (Cryer *et al.* 1998). Bu nedenle gastrointestinal problemler ve diğer yan etkilerin üstesinden gelebilmek için, ilaç iyonik çapraz bağlı kürelere hapsedilebilir.

Çalışmada, FBP içeren NaCMC küreler, sıvıda olgunlaştırma yöntemi ile Zn^{2+} iyonları ile çapraz bağlanarak hazırlandı. FBP yüklü kürelerin tutuklama verimi, küre verimi, partikül çapı, salım özellikleri ve stabilitesi belirlendi. İlaç yüklü kürelerden FBP salımı ve boş kürelerin denge şişme dereceleri, pH 1.2 (0.1 N HCl) ve pH 7.4 fosfat tampon çözeltilerinde gerçekleştirildi. Polimer derişimi, FBP yüklemesi ve pH'nın FBP salımı üzerindeki etkisi araştırıldı.

2. Materyal ve Metot

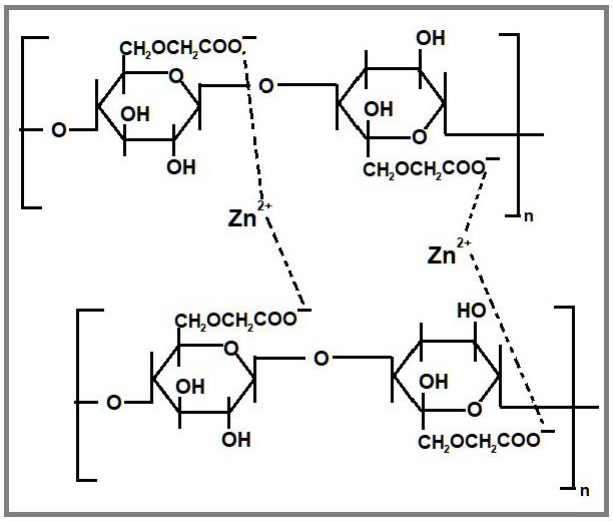
2.1 Deneyde Kullanılan İlaç ve Kimyasal Maddeler

Etken madde olarak kullanılan flurbiprofen, Atabay Firmasından (İstanbul, Türkiye) hediye olarak alınmıştır. Kapsülleme materyali olarak kullanılan NaCMC (orta viskozite) ve çapraz bağlayıcı $ZnCl_2$ Sigma-Aldrich firmasından (St. Louis, ABD) satın alındı. Salım ortamı (pH 1.2, mide ortamı) hazırlamada kullanılan hidroklorik asit, pH ayarlamada kullanılan sodyum hidroksit, pH 7.4 fosfat tamponu hazırlamada kullanılan Na_2HPO_4 ve NaH_2PO_4 Merk'ten (Darmstadt, Germany) temin edilmiştir.

2.2 NaCMC Kürelerin Hazırlanması

Zn^{2+} iyonları ile çapraz bağlı küre formülasyonları sıvıda olgunlaştırma yöntemine göre elde edildi (Bulut 2021). İlk olarak, NaCMC'un % 2'lik (m/v) çözeltisi saf suda gece boyunca bir manyetik karıştırıcıda (Nuve, Turkey) karıştırılarak hazırlandı. Bu polimer çözeltisine gerekli miktarda ilaç ilave edilerek 12 saat boyunca karıştırıldı. Bu karışım

belirli derişimdeki $ZnCl_2$ çözeltisine damla damla ilave edilerek elde edilen boncuklar hafifçe karıştırılarak sertleştirildi ve karıştırmaya 10 dakika boyunca devam edildi. Daha sonra, üretilen boncuk küreler çözeltisinden süzülerek ayrıldı ve fazla $ZnCl_2$'ü uzaklaştırmak için tekrar tekrar su ile yıkandı. Küreler teflon bir plakada oda sıcaklığında kurutulduktan sonra, 40 °C'de bir etüvde (Memmert, Germany) tamamen kurutuldu. FBP içermeyen boş küreler de şişme derecelerini belirlemek için aynı şekilde hazırlandı. Her formülasyondan on tane kürenin çapı, bir optik mikroskop (Olympus CH20BIMF200, Japan) kullanılarak ölçüldü. Küre hazırlama koşulları Çizelge 1'de özetlenmiştir. NaCMC'un $ZnCl_2$ ile olası reaksiyon mekanizması Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. NaCMC'un Zn^{2+} iyonları ile olası çapraz bağlanma reaksiyon mekanizması.

2.3 İlaç İçeriğinin Belirlenmesi

Çalışmada, tamamen kuru kürelerin FBP içeriği pH 7.4 fosfat tamponu çözeltisinde analiz edilmiştir. Belirlenen miktarda FBP yüklü kuru küreler, bir agat havanda toz haline getirildi ve 4 saat boyunca oda sıcaklığında, 100 mL pH 7.4 fosfat tamponu içinde ekstrakte edildi. 4 saat sonra, polimer süspansiyonu filtre kağıdından süzülerek ayrıldı ve süzüntü toplandı. Süzüntüdeki FBP içeriği, 247 nm dalga boyunda ultraviyole görünür bölge spektrofotometresi (Shimadzu UV-1700 Pharma) ile ölçüldü ve standart derişimlere sahip bir seri FBP çözeltisinin kalibrasyon eğrisi kullanılarak derişimlere geçildi. Tutuklanma verimliliği (TV) yüzdesi aşağıdaki denkleme (Bulut, 2020 a) göre hesaplandı:

$$TV\ (\%) = \frac{Gerçek\ FBP\ miktarı}{Teorik\ FBP\ miktarı} \times 100 \qquad (1)$$

2.4 Kürelerin Denge Şişme Derecelerinin Belirlenmesi

Boş kürelerin denge şişme derecelerini belirlemek için belirli miktardaki örnekler pH 1.2 (0.1 N HCl) ve pH 7.4 fosfat tamponu çözeltilerinde 37 °C'de 24 saat süre ile bekletildi. Bu süre bitiminde kürelerin üzerindeki yüzey suyu uzaklaştırılarak tartıldı.

Boş kürelerin denge şişme dereceleri aşağıdaki eşitlik kullanılarak bulundu.

$$Denge\ Şişme\ Derecesi\ (\%) = \frac{Şişmiş\ kürelerin\ kütlesi - kuru\ kürelerin\ kütlesi}{Kuru\ kürelerin\ kütlesi} \times 100 \qquad (2)$$

2.5 Fourier Transform İnfrared Spektrofotometresi (FTIR)

NaCMC, FBP, FBP yüklü NaCMC küre ve boş NaCMC kürelerin Infrared Spektrası, KBr diskler kullanılarak Affinity–1 CE (Shimadzu, Japan) model FTIR spektrofotometresi kullanılarak 400-4000 cm^{-1} dalga boyu bölgesinde alındı.

2.6 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)

FBP, FBP yüklü NaCMC küre ve boş NaCMC kürelerin DSC termogramları Shimadzu (Japan) model bir diferansiyel tarama kalorimetresi ile alınmıştır. Yaklaşık 3-4 mg numune, bir alüminyum panda nitrojen atmosferi altında 10 °C/dakikalık bir ısıtma hızında oda sıcaklığından 400 °C'ye kadar ısıtıldı.

2.7 Küre Çapının Belirlenmesi

Her formülasyondan 10 tane FBP yüklü NaCMC kürenin çapı bir optik mikroskopla (Olympus CH20BIMF200, Japan) ölçüldü ve ölçüm sonuçları Çizelge 1'de gösterildi.

2.8 In Vitro FBP Salım Çalışması

FBP yüklü farklı formülasyonların in vitro ilaç salımı ilk 2 saat boyunca 100 mL pH 1.2 HCl çözeltisinde ve ardından 4 saat boyunca 100 mL pH 7.4 fosfat tampon çözeltisinde incelenmiştir. Kürelerinden FBP salımı, 100 rpm hızdaki çalkalamalı su banyosunda (Daihan WSB-18, Korea) 37 °C'de 100 mL salım çözeltilerinde incelendi. Salım çözeltilerinden 6 saat boyunca belirli zaman aralıklarında 2'şer mL numuneler alındı ve salım ortamına aynı miktarda taze salım çözeltisi eklendi. Salınan FBP miktarı, ultraviyole spektrofotometresi (Shimadzu UV-1700 Pharma) ile 247 nm'de analiz edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1 Kürelerin Karakterizasyonu

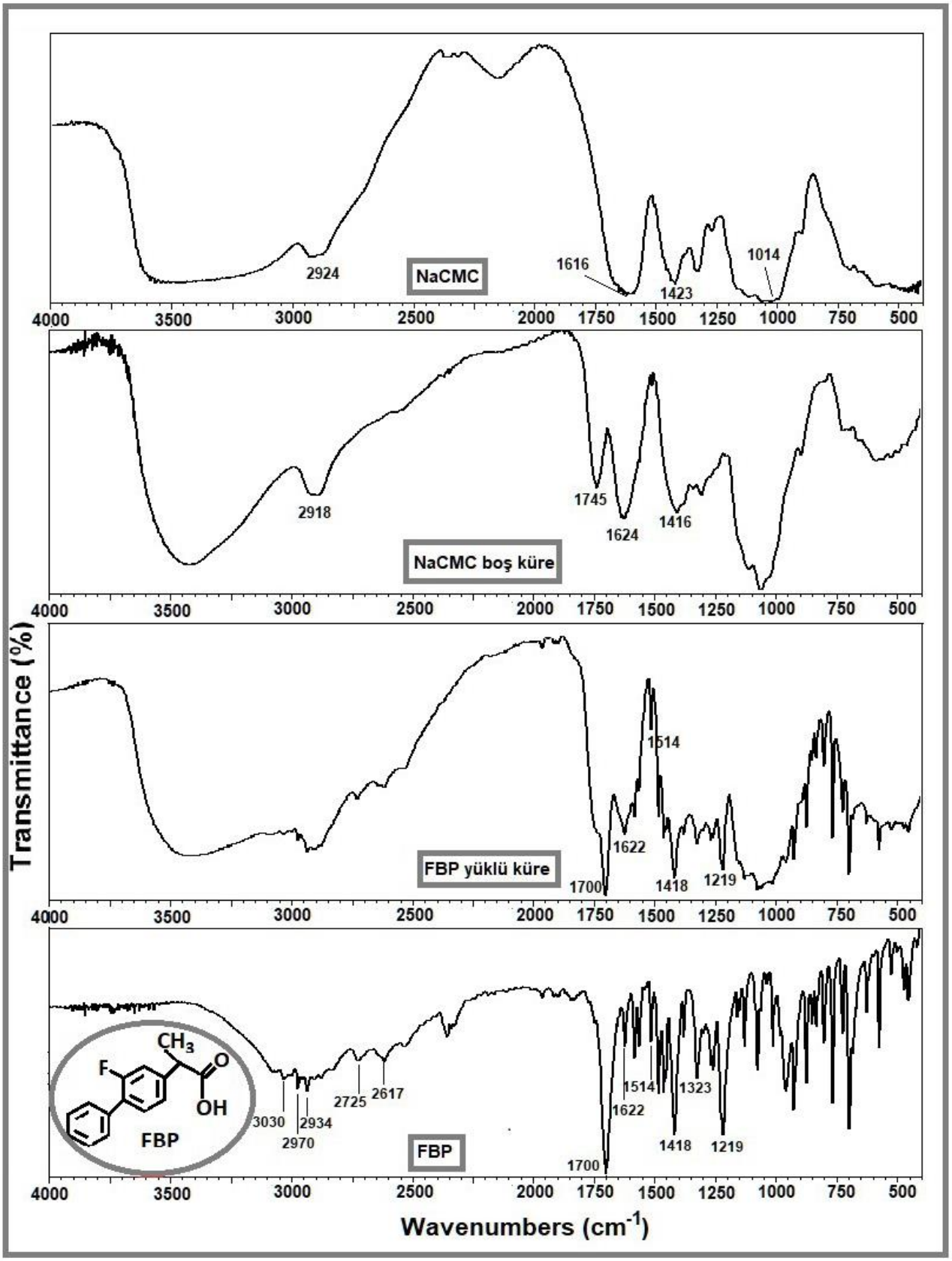
NaCMC, FBP, FBP yüklü küre ve boş kürelerin FTIR spektrumu çapraz bağlanmanın oluşumunu ve ilacın stabilitesini kanıtlamak için alınmıştır (Şekil 2). NaCMC'un spektrumunda, 3000-3600 cm^{-1}'de gözlenen geniş bandın –OH gerilmesine, 2924 cm^{-1}'de gözlenen bandın alifatik C-H gerilme titreşimine, 1616 ve 1423 cm^{-1}'deki iki güçlü bandın ise asimetrik ve simetrik COO^- gruplarına ait olduğu düşünülmüştür (Akalin ve Pulat 2018). Boş kürenin spektrumunda ise, 1745 cm^{-1}'de gözlenen ilave pik, NaCMC'un karboksil grupları ile Zn^{2+} iyonları arasındaki elektro-statik etkileşimlerden kaynaklanmaktadır (Akalin and Pulat 2018, Bulut 2020 b). FBP'nin FTIR spektrumundaki karakteristik pikler, 1700 ve 1622 cm^{-1}'de -COOH grubunun C=O gerilmesi, 1323 cm^{-1}'de C-H metil gerilmesi ve 1219 cm^{-1}'de C-F gerilmesi olarak görüldü (Malipeddi *et al.* 2016, Bulut 2020 a) İlaveten, 3100-2600 cm^{-1} civarında gözlenen pikler, alifatik ve aromatik -CH gerilmesine atfedilebilir. FBP'nin tüm karakteristik pikleri, FBP ile yüklenmiş kürelerin spektrumunda bulunur; bu, polimerler ve ilaç arasında hiçbir etkileşim olmadığını ve FBP'nin kürelere başarılı bir şekilde kapsüllendiğini doğrulamaktadır.

FBP, FBP yüklü küre ve boş kürenin DSC termogramları Şekil 3'de gösterilmektedir. FBP'nin termogramında 114 °C'de dar endotermik pik erime noktasına işaret etmektedir (Işıklan ve Erol 2020). FBP yüklü kürelerin termogramında, boş kürelerde gözlemlenen tüm endotermik piklere ilaveten FBP'nin 114 °C'deki endotermik erime piki gözlendi, bu durum kürelerdeki ilacın polimer matriste kristal olarak dağıldığını gösterir.

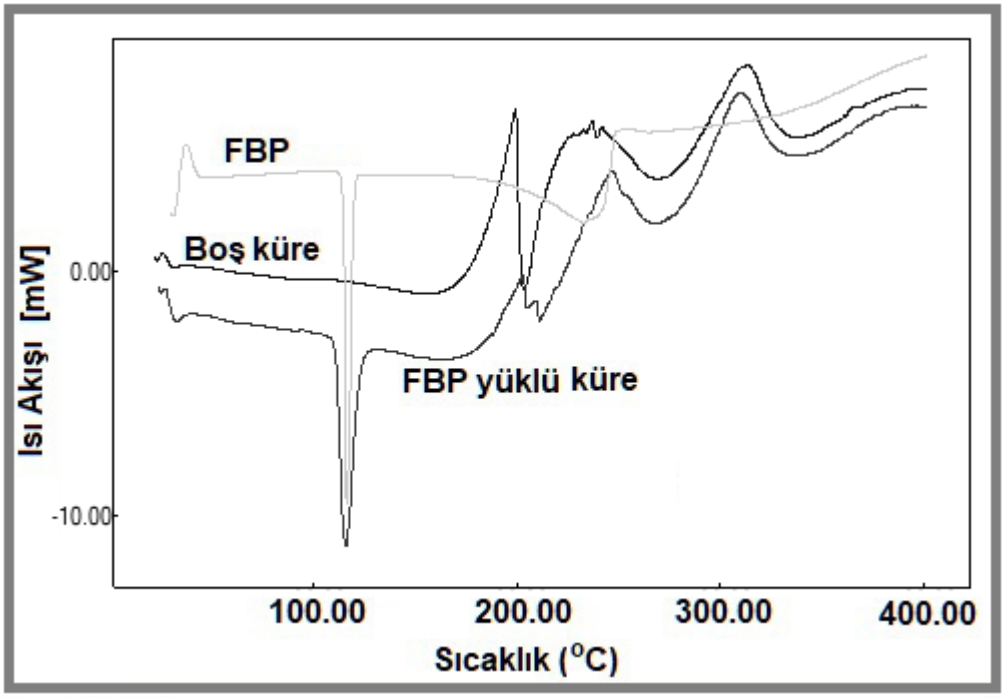
Şekil 4 incelendiğinde, % 2 ve % 3 NaCMC derişiminde hazırlanan kuru kürelerin yapılarının yassı ve yuvarlağa yakın görünümde olduğu dikkat çekti. % 4 NaCMC derişiminde hazırlanan kürelerin ise küre oluşumu sonrası ıslak hallerinin ve kurutulmuş hallerinin kuyruklu bir hal aldığı gözlendi. Bu durumun % 4 derişiminde çözeltinin diğer çözeltilere göre daha viskoz olmasına atfedilebilir. Elnashar ve arkadaşları (Elnashar *et al.* 2010) düşük molekül ağırlıklı ilaçların salımı için Ca^{2+} iyonları ile çapraz bağlı aljinat boncuk küreler hazırladı. Çalışmalarında, aljinat derişimini % 3'e çıkardıklarında, çözeltinin çok viskoz olmasından dolayı, boncukların hazırlanmasının zorlaştığını ve küresel olmayan (uzamış) tanecikler oluştuğunu bildirdiler.

Küreler, değişen polimer derişimine ve FBP yükleme yüzdesine bağlı olarak 2225.0±173.1µm ile 2472.1±209.4 µm arasında değişen çap dağılımına sahiptir (Çizelge 1). Çizelge 1 incelendiğinde, küre hazırlama çözeltisindeki polimer derişimi arttıkça, kürelerin çapı genel olarak azaldı. Diğer taraftan kürelere ilaç yüklemesi arttıkça polimer matriste ilaç içeriğinin artmasından dolayı küre çapları arttı. Bu durum polimer matristeki serbest hacimlerin ilaç molekülleri tarafından doldurmasından kaynaklanabilir (Bulut, 2020 b).

Kürelerin tutuklama verimliliği ve küre verimi, polimer matrisin tipine ve kürelerin hazırlama koşullarına bağlı olarak değişir. Çapraz bağlama süresi 10 dakika ve $ZnCl_2$ derişimi 0.1 M hazırlanma koşullarına sahip kürelerin NaCMC derişimi % 2'den % 4'e artırıldığında, tutuklama verimliliği (%) ve küre verimi (%) büyük oranda azaldı. Öte yandan, FBP yüklemesinin artırılması kürelerin tutuklama verimliliği ve küre veriminde bir artış sağladı.



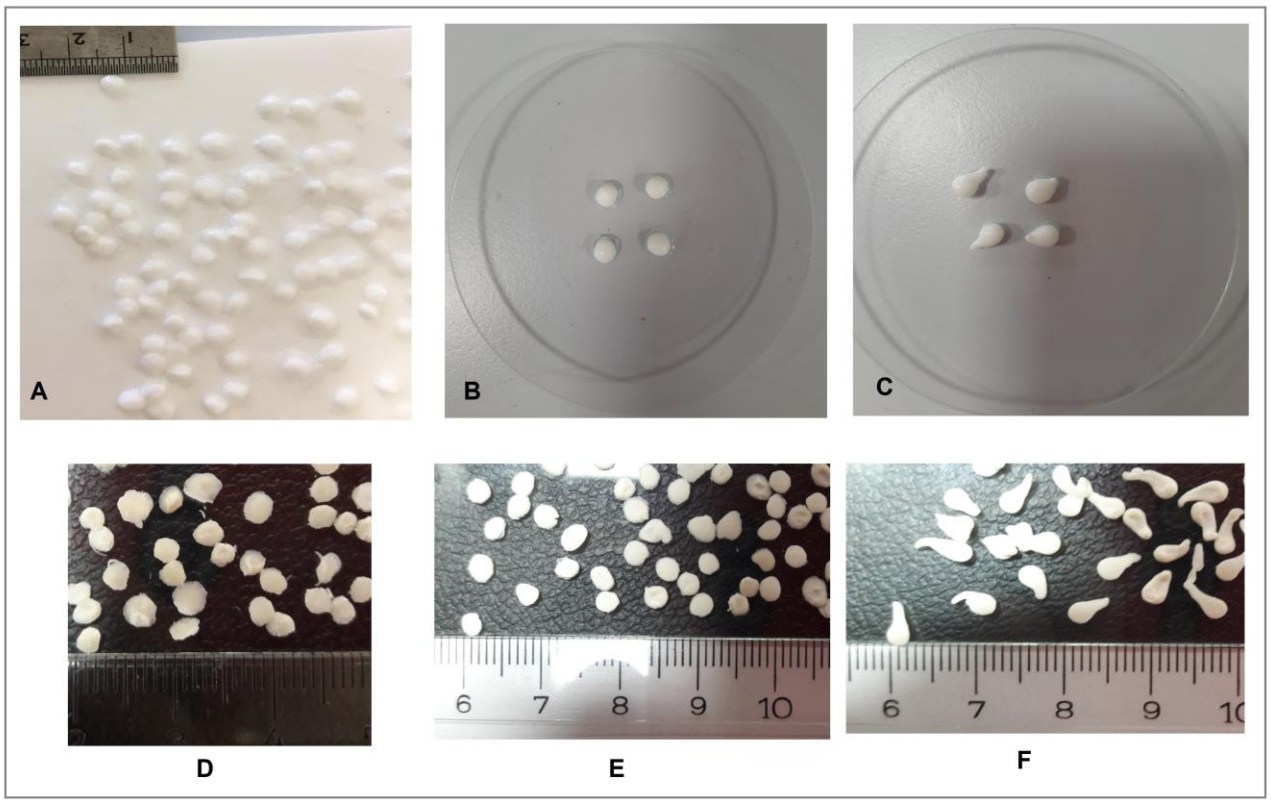
Şekil 2. NaCMC, NaCMC boş küre, FBP yüklü NaCMC küre ve FBP'nin FTIR sonuçları.



Şekil 3. FBP, NaCMC boş küre, FBP yüklü NaCMC kürelerin DSC termogramları.

Çizelge 1. Tüm küre formülasyonları için hazırlama koşulları, ortalama partikül boyutu (µm), tutuklama verimi (%) ve küre verimi (%) değerleri.

Kodu	NaCMC Derişimi (m/v, %)	$ZnCl_2$ Derişimi (M)	Çapraz Bağlama Süresi (dakika)	FBP Yüklemesi (m/m, %)	Tutuklama Verimi (%)	Küre Verimi (%)	Ortalama Küre Çapı (µm)
A_1	2	0.1	10	10	99.20	99.18	2249.3±270.6
A_2	2	0.1	10	30	98.24	96.92	2428.1±178.7
A_3	2	0.1	10	50	99.70	>100	2472.1±209.4
B_1	3	0.1	10	10	81.99	91.28	2225.0±173.1
B_2	3	0.1	10	30	84.35	94.66	2411.1±119.9
B_3	3	0.1	10	50	95.55	92.27	2401.3±119.3
C_1	4	0.1	10	10	62.75	77.92	2229.6±100.7
C_2	4	0.1	10	30	67.95	75.80	2264.0±53.3
C_3	4	0.1	10	50	68.80	71.96	2376.5±118.3



Şekil 4. (A) ve (D) % 2 NaCMC derişiminden hazırlanmış ıslak ve kuru küreler, (B) ve (E) % 3 NaCMC derişiminden hazırlanmış ıslak ve kuru küreler, (C) ve (F) % 4 NaCMC derişiminden hazırlanmış ıslak ve kuru kürelerin fotoğrafları.

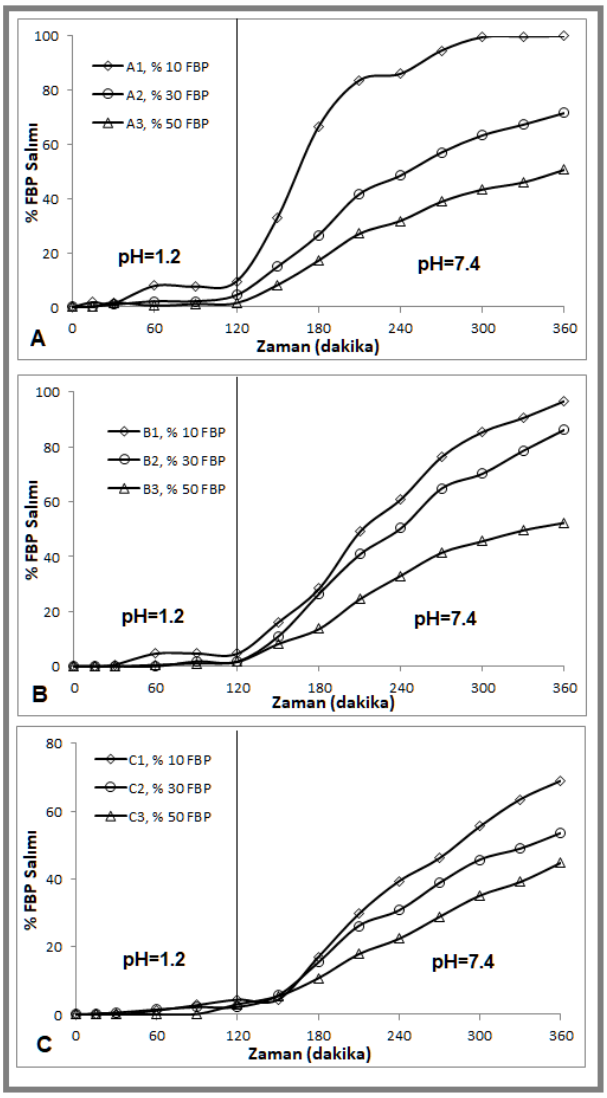
3.2 In Vitro İlaç Salımını Etkileyen Parametreler ve Şişme Çalışmaları

Kürelerden FBP'nin *in vitro* salım çalışmaları, ilk 2 saat boyunca pH 1.2 HCl çözeltisinde, ardından 4 saat boyunca pH 7.4 fosfat tampon çözeltisinde gerçekleştirildi. Şekil 5, farklı NaCMC derişimlerindeki kürelere ilaç yüklemesinin kümülatif FBP salımına olan etkilerini göstermektedir. Şekillerde görüldüğü üzere, kürelere ilaç yüklemesi arttıkça FBP salımı azalmıştır. Polimer matriste düşük miktarda ilaç molekülü bulunduğunda ilaç salımının daha yüksek olduğu açıktır. Daha düşük ilaç miktarı, Çizelge 1'de görüldüğü gibi daha küçük küre boyutuna neden olmuştur. Bu durum, kürelerin yüzey alanını artırır, bu nedenle, yüzeyden suyun girişi ve FBP'nin kürelerden difüzyonu artabilir. Kumbar et al. (2003) da benzer sonuçlar bulmuştur.

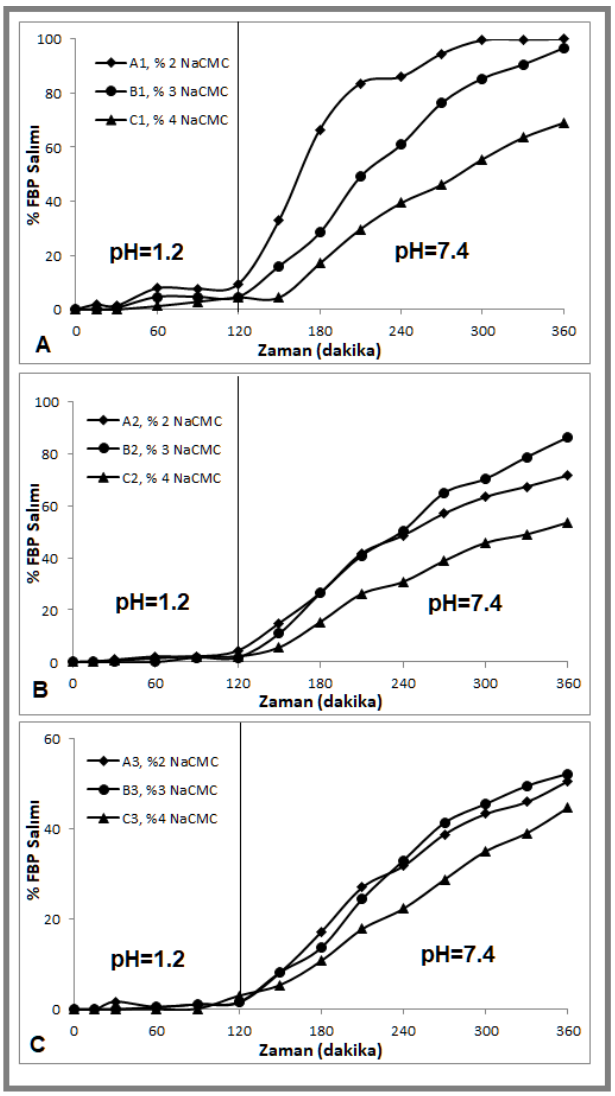
Salımı etkileyen diğer bir etkense NaCMC derişimidir. Şekil 6, farklı ilaç yüklemeleri üzerine FBP salımının etkisini gösterir. Grafiklerden, NaCMC derişiminin artmasıyla salım oranlarının %2>%3>%4 şeklinde olduğu görülmektedir. Derişim arttıkça viskozite artmakta ve ayrıca Zn^{2+} iyonları için de daha fazla COO^- grubu bulundurması sebebiyle çapraz bağlanma artmaktadır. Çapraz bağlanmanın artmasıyla daha küçük gözenek boyutuna sahip daha stabil ve kompakt bir jel membranın oluşumu çözünme ortamının kürelere nüfuzunu geciktirir ve salım hızı azalır (Elnashar *et al.* 2010). Çizelge 2'de verilen denge şişme sonuçları da FBP salım sonuçlarını desteklemektedir. NaCMC derişimi % 2'ten % 4'e yükseltildiğinde, pH 1.2 HCl çözeltisinde şişme derecesi % 113.3'den % 89.5'e düşerken, pH 7.4 fosfat tamponunda % 381.8'den % 277.8'e düştü.

pH, kontrollü ilaç salım sistemi için anahtar bir parametredir. Salım grafiklerinin tümü incelendiğinde, pH 1,2 'de ilacın çok azının salındığı, pH'nın artmasıyla FBP salımının arttığı görüldü. pH 7,4'teki daha yüksek salım, Çizelge 2'de görüldüğü

üzere kürelerin daha yüksek şişme derecesine bağlanır. pH'ın kürelerin şişme davranışına etkisini incelemek için pH 1.2 ve 7.4 ortamlarında şişme deneyleri yapıldı ve pH 7.4'teki kürelerin şişme derecesinin pH 1.2'den daha yüksek olduğu bulundu. Bu eğilim, polimer matristeki COO^- gruplarının asidik ortamda protonlanmış formda olmasına ve pH arttıkça deprotonasyon artmasına atfedilebilir. Bu kürelerin sonuçta, bağırsakta salım yapan küreler olduğu ve flurbiprofenin sebep olacağı mide irritasyonu gibi yan etkileri azaltacağı açıktır.



Şekil 5. % 2 (A), % 3 (B) ve % 4 (C) derişiminde NaCMC küreler için ilaç yüklemesinin FBP salımına etkisi. (Zn^{2+} derişimi 0.1 M, çapraz bağlama süresi 10 dakika)



Şekil 6. % 10 (A), % 30 (B) ve % 50 (C) ilaç yüklemesi için NaCMC derişiminin FBP salımına etkisi. (Zn^{2+} derişimi 0.1 M, çapraz bağlama süresi 10 dakika)

Çizelge 2. Zn^{2+} iyonları ile çağraz bağlı boş NaCMC kürelerin denge şişme derecesi (Zn^{2+} derişimi:0.1 M, çapraz bağlama süresi 10 dakika)

Kod	NaCMC (m/v, %)	Denge Şişme Derecesi (%) (pH 1.2)	Denge Şişme Derecesi (%) (pH 7.4)
A	2	113.3±11.1	381.8±4.4
B	3	92.8±7.4	322.9±6.7
C	4	89.5±4.0	277.8±2.9

3.3 İlaç Salım Kinetikleri

Kürelerdeki ilacın moleküler taşıma mekanizmasını anlamak için, kümülatif salım profilleri Peppas modeline uygulandı (Peppas 1985) ve ilaç salım verileri, $0 \leq M_t/M_\infty \leq 0.60$ için zamanın bir fonksiyonu olarak aşağıdaki eşitliğe göre bulunmuştur.

$$\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = kt^n \quad (3)$$

Eşitlikte, M_∞, denge zamanında salınan FBP miktarı, M_t, t zamanında salınan FBP miktarıdır ve n değeri FBP salım mekanizmasını karakterize eden sabit; ve k, FBP-polimer sisteminin karakteristik etkileşim parametresidir. Eşitlikten bulunan k, n ve r değerleri Çizelge 3'de verilmiştir. Küresel parçacıklar için, n=0.43 değeri için Fick difüzyonu hakimken, n = 0.85, Durum II taşıma (Sıfırıncı derece) ilaç salım mekanizmasına hakimdir. n değeri 0.43 ile 0.85 arasında ise, anormal veya Fickian olmayan ilaç salım mekanizmasını gösterir (Ritger and Peppas 1987). Çalışmada, n değeri 0.8415 ile 1.3361 arasında değişmiştir, kürelerden FBP salımı esas olarak sadece polimerik gevşemenin gerçekleştiği Durum II taşımayı takip etmiştir.

Çizelge 3. Eşitlik 3'ten hesaplanan k, n ve r değerleri.

Kod	$kx10^3$ (dak^{-n})	n	r	Difüzyon Mekanizması
A_1	18.04	0.8631	0.9909	Durum II
A_2	8.39	0.8415	0.9961	Fick'e Uymayan
A_3	4.71	0.8701	0.9907	Durum II
B_1	5.39	0.9888	0.9943	Durum II
B_2	2.77	1.0956	0.9961	Durum II
B_3	3.20	0.9500	0.9912	Durum II
C_1	0.59	1.3361	0.9821	Durum II
C_2	1.79	1.0640	0.9867	Durum II
C_3	1.66	1.0260	0.9990	Durum II

4. Sonuç

Bu çalışmada, NaCMC küreleri, flurbiprofenin oral uygulaması için $ZnCl_2$ çapraz bağlayıcısı varlığında başarıyla hazırlandı. Elde edilen küreler FBP'nin mide ortamında salınmasını geciktirmede başarılı oldu. FTIR ve DSC sonuçları, FBP'nin polimerik matriste kimyasal stabilitesini koruduğunu gösterdi. Fotoğraf görüntüleri, kürelerin yassı yapıda yuvarlağa yakın görünümde olduğunu, ancak polimer derişimi arttıkça kürelerde viskozite artışından dolayı kuyruklanma olduğunu gösterdi. İlaç salım çalışmaları, polimer derişiminin artmasıyla kürelerden FBP salınımının azaldığını, ilaç yükleme miktarı azaldıkça salımın arttığını göstermiştir. Kürelerden, ilaç salım mekanizması Durum II olarak tanımlanmıştır. Tüm bu sonuçlar, kürelerden FBP'nin *in vitro* salım sonuçlarına ve kinetik performansına dayalı olarak, ilaç verme uygulamaları için umut verici bir potansiyel aday olarak kullanılabileceğini gösterir.

Yazar Katkısı

Çalışmanın tasarlanması, deneylerin yapılması, sonuçların yorumlanması, taslağın hazırlanması ve son halinin onaylanması yazar tarafından yapılmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazar yazının içeriğinden ve yazılmasından sorumludur.

Etik Kurallar

Yapılan çalışmada, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Teşekkür

Yazar, destekleri için Afyon Kocatepe Üniversitesi BAP koordinasyon birimine ve flurbiprofeni sağladığı için Atabay Firmasına (Türkiye) teşekkür eder.

5. Kaynaklar

Akalın, G.O. and Pulat, M., 2018. Preparation and Characterization of Nanoporous Sodium Carboxymethyl Cellulose Hydrogel Beads. *Hindawi Journal of Nanomaterials,* **2018**, 1-12.

Bulut, E., 2020 a. Flurbiprofen-Loaded Interpenetrating Polymer Network Beads Based on Alginate, Polyvinyl Alcohol and Methylcellulose: Design, Characterization and In-Vitro Evaluation. *Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition*, **31(13)**, 1671–1688.

Bulut, E., 2020 b. Chitosan Coated- and Uncoated-Microspheres of Sodium Carboxymethyl Cellulose/Polyvinyl Alcohol Crosslinked with Ferric Ion: Flurbiprofen Loading and In vitro Drug Release Study. *Journal of Macromolecular Science Part A-Pure and Applied Chemistry*, **57(1)**, 72–82.

Bulut, E., 2021. Development and Optimization of Fe^{3+}-Crosslinked Sodium Alginate-Methylcellulose Semi-interpenetrating Polymer Network Beads for Controlled Release of Ibuprofen. *International Journal of Biological Macromolecules*, **168**, 823–833.

Bulut, E. and Şanlı, O., 2016. Novel Ionically Crosslinked Acrylamide-grafted Poly(vinyl alcohol)/Sodium Alginate/Sodium Carboxymethyl Cellulose pH-Sensitive Microspheres for Delivery of Alzheimer's Drug Donepezil Hydrochloride: Preparation and Optimization of Release Conditions. *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*, **44(2)**, 431–442.

Cryer, B. and Feldman, M., 1998. Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 Selectivity of Widely Used Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *The American Journal of Medicine*, **104(5)**, 413–421.

Elnashar, M.M., Yassin, M.A., Moneim, A.E.-F.A. and Bary, E.M.A., 2010. Surprising Performance of Alginate Beads for the Release of Low-Molecular-Weight Drugs. *Journal of Applied Polymer Science*, **116**, 3021–3026.

Işıklan, N. and Erol, Ü.H., 2020. Design and Evaluation of Temperature-Responsive Chitosan/ Hydroxypropyl Cellulose Blend Nanospheres for Sustainable Flurbiprofen Release. *International Journal of Biological Macromolecules*, **159**, 751–762.

Kim, M.S., Park, S.J., Gu, B.K. and Kim, C.-H., 2012. Ionically Crosslinked Alginate-Carboxymethyl Cellulose Beads for the Delivery of Protein Therapeutics. *Applied Surface Science*, **262**, 28–33.

Kumbar, S.G., Soppimath, K.S. and Aminabhavi, T.M., 2003. Synthesis and Characterization of Polyacrylamide-Grafted Chitosan Hydrogel Microspheres for the Controlled Release of Indomethacin. *Journal of Applied Polymer Science*, **87**, 1525–1536.

Li, J., Lu, J. and Li, Y., 2009. Carboxymethylcellulose/Bentonite Composite Gels: Water Sorption Behavior and Controlled Release of Herbicide. *Journal of Applied Polymer Science*, **112,** 261–268.

Malipeddi, V.R., Dua, K. and Awasthi, R., 2016. Development and Characterization of Solid Dispersion-Microsphere Controlled Release System for Poorly Water-Soluble Drug. *Drug Delivery and Translational Research*, **6**, 540–550.

Mallikarjuna, B., Madhusudana Rao, K, Sudhakar, P., Chowdoji Rao, K. and Subha, M.C.S., 2013. Chitosan Based Biodegradable Hydrogel Microspheres for Controlled Release of an Anti HIV Drug. *Indian Journal of Advances in Chemical Science*, **1(3)**, 144-151.

Peppas, N.A., 1985. Analysis of Fickian and Non-Fickian Drug Release from Polymer. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, **60**, 110–111.

Pourjavadi, A., Barzegar, Sh. and Mahdavinia, G.R., 2006. MBA-Crosslinked Na-Alg/CMC as a Smart Full-Polysaccharide Superabsorbent Hydrogels. Carbohydrate Polymers, **66**, 386–395.

Ramesh Babu, V., Rajinee Kanth, V., Mukund, J.M. and Aminabhavi, T.M., 2010. Novel Methyl Cellulose-Grafted-Acrylamide/Gelatin Microspheres for Controlled Release of Nifedipine. *Journal of Applied Polymer Science*, **115**, 3542–3549.

Raut, N.S., Deshmukh, P.R., Umekar, M.J. and Kotagale, N.R., 2013. Zinc Cross-linked Hydroxamated Alginates for Pulsed Drug Release. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, **3(4)**, 194-202.

Ritger, P.L. and Peppas, N.A., 1987. A Simple Equation for Description of Solute Release II. Fickian and Anomalous Release from Swellable Devices. *Journal of Controlled Release*, **5**, 37–42.

Taha, M.O., Nasser, W., Ardakani, A. and AlKhatib, H.S., 2008. Sodium Lauryl Sulfate Impedes Drug Release from Zinc-Crosslinked Alginate Beads: Switching from Enteric Coating Release into Biphasic Profiles. *International Journal of Pharmaceutics*, **350**, 291–300.

Wang, Q., Wang, W., Wu, J. and Wang, A., 2012. Effect of Attapulgite Contents on Release Behaviors of a pH Sensitive Carboxymethyl Cellulose-g-poly(acrylicacid)/Attapulgite/Sodium Alginate Composite Hydrogel Bead Containing Diclofenac. *Journal of Applied Polymer Science*, **124**, 4424–4432.