MODİFİYE KİTOSAN SENTEZİ VE İLAÇ TAŞIYICISI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

MURAT EVCİL

HAZİRAN 2022

DİYARBAKIR

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MODİFİYE KİTOSAN SENTEZİ VE İLAÇ TAŞIYICISI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

MURAT EVCİL

DİCLE ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM-ÖĞRETİM VE SINAV YÖNETMELİĞİNİN BİR PARÇASI OLARAK
KİMYA ANA BİLİM DALINDA
DOKTORA TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

HAZİRAN 2022

DİYARBAKIR

MODİFİYE KİTOSAN SENTEZİ VE İLAÇ TAŞIYICISI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Murat EVCİL tarafından Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin bir parçası olarak hazırlanan bu çalışma, aşağıda bilgileri yazılı jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Kimya Ana Bilim Dalı**'nda **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Neslihan Dalkılıç
Müdür, **Fen Bilimleri Enstitüsü**

Prof. Dr.Mehmet KARAKAPLAN
Danışman, **Kimya Bölümü,**
Dicle Üniversitesi

Sınav Jürisi:

Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY (*)
Kimya Bölümü, İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet KARAKAPLAN (**)
Kimya Bölümü, Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU
Kimya Bölümü, Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Veysel TOLAN
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Tarık ARAL
Kimya Bölümü, Batman Üniversitesi

ONAY

Tarih: 28/06/2022

(*) Sınav Jürisi kısmının birinci satırına Jüri Başkanının bilgilerini yazınız.
(**) Sınav Jürisi kısmının ikinci satırına Tez Danışmanının bilgilerini yazınız.

Babama…∞

Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tez çalışmasında yer alan tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu beyan ederim. Ayrıca, bahse konu bu kural ve ilkelerin gerektirdiği üzere, bu çalışmada özgün olmayan tüm bilimsel içerikleri kurallara uygun biçimde alıntılayıp kaynak gösterdiğimi beyan ederim. Beyanımla çelişen herhangi bir delil bulunduğu takdirde tüm sorumluluğu üstleneceğimi kabul ederim.

Ad, Soyad: Murat EVCİL

TEŞEKKÜR

Öncelikle danışmanım Prof.Dr.Mehmet Karakaplan'a çalışmanın daha fikir aşamasından, örnekleme, deney setlerini oluşturma, analizlerin yorumlanması ve tez taslağındaki düzenlemelere kadar sağladığı destek ve gösterdiği sabırdan dolayı teşekkür ederim. Jüri üyelerime de bu tezin daha nitelikli bir hale gelmesi için yaptıkları eleştiri ve önerileri için teşekkür ederim.

Tezin her aşamasındaki yardımları ve yol göstericiliği için Dr. Mehmet Çolak, Doç.Dr.Nermin Meriç ve Doç.Dr.Cezmi Kayan' a çok teşekkür ederim. Analizlerin yorumlanması ve çizim aşamalarında sunduğu destek için Dr.Serhat Uzan'a teşekkür ederim. FT-IR spektrumlarımın alınmasında yardımlarını esirgemeyen Dr.Erdal Ertaş ve Dr. Filiz Koyuncu'ya çok teşekkür ederim. Tezin her aşamasında yanımda olup destek olan Dr. Barış Kurt ve Dr.Ahmet İsmail Özkan'a teşekkürü borç bilirim.

Bu çalışmaya laboratuvar imkanı sağlayan Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümüne ve Dekanlığına ve de teze emeği geçen tüm Fen Fakültesi çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum

Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (DÜBAP), bu tez çalışması için sağladıkları finansal destek için (Proje No: DÜBAP: FEN.19.009) teşekkürü borç bilirim.

En önemlisi bu süreçte beni yalnız bırakmayan, desteklerini esirgemeyen eşime ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
TABLOLAR LİSTESİ x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ xii
ÖZET xiii
ABSTRACT xiv
1. GİRİŞ 1
1.1 Kitosanın Çözünürlüğü 4
1.2 Kitosanın Kimyasal Modifikasyonu 6
1.3 Kitosan Schiff Bazı (CSBs) 7
1.4 Çapraz Bağlı Kitosan (CLC) 8
1.4.1 Kimyasal çapraz bağlanma 9
1.4.2 Fiziksel çapraz bağlanma 11
1.5 Kitosan ve Türevlerinin Farklı Morfolojik Formları 14
1.5.1 Kitosan mikroküreleri 14
1.5.2 Kitosan tabletler 15
1.5.3 Kitosan nanopartiküller 15
1.5.4 Kitosan nanofiberleri 16
1.5.5 Kitosan boncuklar 16
1.5.6 Kitosan film 17
1.5.7 Kitosan hidrojel 18
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR 23
3. MATERYAL VE METOT 32
3.1 Materyal 32
3.1.1 Kullanılan materyaller 32

3.1.2 Kullanılan materyal 32
3.1.3 Kullanılan araç ve cihazlar.....32
3.2 Metot 33
3.2.1 2-[(2,3-dihidroksi)-1-propanoksi]benzaldehit'in sentezi (SAD): 33
3.2.2 Kitosan-SAD hidrojellerinin sentezi (CSADJ1-3).....34
3.2.3 Kitosan-SAD filmlerinin sentezi (CSADF1-3).....36
3.2.4 Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....38
3.2.5 X-Işını Kırınımı (XRD) 38
3.2.6 Biyopolimer jellerin su tutma kapasitesi 38
3.2.7 Biyopolimer filmlerin su tutma kapasitesi.....38
3.2.8 Biyopolimer jellerin ilaç salınım çalışması.....39
3.2.9 Biyopolimer filmlerin kalınlığı 39
3.2.10 Biyopoimer filmlerin sudaki çözünürlüğü 39
4. BULGULAR ve TARTIŞMA 40
4.1 FT-IR Spektroskopisi 40
4.2 NMR Spektroskpisi.....41
4.3 Biyopolimer Filmlerin XRD Analizleri 42
4.4 Biyopolimerlerin Termal Gravimetrik Analizi 43
4.5 Biyopolimerlerin SEM Görüntüleri 45
4.5.1 Biyopolimer jellerin SEM görüntüleri.....45
4.5.2 Biyopolimer filmlerin SEM görüntüleri 47
4.6 Biyopolimerlerin Su Tutma Kapasitesi 47
4.6.1 Biyopolimer jellerin su tutma kapasitesi 47
4.6.2 Biyopolimer filmlerin su tutma kapasitesi.....49
4.7 Biyopolimer Filmlerin Kalınlığı ve Çözünürlüğü.....50
4.8 Biyopolimer Jellerin İlaç Salınımı 50
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 52

5.1 Önerilen Çalişmalar.....54
KAYNAKLAR.....56
EKLER.....67
ÖZGEÇMİŞ / CURRICULUM VITAE 78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1 Kitosanın Yapısı....3
Şekil 1.2 Kitosanın Farmasötikte Kullanımı....4
Şekil 1.3 Çift Schiff Bazlı Kitosanların Hazırlanması....8
Şekil 1.4 Fiziksel ve kimyasal Çapraz Bağlanma....9
Şekil 1.5 Çift Schiff Bazlı Kitosanların Sentezi....10
Şekil 1.6 CH ve Çapraz Bağlayıcı Glutaraldehit (GA) Kimyasal Çapraz Bağlanması 10
Şekil 1.7 ECH ve CH'nin Kimyasal Çapraz Bağlanması....11
Şekil 1.8 CH ve TPP Arasındaki Fiziksel Çapraz Bağlanma....13
Şekil 1.9 Kitosan ve Türevlerinin Farklı Morfolojik Formları....14
Şekil 1.10 Hidrojelin Şematik Gösterimi ve Sudaki Şişmesi....19
Şekil 1.11 Modifiye Kitosan Biyopolimer Sentezi....21
Şekil 2.1 DCF Varlığında ki Hidrojelin Gösterimi....23
Şekil 2.2 Amfifilik Hidrojel Sentezi....25
Şekil 2.3 Salisil-imin-Kitosan Hidrojelinin Su Tutma Kapasitesi....26
Şekil 2.4 Kitosan- Küminaldehit Hidrojelinin Sentezi....27
Şekil 2.5 Kitosan- Küminaldehit Hidrojelinin Su Tutma Kapasitesi....28
Şekil 2.6 Vanilin-Kitosan Sentezi....29
Şekil 2.7 Kitosan/Vanilin Hidrojeli Sentezi....30
Şekil 2.8 Bakır(II) Kompleksi Schiff Bazlı Kitosan Sentezi....31
Şekil 3.1 2-[(2,3-dihidroksi)-1-propanoksi]benzaldehit'in sentezi (SAD)....34
Şekil 3.2 Kitosan-SAD Hidrojellerinin Sentezi....34
Şekil 3.3 Kitosan/SAD Sentezi....35
Şekil 3.4 Kitosan/ SAD Jelatörleri....35
Şekil 3.5 Kitosan/ SAD Hidrojelleri....36
Şekil 3. 6 Kitosan/ SAD Film Sentezi....36
Şekil 3.7 Kitosan/ SAD Filmleri....37
Şekil 4.1 CH ve CSAD1-3 IR Spektrumu....41
Şekil 4.2 CSADJ'lerin ^{1}H NMR Spektrumu....42

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1 Kitosanın çeşitli organik asitler içinde çözünebilirlik durumu.....5
Tablo 1.2 Kitosan Filminin Fizikokimyasal Özelliklerini Etkileyen Faktörler.....17
Tablo 4.1 Biyopolimer Filmlerin Kalınlığı ve Sudaki Çözünürlüğü.....50

EKLER LİSTESİ

Ek 1.A SAD'ın 1H NMR Spektroskopisi..... 68

Ek 1.B SAD'nin ^{13}CNMR Spektroskopisi..... 69

Ek 2 CSADJ1'ın 1H NMR Spektroskopisi..... 70

Ek 3 CSADJ2'nin 1H NMR Spektroskopisi..... 71

Ek 4 CSADJ3'ün NMR Spektroskopisi..... 72

Ek 5 Kitosan'ın FT-IR Spektroskopisi..... 73

Ek 6 SAD'ın FT-IR Spektroskopisi..... 74

Ek 7 CSAD1'ın FT-IR Spektroskopisi..... 75

Ek 8 CSAD2'nin FT-IR Spektroskopisi..... 76

Ek 9 CSAD3'ün FT-IR Spektroskopisi..... 77

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Simge	**Açıklama**
µm	Mikrometre
Hz	Hertz
Δ	Kimyasal kayma
IC50	Maksimum Inhibisyon Konsantrasyonu

Kısaltma	**Açıklama**
CH	Kitosan
CSAD	Modifiye Biyopolimer
CSADJ	Kitosan Bazlı Hidrojel
CSADF	Kitosan Bazlı Film
SAD	Salisaldehitdiol
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
XRD	X-Işını Kırınımı
CLC	Çapraz Bağlı Kitosan
CSBs	Kitosan Schiff Bazı
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
DSC	Differansiyel Taramalı Kalorimetre
TGA	Termogravimetrik Analiz
CSD_X	Kitosan-Salisilaldehit Hidrojelleri
DCF	Diklofenak Sodyum Tuzu
CS_X	Salisil-Imin-Kitosan Hidrojeller
CSBCu	Kitosan Bazlı Schiff Bakır(II) Komplekleri
CH_M	Düşük Molekül Kütleli Kitosan
CH_L	Orta Molekül Kütleli Kitosan

ÖZET

MODİFİYE KİTOSAN SENTEZİ VE İLAÇ TAŞIYICISI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Evcil, Murat
Doktora, Kimya Bölümü
Danışman: Prof. Dr. Mehmet KARAKAPLAN
Haziran 2022, 94 sayfa

Kitosan iskeletine bağlayıcı amfifilik bileşik salisilaldehiddiol (SAD), nükleofilik reaktif salisilaldehid ve hidrofilik reaktif 2,3-epoksi-1-propanol (glisidol)'ün epoksit halka açılması tepkimesi ile yüksek verim ve regioseçicilikte sentezlendi.Kitosana değişen oranlarda SAD bağlayıcı grubun imin kondenzasyonu yöntemi ile kovalent bağlanarak üç adet kitosan türevi biyopolimer elde edildi. Sentezlenen modifiye kitosan biyopolimerlerden hidrojel (CSADJ1-3) ve film (CSADF1-3) formları hazırlandı. Kitosan SAD biyopolimerlerin yapıları Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektroskopi, Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC), X-Işınları Kırınımı (XRD) verileri ile aydınlatıldı. Spektral veriler, SAD grubunun kitosan iskeletine bağlandığını açık bir şekilde göstermektedir. Taramalı Electron Mikroskobu (SEM) verileri hidrojellerin gözenekli bir yapıya sahip olduğu ve bağlayıcı grubunun artan oranıyla yapının gözenek boyutunun küçüldüğünü göstermektedir. CSADJ1-3 hidrojeller asidik ve bazik ortamda çözünmezken su tutmak suretiyle şişme özellikleri bulunmaktadır. Nötral pH değerlerinde hidrojellerin su tutma kapasiteleri sırasıyla CSADJ1, CSADJ2, and CSADJ3 şeklindedir. Termal gravimetrik analiz (TGA) ve DSC sonuçları hidrojel ve filmlerin termal olarak kararlı olduğunu göstermektedir. Hidrojellerin ilaç salınımını incelemek amacıyla ibuprofen model ilaç olarak seçilmiştir. CSADJ1-3 hidrojellerin ilaç salınım hızı gözenek yapılarına bağlı olarak değişmektedir. Suda düşük şişme oranı ve pH>3'te düşük çözünürlük sergileyen, herhangi bir plastikleştirici kullanılmadan sentezlenen CSADF1-3 filmleri; tıbbi cihazları korumak için ince tabaka sistemleri ve gıda ambalajları için önerilebilecek mekanik dayanıklıkta ve kalınlıkta hazırlandı. Bağlayıcı grup oranının biyopolimerik filmlerin termal kararlılıkları morfolojik yapıları, su tutma kapasiteleri ve çözünürlükleri gibi fizikokimyasal özellikleri üzerine etkili olmaktadır. Biyopolimerlerin fizikokimyasal özellikleri dikkate alındığında doku mühendisliği, yara iyileştirici reaktif, ilaç taşıyıcı ve salıcı sistemler, yüzey kaplayıcı malzeme vb. birçok biyomedikal alanda bu yeni modifiye kitosan malzemeler kullanılabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kitosan, Hidrojel, İlaç taşıma, Kitosan bazlı film, Schiff bazı.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF MODIFIED CHITOSAN SYNTHESIS AND DRUG DELİVERY PROPERTIES

Murat EVCİL
Doctor of Philosophy in Department of Chemistry
Supervisor: Prof. Dr. Mehmet KARAKAPLAN
June 2022, 94 pages

Amphiphilic compound salicylaldehydediol (SAD) as a linker group to the chitosan backbone was synthesized from nucleophilic reactive salicylaldehyde and hydrophilic reactive 2,3-epoxy-1-propanol (glycidol) by epoxide ring opening reaction in high yield and regioselectivity. Three modified chitosan biopolymer have been synthesized by covalently bonding of dynamic imination reaction with varying concentrations of SAD as a linker group to the chitosan. Modified chitosan biopolymers transformed as hydrogel (CSADJ1-3) and films (CSADF1-3) forms. Structur of biopolymers were evaluated by Fourier Transform Infrared (FT-IR) spectroscopy, Nuclear Magnetic Rezonans (NMR), Differential Scanning Calorymery (DSC), X-Ray Diffraction (XRD) data. This results clearly show that the SAD linked to the chitosan backbone. The data of Scaning Electron Microscopy of the fabricated hydrogels show the fabricated hydrogels had a porous structure and pore sizes reduced with increasing of SAD group ratio. In both acidic and alkaline medium, the SAD linking group created networks that were insoluble, but swelled in aqueous media. The highest swelling capacity of hydrogels was obtained at pH 7 with the order of CSADJ1, CSADJ2, and CSADJ3, respectively. The high thermal stability of modified chitosan was determined by thermal gravimetric analysis (TGA) and differential electron scanning (DSC). Ibuprofen was selected as a model drug, and the controlled releases of ibuprofen are influenced by the pore sizes of hydrogels. The reaction takes place with high conversation and amazingly mechanically resistant thickness films without using any plasticizer that exhibits low water solubility and low swelling ratios at pH > 3, which can be suggested as thin layer protecting systems for medical devices and food packaging. The concentrations of linker group effect different physicochemical features of the biopolymer, including thermal stability, shape, swelling, and water solubility. Considering the physicochemical properties of biopolymers, tissue engineering, wound healing reagent, drug carrier and release systems, surface coating material, etc. These new modified chitosan materials can be used in many biomedical fields.

Keywords: Chitosan, Hydrogels, Chitosan based film, Drug delivery, Schiff bases.

1. GİRİŞ

Biyopolimerler, sahip oldukları fonksiyonel özellikler nedeniyle değişik kullanım alanlarına sahiptir. Biyopolimerlerin çoğu günümüzde ticari olarak kullanılmakta ve gelecekte kullanımlarının artacağı görülmektedir. Bir Biyopolimer olarak kitosan ilaç endüstrisinde çeşitli uygulama alanlarına sahiptir. Biyolojik polimerler günümüzde hem araştırma hem de endüstriyel alanda ilgi çekici konumlarını sürdürmektedir. Bir biyopolimer olarak kitosan farmasötik alandaki kullanımı yirminci yüzyılın son yıllarına dayanmaktadır. Amino polisakkarit olarak bilinen kitosanın bir yararlı yönü katyonik karakteri yanında ılımlı şartlarda modifiye edilebilir veya yeni grupların takılabileceği bir reaktif amino grubuna sahip olmasıdır. Kitosanın biyouyumluluğu ve biyolojik bozunurluğu yanında antimikrobiyal aktivitesi ve düşük immünojenisitesi gibi özellikleri sayesinde birçok alanda kullanım fırsatı yaratmaktadır. Kontrollü ilaç taşınımı kitosanın önemli uygulama alanlarından biridir.

Kitosanın ilaç endüstrisinde antiülser, anti-tümür hemostatik (kanama durdurucu), tabletler için yardımcı madde, kontrollü ilaç salınım, jel, absorpsiyon artırıcı, yara iyileştirici ürünler, mikro ve nanopartiküller yapısında yer almaktadır.

Biyouyumluluğu, kimyasal aktivitesi, kaynağının bol oluşu ve düşük fiyatı gibi özellikler kitosanı ilgi çekici hale getirmektedir. Katyonik amino grubu içeren polisakkarit kitosan yaygın olarak biyomedikal alanda kullanılmaktadır. Ancak kitosanın sulu ve organik çözücülerdeki düşük çözünürlüğü, kullanımını ve modifiye edilmesi önünde engel teşkil etmektedir.

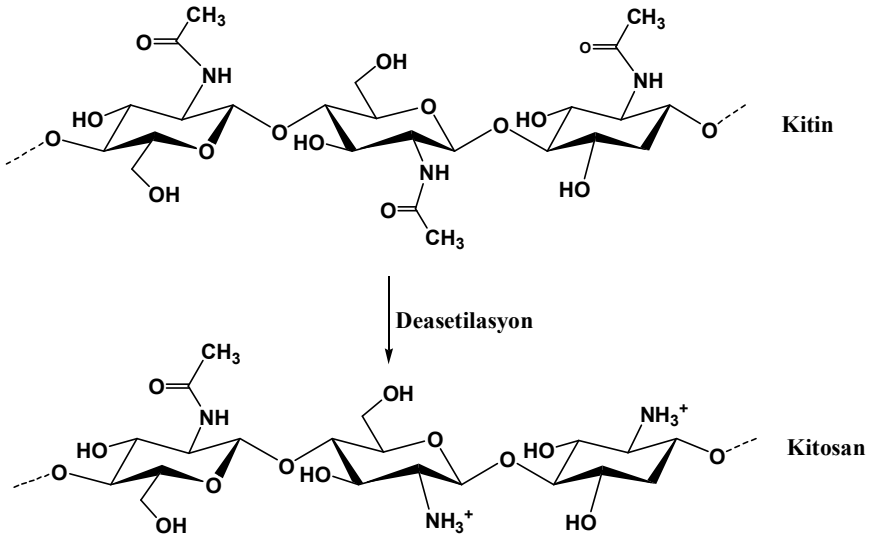
Kitosan, güçlü moleküller arası hidrojen bağlarının yol açtığı yüksek kohezyon enerjisi nedeniyle alkoller, su ve seyreltik asitler gibi tipik birçok çözücüde çözünmez. Bu durum kitosanın kullanım ve işlenmesi için temel bir sorun teşkil etmektedir. Hidrofilik veya lipofilik karakteri artırılmış modifiye kitosanlara yönelik uygulamalar gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışmada, hidrofilik ve hidrofobik karakterli salisilaldehit türevlerinin kitosana kovalent bağla modifiye edilmesi planlanmaktadır. Hedeflenen modifiye üründe kitosanın kendisi gibi biyouyumlu

olması ile birlikte modifiye grubun da biyouyumlu ve doğal bileşenler olması özellikle ilaç salınımında etkin bir şekilde kullanılacağı düşünülmektedir. Ayrıca çözünürlüğü artırılmış modifiye kitosanın jel veya antimikrobiyal olarak kullanımı özellikleri incelenecektir.

Kitin, eklem bacaklıların ana maddesi olup yüksek dereceden asetillenmiş glükozamin ünitesinin β-1,4 yerinden birbirine bağlanmasıyla oluşmuş polimerik bir yapıdır (Sakurai, 1990). Kitosan biyopolimerin kimyasal yapısı selüloza çok benzemektedir. Selüloz ile kitosan biyopolimeri arasındaki tek fark selüloz yapısında bulunan hidroksil fonksiyonel gruplardan birinin yerine primer amin fonksiyonel grubunun bulunmasıdır. Kitosan, genel olarak deniz kabuklularından üretilen kitinin deasetillenmiş türevi olarak bilinmektedir (Rinaudo, 2006; Sannan vd., 1977).

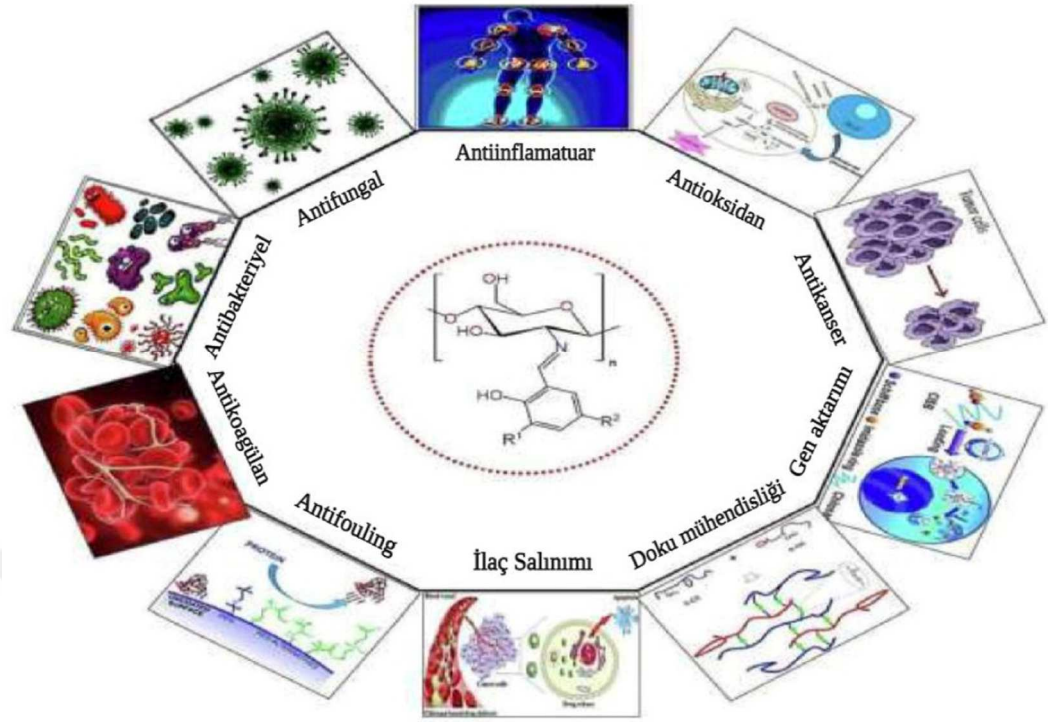
1 Deasetilasyon, kitin yapısında bulunan asetil gruplarının indirgenmesi işlemidir ve deasetilasyon derecesi, kitinin zincir yapısında bulunan asetil gruplarının yüzde kaçının indirgendiğini ifade eder.

2 Bu durum kitosan biyopolimerinin zincir yapısının polikatyonik olmasını sağlar ve kitosanın birçok üstün özelliği bu polikatyonik yapıdan ileri gelmektedir. Bu avantajın yanı sıra zincir yapısında hem hidroksil hem amin gruplarının bulunması ve bu grupların farklı şekillerde modifiye edilebiliyor olması da kitosanın kullanımını öne çıkaran bir durumdur. Kitin ve kitosan biyopolimerlere ait kimyasal yapıların gösterimi Şekil 1.1'de verilmiştir.



Şekil 1.1 Kitosanın Yapısı

Kitosan ilk defa Rouget tarafından 1859'da doğal kitin polimerinin deasetillenmiş formu olarak keşfedildi ve tartışılmaya başlandı. 1990'lı yılların başında kitosanın farmasötik alana girmeye başlaması ile etkin ve yeni bir tedavi sistemi yaratmak amacıyla araştırmacılarda ve endüstri alanında ilgi uyandırmaya başladı (Raafat ve Sahl, 2009). Biyopolimerler, sahip oldukları fonksiyonel özellikler nedeniyle değişik kullanım alanlarına sahiptirler. Biyopolimerlerin çoğu günümüzde ticari olarak kullanılmakta ve gelecekte kullanımlarının artacağı görülmektedir. Kitosan'ın biyolojik bozunabilirliği ve göz ardı edilebilir sitotoksiteye sahip oluşu ile ilaç endüstrisinde ciddi ölçüde uygulama alanı yaratmaktadır. Kitosanın ilaç endüstrisindeki rolü yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Tabletler için yardımcı madde (Sawayanagi Y ve Nambu N., 1982) antiülser, yara iyileştirici ve hemostatik, kontrollü salınım dozaj formu, jel, absorpsiyon artırıcı, ilaç çözünürleştirici, mikro ve nanopartiküllller gibi çeşitli yararlı farmakolojik özelliklerinin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, medikal yapay deri, cerrahi dikiş iplikleri, yapay kan damarları, kontrollü ilaç salınımı, kontakt lens yapımı, yara bandı, sargı bezi, kolestrol kontrolü (yağ bağlayıcı), antifungal, antibakteriyal, seklinde sıralanabilmektedir (Zargar vd., 2015 ; Demir, 2015).



Şekil 1.2 Kitosanın Farmasötikte Kullanımı

1.1 Kitosanın Çözünürlüğü

Kitosan moleküller arası güçlü hidrojen bağlarının yol açtığı yüksek kohezyon enerjisi, kitinin alkoller, su ve seyreltik asitler gibi tipik birçok çözücüde çözünmesini engellemektedir (Zargar vd., 2015). Bu durum kitinin işlenmesi ve kullanımı için temel bir sorun teşkil etmektedir. Primer amino gruplarının pKa değerinin 6.3 olması nedeniyle kitosanın seyreltik asetik asit çözelti ortamında, kitinin %50 ve daha fazla deasetilasyon derecesine ve polimerin kaynağına bağlı olarak çözünür. Çözünürlük D-glikozaminin tekrarlanan amino grubunun protonlanması ile polisakkaritin bir polielektrolite dönüşmesi ile meydana gelir. Kitosanın çözünürlüğü genellikle %1 veya 0.1 M asetik asitte çözmekle test edilir (Rinaudo, 2006). Asit miktarının çözülecek kitosan miktarına bağlı olması, proton konsantrasyonu en azından NH_2 birimi kadar olması gerektiği ve protonlanma derecesinin aşamalı olarak artması, kitosanın çözünlüğünü artırdığı ifade edilmektedir. Farklı deasetilasyon derecesine sahip kitosanlar arasında çözünürlük farklılıkları kitosanların enzimlere (pH 6.5'te enzim deneyi gerçekleştirilir)

erişilebilirliği ve kitosanların biyolojik etkileri (kitosanların in vivo ve in vitro test edilmesi genellikle nötr pH değerleri) üzerinde ciddi bir etkisinin olduğunun altını çizdiler. Demir kitosanın çeşitli organik asitler içinde çözünebilirlik durumu üzerinde yapmış olduğu çalışma Tablo 1.1'de gösterilmiştir (Demir, 2015).

Tablo 1.1 Kitosanın çeşitli organik asitler içinde çözünebilirlik durumu

Asitler	**Kitosan Konsantrasyonu**				
	%1	%5	%10	%50	>%50
Asetik	+	+	+		
Sitrik	-	+	+		
Formik	+	+	+	+	+
Laktik	+	+	+		
Malik	+	+	+		
Malonik	+	+	+		
Tartarik	-	-	+		

+ : Çözünebilir
- : Çözünemez

Sorlier vd. (2001) deasetilasyon derecesine bağlı olan amino gruplarının katyonikliğinin polimerin ayrışması üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ve molekül kütlesi ve deasetilasyon derecesinin kitosan çözünürlüğü üzerinde önemli etkiye sahip olduğunu gösterdiler. Kitosanın çözünürlüğü, molekül kütlesi azaltılarak arttırılabilinir. Molekül kütlesi, molekül içi olduğu kadar moleküller arası etkisi ile kitosanın farklı konformasyon kazanmasını sağlayan N-asetilglukozamin ünitelerinin sayısını değiştirir. Bununla birlikte, deasetilasyonunu kontrol ederek çözünürlüğü artırmak düşük verim maliyetine yol açar (Kurita vd., 1991). Sogias vd. (2010) kitosan kristallerini parçalayarak, kitosan çözünürlük aralığının genişlediği tespitinde bulundular. Kitosan çözünürlüğünün arttırılması için fiziksel ve kimyasal iki yaklaşım sergilediler. Kimyasal yaklaşımlarında pH=7.4 üzerinde yeniden asetilasyon ile kitosan çözünürlüğü artırıldı. Fiziksel yaklaşımda ise üre ve guanidin hidroklorür gibi katkı maddelerinin kullanılması ile makromoleküller arası hidrojen bağının kırılmasından ibarettir. 8 mol/L üre ve 1,5 mol/L guanidin hidroklorür varlığında kitosanın çözünürlüğü sırasıyla pH = 8.0 ve 6.5'te değiştirildi.

Kitosanın aynı zamanda organik çözücülerin çoğunda çözünmemesi hidrofobik ilaçların salınım ve kapsülü olarak kullanımını sınırlamaktadır. Hidrofobik ilaç

kapsülleme etkinliğini artırmak amacıyla çok sayıda kitosan türevi hazırlandı (Maestrelli vd., 2006; You vd., 2013). Kitosanın çözünürlüğünü istenen koşullara uyarlamak için kuaternerleşme Murata (1996), alkilleme Sashiwa (2003), Yang (2002), asetilleme Sashiwa (2003), Kubota (2000), Sorlier (2001), karboksimetilleme Muzzarelli (1982), polietilenoksit konjugasyonu Sugimoto (1998), kitosan/poliol tuz kombinasyonu Chenite (2000), N-trimetil kitosan üretimi Sieval (1998) vb. yöntemler önerilmektedir. Bununla birlikte bu yöntemlerin birçoğunun sınırlamaları ve sakıncalarının olduğu bilinmektedir (Park vd., 2003).

Hidrofilik veya lipofilik karakteri artırılmış modifiye kitosanın önemli uygulama alanlarından biri kontrollü ilaç salınım sistemleridir. Hidrofilik karakteri artırılmış kitosan türevleri arasında biyouyumluluğu ve çözünürlüğü sebebiyle glikol-kitosanlar ilaçlar için popüler bir taşıyıcı olarak ortaya çıkmaktadır (Kim vd., 2005; Kwon vd., 2003). Kontrollü ilaç salınımı; kitosan mikroküreleri, kitosan tabletler, kitosan nanopartiküller, kitosan nanofiberleri, kitosan boncuklar, kitosan film, kitosan hidrojeller olmak üzere değişik formülasyonlarda uygulanmaktadır (Ali ve Ahmed, 2018).

Kitosanın çözünürlüğünü istenen koşullara uyarlamak için ;

- Kuaternerleşme
- Alkilleme
- Asetilleme
- Karboksimetilleme
- Polietilenoksit konjugasyonu
- Kitosan/poliol tuz kombinasyonu
- *N*-trimetil kitosan üretimi vb. yöntemler önerilmektedir.

1.2 Kitosanın Kimyasal Modifikasyonu

Genel olarak, kitosan üç ana fonksiyonel grup içerir. Kitosan omurgası boyunca C2–NH_2, C3–OH ve C6–OH fonksiyonel grupları bulunur. C2–NH_2 ve C6–OH'taki gruplara kolayca erişilebilip modifiye edilebilirken C3'teki OH'ı sterik engelden dolayı modifiye etmek daha zordur. Fakat belirli kimyasal reaksiyonlar yoluyla bunun üstesinden gelinebilir (metilasyon, asetilasyon, sülfatlama) (Qin vd., 2020;

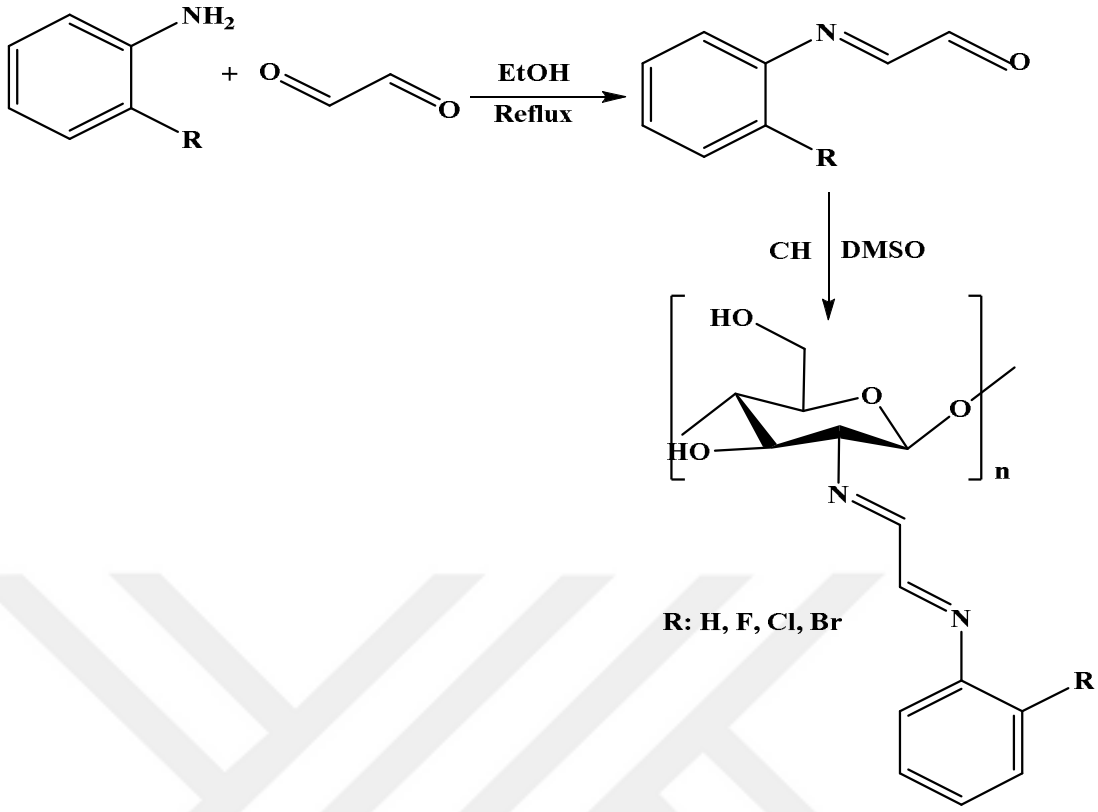
Dimassi vd., 2018). Amin (C2-NH_2) grubunun OH gruplarına kıyasla daha yüksek nükleofilikliği ve reaktivitesi, onu bu gruplar arasında kimyasal olarak en çok değiştirilebilen grup yapar (Dimassi vd., 2018; Boominathan ve Sivaramakrishna, 2021). Bununla birlikte, her iki fonksiyonel grup, halojenli türevler gibi elektrofilik reaktifler ile seçici olmayan ve kolayca etkileşime girebilir (Dimassi vd., 2018).

1.3 Kitosan Schiff Bazı (CSBs)

Belgelenen kimyasal modifikasyon stratejileri arasında kitosanın imine fonksiyonelleştirilmesi, yeni ilginç türevlerin (CSB'ler) geliştirilmesini sağladığı için büyük ilgi görmüştür. CSB'lerin şekillendirilebilirlik gibi şaşırtıcı yapısal özellikleri ve potansiyelleri (filmler, zarlar, boncuklar ve jeller), kimyasal reaktivite, şelatlama yeteneği ve biyolojik aktivitelerinden dolayı farmasötik, ilaç ve protein dağıtımı, yara iyileştirme, doku mühendisliği, sensörler, korozyon inhibitörleri, biyo-sorbentler, gıda ambalajı ve kataliz gibi alanlar birçok alanda kullanılmalarına olanak sağladı (Antony vd., 2019).

CSB'ler genellikle kitosanın amino grupları ile nötr veya asidik bir ortamda aldehitlerin / ketonların karbonil grupları arasındaki basit bir yoğuşma reaksiyonu ile hazırlanır. 1977 yılında, ilk kitosan schiff bazı (CSB), Hirano vd. (1977) tarafından, kitosanın farklı aldehitlerle asetik asit-metanol içinde karışık bir çözücü olarak muamele edilmesiyle sentezlendi (Hirano vd., 1977).

CSB sentezi için etanol, metanol, sulu asetik asit veya bunların karışımları çözücü olarak kullanılmıştır. Bazı CSB'lerin sentezi için de dimetilformamid (DMF), su, izopropanol (iPrOH), bütanol (BuOH), dimetilsülfoksit (DMSO) veya iyonik sıvı kullanılmıştır. Bu arada, CSB'lerin sentezinde ortam veya reflux sıcaklığı, ultrasonikasyon veya mikrodalga ışınlamaları kullanmaktadır (Antony vd., 2019).
Son zamanlarda, halobenzen türevleri taşıyan kitosan (DSBC'ler) çift schiff bazları (Şekil 1.3) mantar önleyici uygulamalar için hazırlanmıştır. Bulgular, kitosanın çift schiff bazlarının, doğal kitosandan daha güçlü antifungal olduğunu ortaya koydu (Wei vd., 2021).

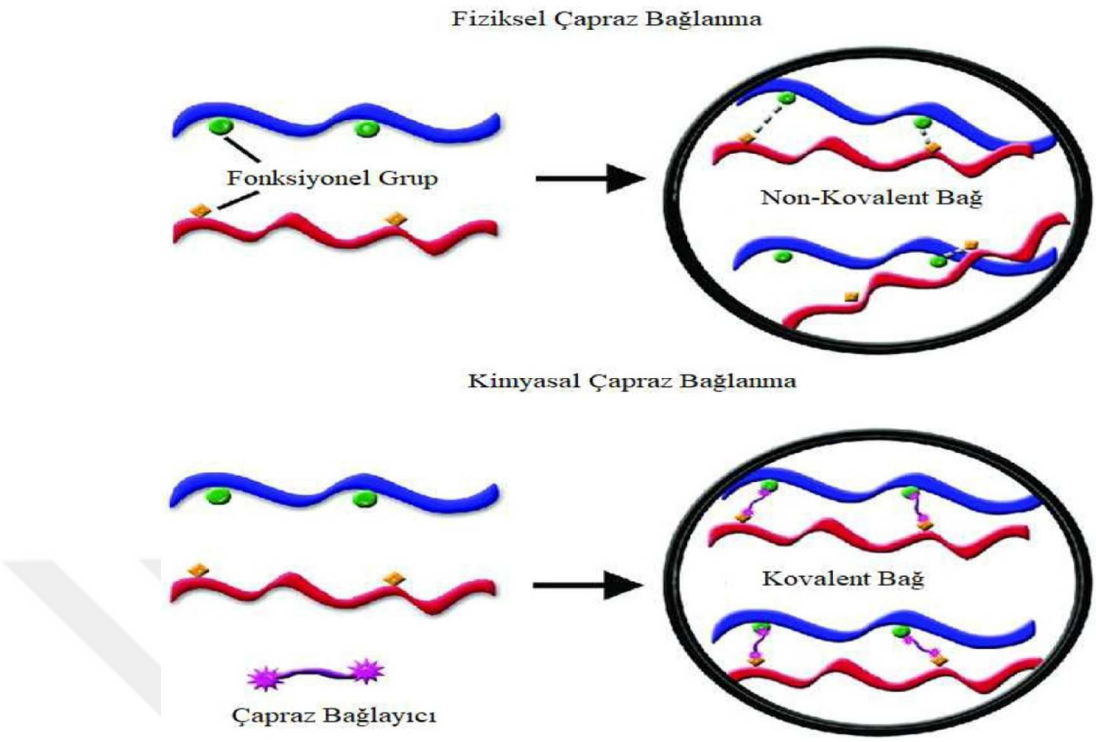


Şekil 1.3 Çift Schiff Bazlı Kitosanların Hazırlanması

1.4 Çapraz Bağlı Kitosan (CLC)

Farklı uygulamalar için çeşitli çapraz bağlı kitosan (CLC) bazlı ürünler üretmek için yaygın olarak kullanılan yöntem, kitosan zincirlerin çapraz bağlanmasıdır. Çapraz bağlama, kitosanın mekanik stabilite, şişebilirlik, gözeneklilik ve geçirgenlik gibi bazı önemli özelliklerini büyük ölçüde geliştirir (Saheed vd., 2021).

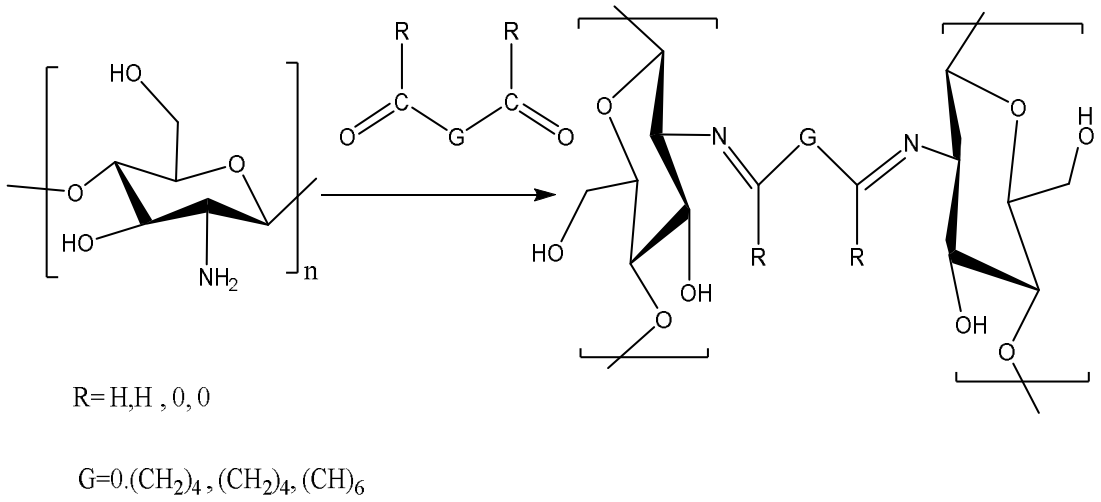
Kitosanın farklı çapraz bağlayıcılarla kolay etkileşimlerinden sorumlu ana reaktif kitosandaki amino ve hidroksil gruplarıdır. Özellikle, belirli uygulamalarda CLC'nin performansını, çapraz bağlayıcının türü ve derecesi etkiler (Alkabli, 2022). Çapraz bağlayıcılar ve kitosan arasındaki etkileşimlere dayanarak çapraz bağlama stratejileri kimyasal ve fiziksel olarak ikiye ayrılabilir.



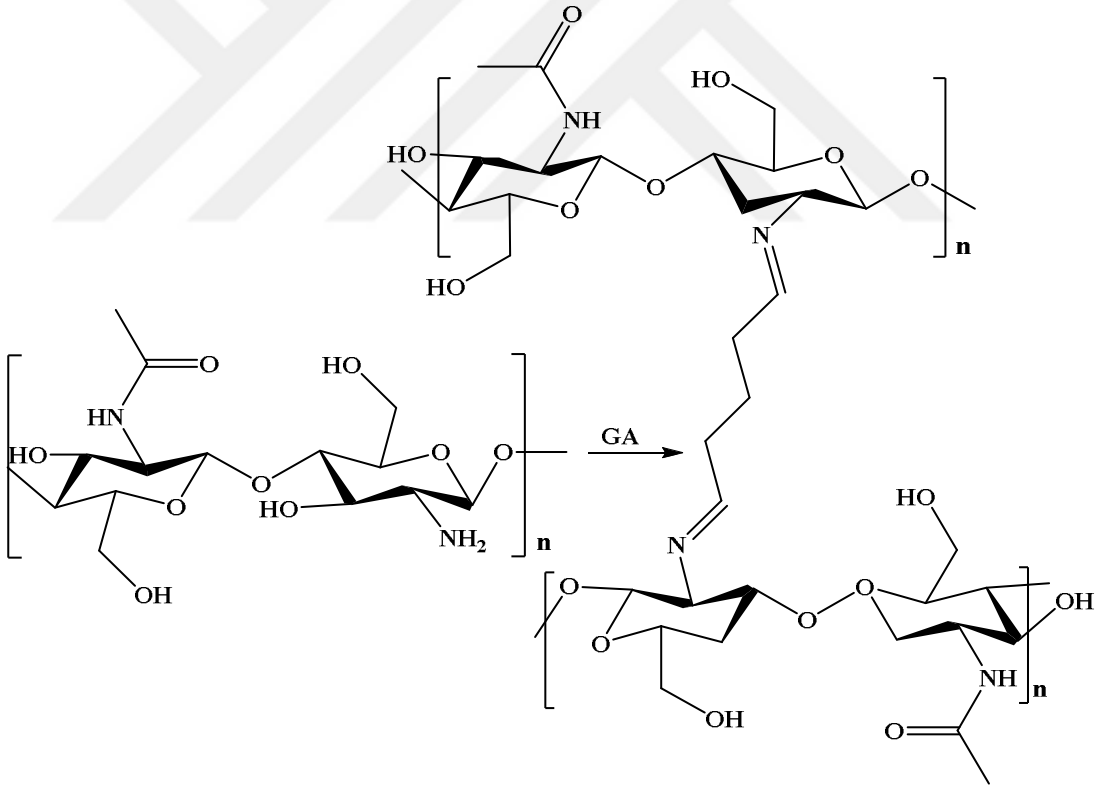
Şekil 1.4 Fiziksel ve kimyasal Çapraz Bağlanma

1.4.1 Kimyasal çapraz bağlanma

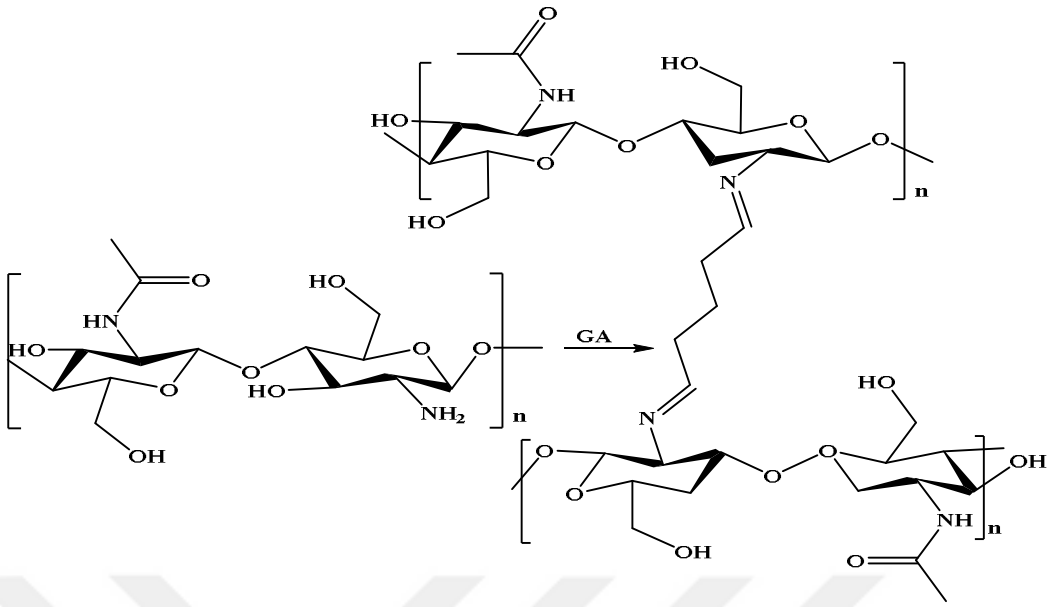
Kimyasal veya kovalent çapraz bağlanma, geri dönüşü olmayan bir işlemdir. Kitosanın fizikokimyasal özelliklerini ve dolayısıyla potansiyellerini önemli ölçüde etkiler. Kitosanın kimyasal çapraz bağlanması, spesifik dialdehitler veya diketonlar kullanılarak CSB sentezi yoluyla doğrudan gerçekleştirilebilir (Alkabli, 2022).



Şekil 1.5 Çift Schiff Bazlı Kitosanların Sentezi



Şekil 1.6 CH ve Çapraz Bağlayıcı Glutaraldehit (GA) Kimyasal Çapraz Bağlanması



Şekil 1.7 ECH ve CH'nin Kimyasal Çapraz Bağlanması

Bu çapraz bağlama yaklaşımı, CSB jellerinin üretimi için oldukça umut verici görünmektedir. CSB jelleri, nanomalzemeler, içi boş küreler, mikroküreler, lifler, nanolifler, ince filmler ve membranlar gibi çeşitli morfolojilerde sentezlenmektedir (Rizzo ve Kehr, 2021; Shi vd., 2021). CSB filmler ve membranlar, kitosanın aldehit veya keton ile karışık bir çözücü sisteminde reaksiyona sokulması ve ardından film veya membranın kurutulması için bir cam levha veya başka bir substrat üzerine dökülerek çözücünün buharlaştırılmasıyle elde edilirler (Nataraj vd., 2018; Negm vd., 2020; Wang vd., 2013).

1.4.2 Fiziksel çapraz bağlanma

Fiziksel çapraz bağlama teknikleri, özellikle biyomedikal ve doku mühendisliği olmak üzere birçok uygulama için kararlı hidrojeller hazırlamak için basit ve güvenli bir yaklaşım sağlar (Alkabli, 2022). Kitosan zincirlerinin fiziksel çapraz bağlanmasından iyonik bağlar, hidrojen bağları, moleküler dolanmalar ve hidrofobik etkileşimler gibi çeşitli fiziksel etkileşimler sorumludur. Fiziksel çapraz bağlanma ile modifiye edilen kitosan hidrojellerinin üretimi için literatürde üç ana fiziksel yöntem belgelenmiştir:

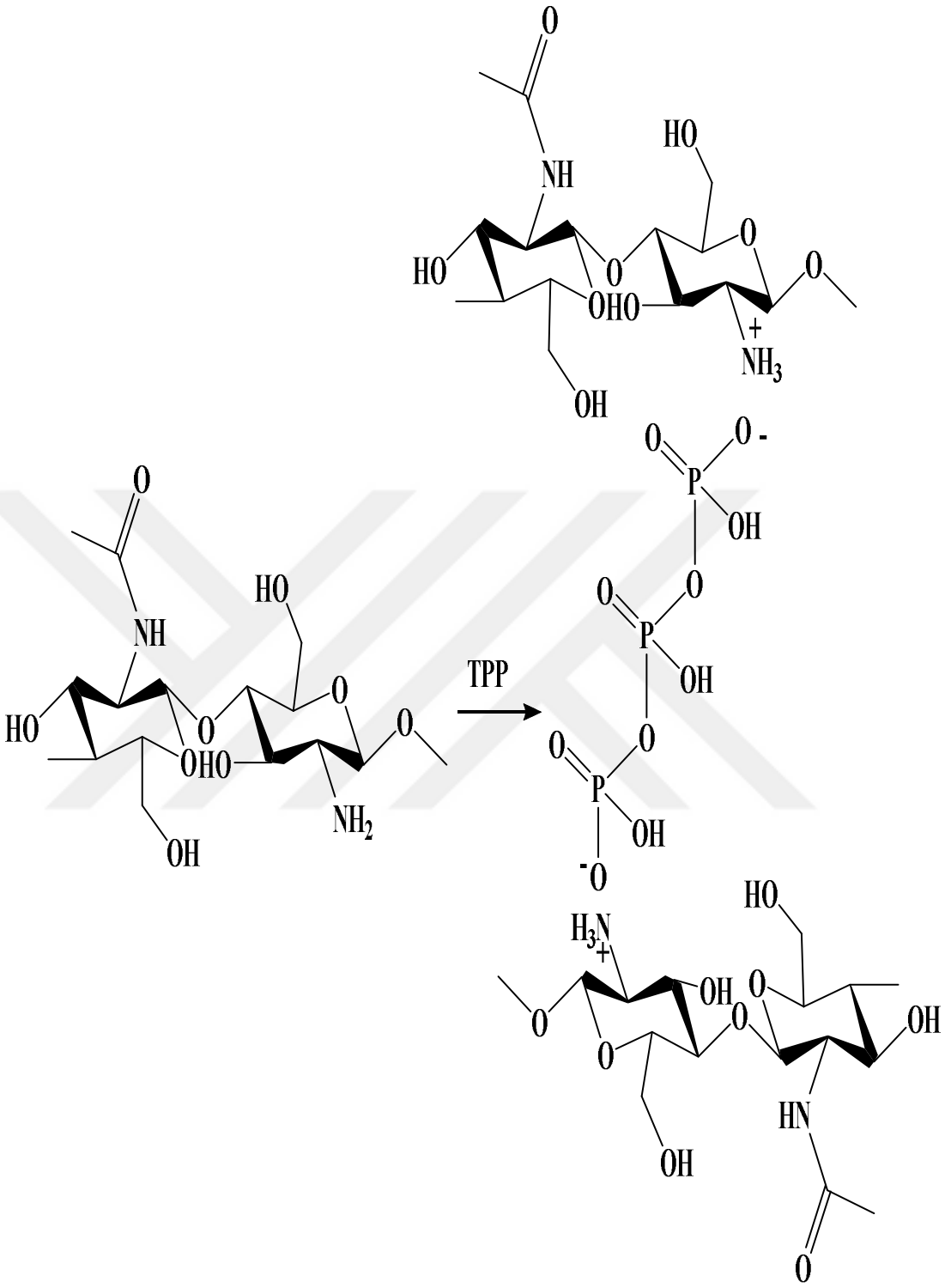
(i) Nötralizasyon

(ii) Termal

(iii) İyonotropik jelleşme

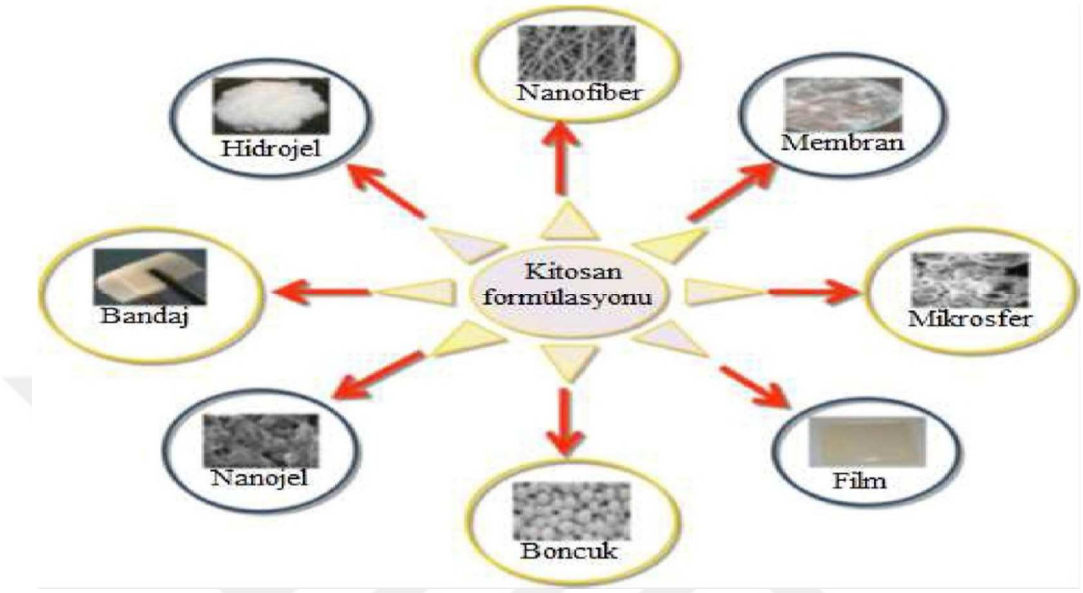
Bunlardan en çok kullanılan yöntem iyonotropik jelleşmedir. İyonotropik jelleşme süreci belirli koşullar altında kitosanın protonlanmış amin grupları ile anyonik grupları arasındaki çapraz bağlayıcıların bağlanmasıyla meydana gelen iyonik jel oluşumudur. Fosfat (örneğin tripolifosfat pentasodyum) sitrat ve sülfat taşıyan gruplar gibi çeşitli iyonik çapraz bağlayıcılar bu işlemde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tripolifosfat pentasodyumun (TPP) toksisitesi olmaması, TPP-CH komplekslerinin stabilitesi ve ayarlanabilir morfolojisi (nanopartiküller, mikroküreler, filmler, ultra ince nanomekikler, miseller, boncuklar, mikrojeller, nanojeller, hidrojeller) ile birleştiğinde, TPP'yi iyonotropik jelasyon işlemi için en çok tercih edilen iyonik çapraz bağlayıcı haline getirir (Badawy ve Rabea, 2014). Bu basit jelasyon işlemi, kitosan zincirleri arasında inter-/ intra-cross-linkler oluşturarak iki iyonik türün (TPP ve CH) karıştırılması ile gerçekleşir.



Şekil 1.8 CH ve TPP Arasındaki Fiziksel Çapraz Bağlanma

1.5 Kitosan ve Türevlerinin Farklı Morfolojik Formları



Şekil 1.9 Kitosan ve Türevlerinin Farklı Morfolojik Formları

1.5.1 Kitosan mikroküreleri

Mikroküre esaslı salınım sitemi çeşitli polimer ilaç kombinasyonlarının formülasyonunu dikkatlice düzenleyerek uygulamada kontrollü ilaç salınımı, spesifik hedef bölge üzerinde kontrolu sağlar (Sinha vd., 2004). Bu tür salınım sistemlerinin özelliği; artırılmış kullanım ömrü, kontrollü salıverme hızı ve en önemlisi hedefe odaklı olmasıdır. Mikrokürelerin oluşumu için; karşı anyonlarla (sülfat, fosfatlar, hidroksitler) etkileşim, çapraz bağlanma, çözücü buharlaştırması, iyonik jelasyon, spreyle kurutma, emülsiyon polimerizasyonu ve çökeltme/katılma gibi farklı yöntemler mevcuttur (Sinha vd., 2004; Jameela ve Jayakrishnan, 1995; He vd., 1996). Örneğin Jameela ve Jayakrishnan (1995) glutaraldehit çapraz bağlı kitosan mikroküreleri kullanarak yeni bir antineoplastik ajan olan mitoksantronu uzun ömürlü biyobozunur salınım aracı olarak kullandılar (Jameela ve Jayakrishnan, 1995). Salınım hızının çapraz bağlanma uzantısına bağlı olduğu bulundu. Yüksek çapraz bağlı mikroküre durumunda 36 gün boyunca sadece verilen ilacın %25'inin serbest bırakıldığı tespit edildi. Hazırlanan mikrokürelerin biyouyumluluklarının iyi

olduğu ancak fare kas iskeletinde 3 ay sonra bile önemli ölçüde biyobozunmamış kalıntıların olduğu bulundu.

1.5.2 Kitosan tabletler

Basit hazırlama prosedürü, düşük maliyetli ve jel oluşturucu hidrofilik polimerin biyouyumluluğu, genişletilmiş oral salınımlı dozaj dozu için bir matris olarak yaygın kullanılmaları için ana faktör olmuştur. Üç boyutlu ağlar veren polimerin jel oluşturma kapasitesi, ilaç salımı için kontrol faktörüdür. Biyouyumlulukları ve toksik olmamaları nedeniyle kitosan, tablet hazırlama için matris olarak kullanılmaktadır. Tablet metotları basittir ve ıslak granülasyonla veya doğrudan sıkıştırma teknikleriyle yapılabilir. Miyazaki ve çalışma arkadaşları, diltiazem tabletleri; matriks olarak kitosan ve aljinat içeren formülasyonunu direkt sıkıştırma yöntemle oral salınımı incelemek üzere hazırladılar (Miyazaki vd., 2000). Yapılan deneysel çalışmada yapışma özelliklerinin, ticari olarak temin edilebilen tabletlerle karşılaştırılabilir olduğu ve kitosan ve aljinatın karışım oranına bağlı olarak salınım oranının hızlı bir şekilde değiştiği tespit edildi (Ofori-Kwakye vd., 2016). Kitosan içeriğindeki artış, aljinatın viskozite derecesi ile birlikte salım oranını azaltır. Tavşanda ilacın biyoyararlanım oranı, oral yolla %30,4'le karşılaştırıldığında dil altı uygulamasında %69,6'dır. Kitosan-sodyum aljinatın bir matris sistemi olarak benzer davranışı Li ve arkadaşları tarafından rapor edildi (Li vd., 2014).

1.5.3 Kitosan nanopartiküller

Nanoparçacıkların ilaç endüstrisindeki uygulamaları gün geçtikçe artmaktadır. Küçük nanoparçacıkların boyutu, ilaçları hedef bölgeye getirerek, etkinliklerini arttıran çeşitli biyolojik engellerden (beyin bariyeri gibi) geçme yeteneğine sahiptir (Wang vd., 2011). Kitosan nanoparçacıkları (CsNP'ler), biyouyumluluk, biyobozunurluk, toksik olmayan, biyoaktif ve bazı katyonik karakterleri tarafından tetiklenen spesifik hedeflere göre bazı içsel yararlı özellikler nedeniyle mükemmel bir ilaç taşıyıcısı olarak işlev görmektedir. Kitosan nanopartikülünün hazırlanmasında emülsiyon, koaservasyon veya çökeltme, iyonik jelleşme, ters misel yöntemi, eleme yöntemi ve nanopresipitasyon vb. gibi çeşitli yöntemler bildirilmiştir (Qi vd., 2004; Luque-Alcaraz vd., 2016; Agnihotri vd., 2004). Nanopartiküller gastrointestinal sistemdeki labil ilaçların enzimatik bozunmasını önlerler. Mitra vd.

(2001) dekstran-doksorubisin (DOX) için tümör hedefli bir taşıyıcı olarak CsNP konjugatları kullandılar (Mitra vd., 2001). Doksorubisin genellikle bir kanser tedavi ilacı olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, Doksorubisinin kardiyo toksisitesi gibi birçok yan etkisi dekstran ve bu konjugatın kapsüllenmesi sayesinde en aza indirilir. Kitosan hidrojel ise nanoparçacıkta ilaç etkinliğini arttırır.

1.5.4 Kitosan nanofiberleri

Polimerlerin nano boyutunda ultra ince elyaflara elektrospin uygulaması başka bir basit ve yeni tekniktir. İmalat sırasındaki değişkenleri tam olarak kontrol edilebilinen nano lifler, ilaç salınımında büyük bir önem arz etmektedir (Pillay vd., 2013; Sridhar vd., 2015). Nano lifler biyomedikal ve ilaç dağıtım alanlarında potansiyel uygulama alanı bulur. Hacim oranı ve gözenekliliği entegre olarak yüksek yüzey alanı, ilaç yükleme kapasitesini, kütle transfer özelliğini ve hücre birleşme oranını artırır (X. Hu vd., 2014). Nano liflerin yüzey işlevselliği, ilaçtaki potansiyellerini ve gen dağıtım uygulamalarındaki kullanımları onun daha da gelişmesini sağlamaktadır (Yoo vd., 2009). Kitosanın nano lifli materyallere elektrospinlenmesi birçok araştırmacı tarafından bildirildi (Homayoni vd., 2009; B. Duan vd., 2012; Geng vd., 2005; Ojha vd., 2008) Hacimli materyaller nanofiberle kıyaslandığında yüksek yüzey alanı ve kısa difüzyon yol uzunluğu nedeniyle süper salınım hızına sahiptirler.

1.5.5 Kitosan boncuklar

Kitosan, biyoaktif madde salım hızı ve etkinliğini kontrol etmek için farklı yöntemlerle modifiye edilmektedir. Çapraz bağlı kitosan boncuklar, kitosanın önemli bir formu olup bir çok araştırmacı tarafından salım sistemlerinde incelenmektedir. Katyonik polisakkarit kitosan boncuklarda karşı bağlayıcı iyon olarak çoğunlukla polifosfat kullanıldı. Bununla birlikte, koagulant reaktif özellikleri olan molibdat ve benzer çok değerlikli iyonlarla da kullanılmıştır (Aral ve Akbuga, 1998; Barreiro-Iglesias vd., 2005; Shu ve Zhu, 2000). Kulkarni vd. (2007) kronik inflamasyon amacıyla diklofenak sodyum ve gluteralaldehit çapraz bağlı kitosan boncuklarla hazırladıkları ilacın kontrollü salım işleminde bir derece etkili olduğunu rapor etti (Kulkarni vd., 2007). İlacın salım hızının, özellikle sıcaklık, boncuk karakteristiği, pH ve karıştırma hızı gibi birçok fizyokimyasal parametreye bağlı olduğu rapor edilmiştir.

1.5.6 Kitosan film

Kitosanın asitte çözünmesiyle üretilen kitosan filmleri, çok sayıda arzu edilen fizikokimyasal ve biyolojik özelliğe sahiptir. Bu özellikler, asetilasyon derecesi, çözeltinin viskozitesi, kurutma sıcaklığı, asit çözünme yüzdesi ve en önemlisi filmlerin diğer bileşenlerle kompozit oluşturması gibi faktörlere bağlı olarak farklılıklar gösterir.

Tablo 1.2 Kitosan Filminin Fizikokimyasal Özelliklerini Etkileyen Faktörler

Matriks	**Faktör/koşullar**	**Özelliklerin artması veya azalması**
Kitosan film	Destilasyon derecesi	Artırılmış çekme mukavemeti
	Kurutma sıcaklığı	Artırılmış mekanik özellikler
	Bağıl nem	Artırılmış bariyer karakteri
	Asetik asit/oda sıcaklığında saklama	Daha yüksek çekme mukavemeti
	Laktik, malik veya sitrik asit	Düşük çekme mukavemeti
	Oleik asit	Daha düşük plastikleştirme verimliliği
	Gliserol	Daha yüksek plastikleştirme verimliliği
	Etanol	Kitosanın yağ zincirleri ile etkileşimini kolaylaştırır
	Tannik asit	Çekme mukavemeti artar

Bu parametreler, çekme ve germe mukavemeti, bariyer özellikleri, ıslanabilirlik, termal kararlılık, pürüzlülük, antimikrobiyal ve antioksidan özellikler dahil olmak üzere önemli fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerden sorumludur. Ayrıca bu özellikler, gıda paketleme, adsorpsiyon çalışmaları, biyomedikal uygulamalar (yara pansuman), tarım vb. kitosan bazlı filmlerin uygulama alanlarını tanımlar (Mujtaba vd., 2019).

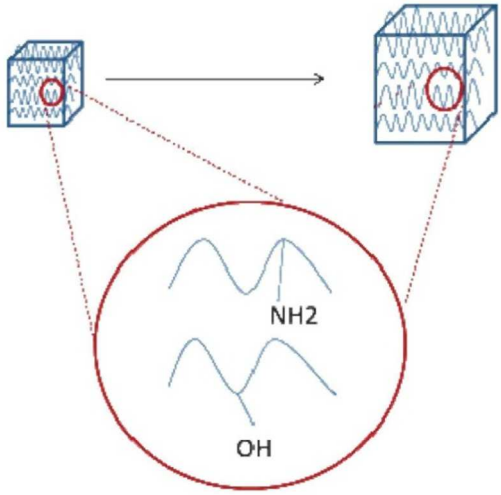
Kitosan, mükemmel film oluşturma özelliği ile antibiyotik gibi küçük moleküller nükleik asit ve proteinler gibi makromoleküller aralığında değişen, değişik biyoaktif maddelerin taşıyıcısı olarak ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılmaktadır (Mengatto

vd., 2012). Kitosanın, bakteriyostatik özelliği sayesinde yara iyileşme hızını arttırdığı ve hemostatik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Noel vd., 2008).

Çevre kirliliğinin en büyük nedeni petrolden elde edilen plastik malzemelerin bozunmasıdır. Bu nedenle, kitosan gibi çevre dostu biyo-bazlı polimerik malzemeler, petrol türevi malzemelere alternatif olarak daha fazla dikkat çekici hale gelmektedir. Biyo-bazlı polimerik malzemelerin biyolojik olarak parçalanabilir, biyouyumlu ve gıda endüstrisinde gıdaları, su veya oksijenden korumak için yenilebilir filmler olarak kullanılabilirler. Hem kaliteyi artırmak hem de gıdaların raf ömrünü uzatmak için kullanılan fonksiyonel bileşiklerdir (Koc vd., 2020). Kitosanın yara iyileştirme ve hemostatik özelliklerinden dolayı kitosan filmler, yara iyileştirme malzemelerinde kullanılır (Noel vd., 2008). Kitosan filmler, çözelti kalıplama yöntemi ile hazırlanır. Hem doğal kitosan hem de çapraz bağlanan kitosan filmler çeşitli amaçlar için hazırlanmıştır. Çapraz bağlama, nem tutma kapasitesi, termal stabilite, çekme mukavemeti, renk, su geçirmezlik özelliği gibi kitosanın mekanik ve fiziksel davranışını geliştirir (Kiuchi vd., 2008; Patel vd., 2011; Perugini, 2003). Çapraz bağlı kitosan filmler oral mukozal, dilaltı ilacı (Pedro vd., 2009) ve periodontal (Ahmed vd., 2009) ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmaktadır.

1.5.7 Kitosan hidrojel

Hidrojeller aynı veya farklı polimer türlerinin çapraz bağlı olduğu ve yüksek su tutma kapasitesine sahip ağlı yapılardır. Hidrojeli oluşturan polimerler, polimerik yapılarında amin (NH_2), hidroksil (-OH), amid (-CONH-, -$CONH_2$) ve sülfat (-SO_3H) gibi hidrofilik fonksiyonel gruplara sahiptir (Hamidi vd., 2008). Hidrofilik gruplar, hidrojelin suyu ve sulu sıvıları emmesini sağlar, bu da hidrojel genleşmesine ve şişme olarak bilinen işlemin daha büyük hacime sahip olmasını sağlar. Şişme sırasında, hidrojellerin çapraz bağlı yapısı, hidrojel çapraz bağlantılarının çözünmesini ve tahrip olmasını önler (Peppas vd., 2000).



Şekil 1.10 Hidrojelin Şematik Gösterimi ve Sudaki Şişmesi

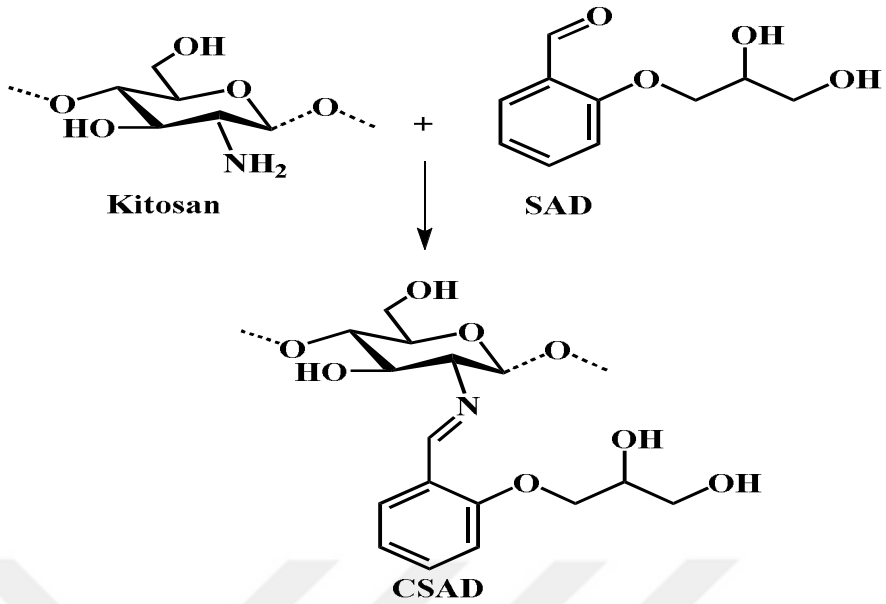
Polimerik hidrojelde, serbest, ara ve bağlı su molekülleri olmak üzere üç su molekülü durumu vardır. Serbest su molekülleri, serbest su ve polimer fonksiyonel grupları arasında bağ bulunmadığından donma noktalarında dondurma işlemine tabi tutulur. Çünkü serbest su ve polimer fonksiyonel grupları arasında bağ yoktur. Serbest su moleküllerinin miktarı, sonuçta şişme oranını etkileyen hidrojel yapısına bağlıdır. Böylece, kompakt bir hidrojel yapısı daha az miktarda serbest su içerir. Suyun ikinci hali veya ara su, polimerik zincirlerdeki fonksiyonel gruplarla zayıf etkileşimler oluşturabilir. Hidrojen bağı polimerik zincirler ve su molekülleri arasında oluşur ve bu su molekülleri donmaz (Kim vd., 2003). Farklı hidrojel türlerinde su absorpsiyon miktarı önemsizden önemli hacimlere kadar değişir. Miktarı ve hızı su emilimi aşağıdaki faktörlere bağlıdır:

1. Çapraz bağlama yoğunluğu,
2. Polimerlerin kimyasal yapısı
3. Çevresel koşullar

Çapraz bağlanma yoğunluğu, çapraz bağlı zincirlerin miktarı, hidrojel şişme oranını yönetir ve su miktarı ile ters orantılıdır. Ayrıca polimer zincirinde hidrofilik veya hidrofobik fonksiyonel grupların varlığı şişme oranını belirler (Peppas ve Khare, 1993). Hidrojeller suda veya sulu çözeltilerde şişme özelliğine sahiptir. Yüksek miktarda su emilimi nedeniyle bu yapılar insan vücudundaki dokulara benzer. Poli (Laktik asit) (PLA) veya poli (Laktid-ko-glikolid) (PLGA) (Lin ve Metters, 2006) gibi hidrofobik zincirlere sahip hidrofobik hidrojeller veya polimer hidrofobikliğini

artırmak için polimerik modifikasyonlar yoluyla hazırlananlar (Abdurrahmanoglu vd., 2009) hidrofilik kafeslerden daha düşük su kapasitesine sahiptir. pH, sıcaklık, belirli kimyasallar (Zhang vd., 2009), ışık, basınç ve elektrik alanı (Hamidi vd., 2008) gibi çevresel koşullar hidrojel şişmesi üzerinde etkilidir. Çevresel faktörler şişme kinetiğini kontrol eder ve hidrojellerin şişme özelliklerini modüle etmek için değiştirilebilir. Örneğin, protein bazlı sistemler asidik mide ortamı maddelerine karşı hassastır. Bu nedenle, bağırsak pH'ta şişen pH'a duyarlı hidrojellerin ağızdan verilmesi daha uygundur.

Hidrojellerin fiziksel özellikleri; molekül ağırlığı, çapraz bağlanma derecesi, yükü ve birleşikliği ile düzenlenir. Hidrojellerde çapraz bağlanma derecesindeki artış, sertlik ve modüler artışı sağlar ki bu durum hidrojellerin taşınması ve yer değiştirmesi sırasında fiziksel deformasyondan kapsüllenmiş ilaçların korunması için önemlidir. Kapsullenmiş ilacın difüzyonunu kontrol eden bir diğer önemli özellik ise hidrojelin veya ilacın hidrodinamik gözenek büyüklüğüdür. Bir ilaç dağıtım aracı olarak kitosan hidrojelleri, birçok bilim insanının dikkatini çekmiştir. Yeni bir akıllı ilaç salınım aracı kitosan hidrojellerinin gelişmesi farklı çevresel koşullar altında ilaç salıverme olarak tanındı (Bhattarai vd., 2010; Ahmadi vd., 2015). Duan vd. (2015) yakın bir geçmişte ağırlıkça %4,5 lityum hidroksit, %7 potasyum hidroksit ve %8 sulu üreden oluşan yeni hazırladıkları bir çözelti ile kitosanı çözdüler (Duan vd., 2015). Bu alkali çözeltiden eşsiz nano lifli yapıya sahip yüksek mukavemetli hidrojel hazırlandı. Bu yöntemle hazırlanan hidrojelin, homojen bir yapıya sahip olduğu ve sıkıştırma kırılma stresi geleneksel asit çözme metodu ile hazırlanan hidrojelden yaklaşık 100 kat daha fazla olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca, asit ile aktive edilmiş hidrojellerin, olağanüstü biyouyumluluk ile birlikte güvenlikli ve akıllı kontrollü ilaç salınım davranışı gösterdiği rapor edilmiştir.



Şekil 1.11 Modifiye Kitosan Biyopolimer Sentezi

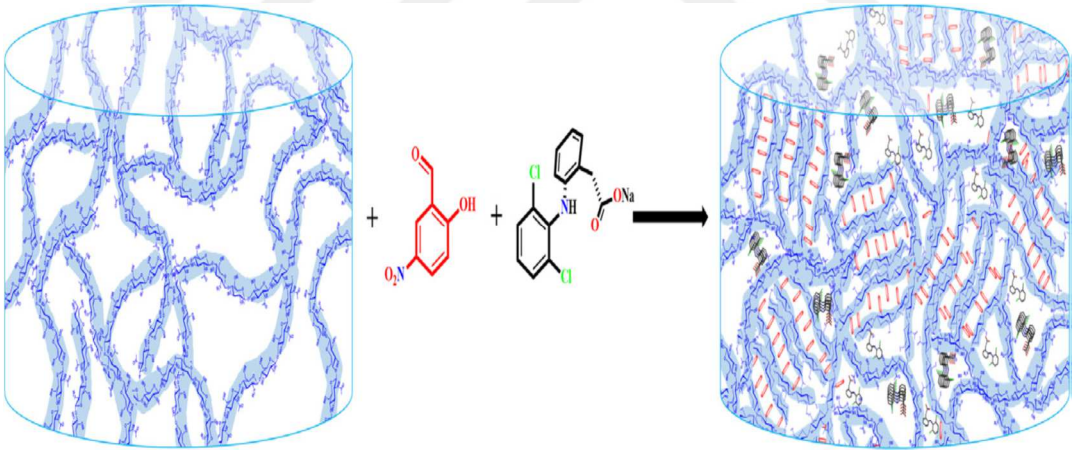
Son yıllarda ilaç dağıtımı, kendi kendini iyileştirme, şişme veya antimikrobiyal filmler (Zidan vd., 2020) gibi çeşitli biyolojik uygulamalarda, kitosan ve varyantlarına dayanan çeşitli hidrojel türleri dinamik bir schiff-baz (Rahnama vd., 2021) bağlantısı yoluyla sentezlenmiştir. Biyomedikal alanda umut verici özellikler sağlayan kitosanın zayıf çözünürlüğünü aşmak için bir dizi amfifilik hidrojel tasarlanmıştır.

Bu çalışmada, kitosanın polar organik ve sulu ortamlardaki çözünürlüğünü artırmak suretiyle ilaç taşıma sistemlerinde etkin kullanımı amaçlanmaktadır. Bunun için kitosan imin oluşumu üzerinden modifiye salisilaldehit esaslı bileşiklerle türevlendirmek süretiyle hem hidrofilik hem de hidrofobik modifiye kitosanlar (CSADJ) sentezi planlanmaktadır. Böylece amfifilik salisilaldehit diol (SAD), reaktif hidrofilik glisidol ve salisilaldehitin epoksit halka açılma yöntemiyle sentezlendi (Craciun vd., 2019). Kitosan bazlı hidrojeller (CSADJ1-3) ve filmler (CSADF1-3), kitosanın çeşitli oranlarda SAD ile imin oluşum reaksiyonu ve çevre dostu bir işlemle hazırlanmıştır (Şekil 1.11). Modifiye grubun doğal bileşenler olması hedeflenen ürünün de biyouyumlu karakterini değiştirmeyeceği öngörülmektedir. Hazırlanan hidrojeller ibuprofen gibi analjezik bir ilaç ile in vitro taşıma işlemlerinde

kullanıldı. Bunun yanında kitosanın modifiye edilmesiyle elde edilen filmlerin de su tutma kapasitesi ve sudaki çözünürlükleri gibi fiziksel özellikleri araştırıldı.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

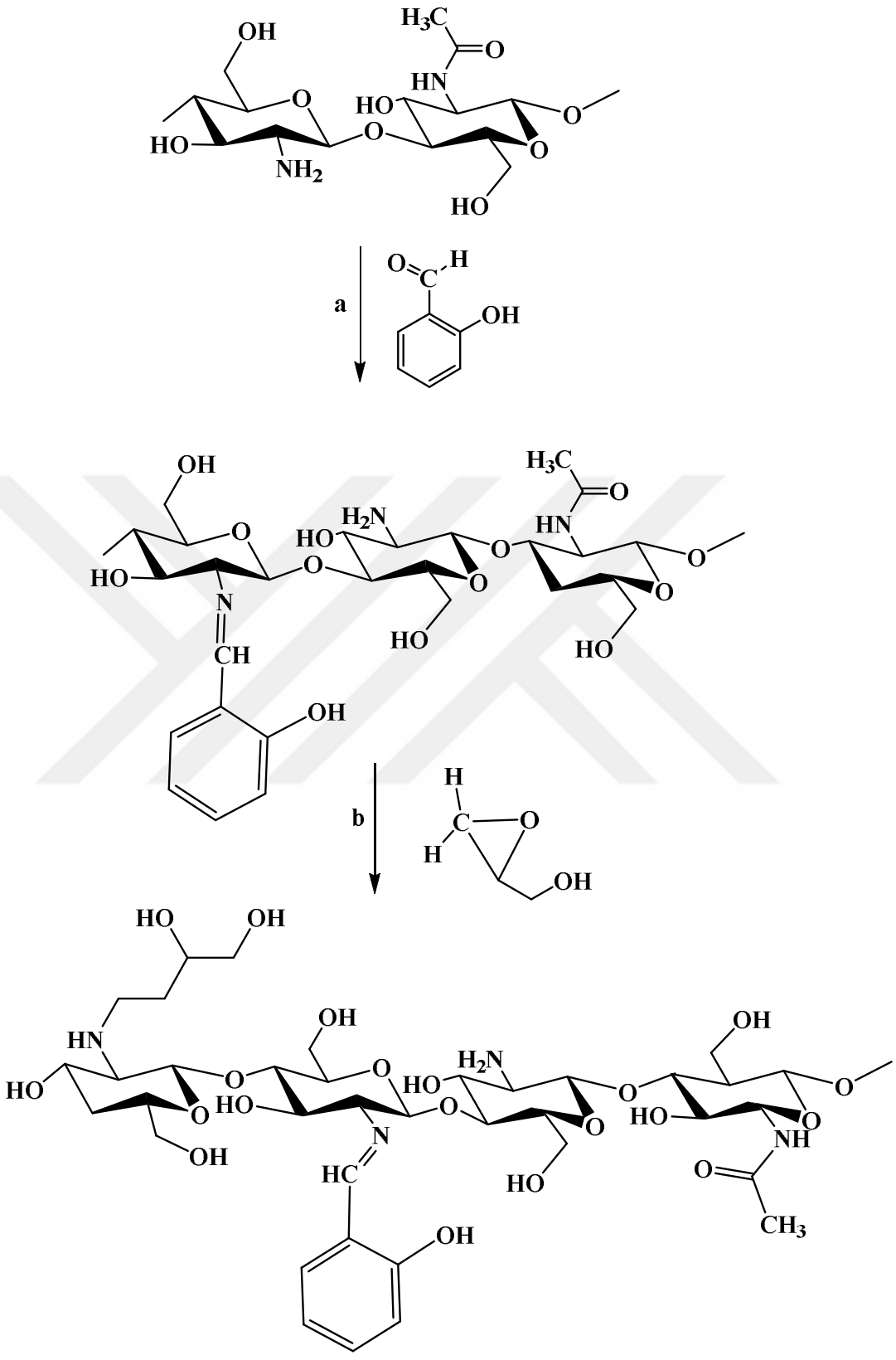
Craciun vd. (2019) yaptığı çalışmada lokal tedavi için yeni ilaç dağıtım sistemlerinin sentezi ve karakterizasyonu üzerinde durulmuştur. Kitosan biyopolimerinin bir model ilaç varlığında nitrosalisilaldehit ile in situ hidrojelasyonu ile hazırladılar, çapraz bağlanma yoğunluğunu değiştirerek ilacı simüle edilmiş fizyolojik koşullarda in vitro salınımı ve in vivo salınımını fareler üzerinde somatik ağrı modeli ile araştırdılar. Bu çalışma sistemlerin biyolojik olarak parçalanabilirliğini ve 5 gün boyunca hiçbir sistemik toksisite olmaksızın in vivo etkili bir terapötik etki sağlayan uzun süreli bir ilaç salımı gösterdi. Tüm bu bulgular, nitrosalisilimin-kitosan bazlı yeni hidrojellerin, lokal kemoterapi için sürekli ilaç dağıtımı için pratik bir yaklaşım sağladığını gösterdi ve hidrojelasyon, amino ve aldehit fonksiyonel grupları arasındaki, imin birimlerinin, kitosan zincirlerini çapraz bağlayan kümeler halinde kendi kendine düzenlenmesiyle desteklenen, tersinir iminasyon reaksiyonunun bir sonucu olarak gerçekleşti (Craciun vd., 2019).



Şekil 2.1 DCF Varlığında ki Hidrojelin Gösterimi

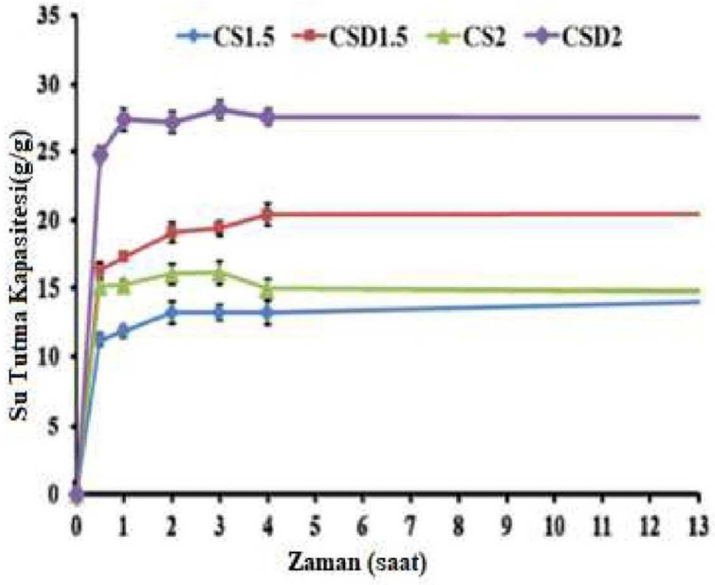
Barbosa vd. (2019) kitosanlar, geniş biyolojik aktiviteleri ile tanınan çok yönlü biyopolimerlerdir. Ancak nötr ve bazik çözeltilerdeki çözünürlüğün düşük olması uygulamaları kısıtlamaktadır. Böylece kitosanlardan, salisilaldehitten ve glisidolden elde edilen amfifilik biyopolimerik schiff bazları başarıyla sentezleyip bitki patojenik mikroorganizmalara ve insan meme kanseri hücrelerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri için test ettiler. Bu çalışmada salisilaldehit ve glisidolün ile kitosanların

işlevselleştirilmesi ile elde edilen yeni amfifilik bileşiklerin biyolojik aktiviteleri, tarımsal önemi olan mikroorganizmalar ve tümör hücreleri üzerinde değerlendirdiler. Biyopolimerik amfifilik Schiff bazları, IC50 değerleri sırasıyla 42 ve 37 μgmL^{-1} olan orta molekül kütleli (CH_M 223 kDa) ve düşük molekül kütleli (CH_L 64 kDa) doğal kitosanlara kıyasla Pseudomonas Syringae'ye (IC50 $<5\mu gmL^{-1}$) karşı önemli etkiler göstermiştir. Buna ek olarak, doğal kitosan ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerine karşı antitümör aktivitesini gösterdiğini tespit ettiler (Barbosa vd., 2019).



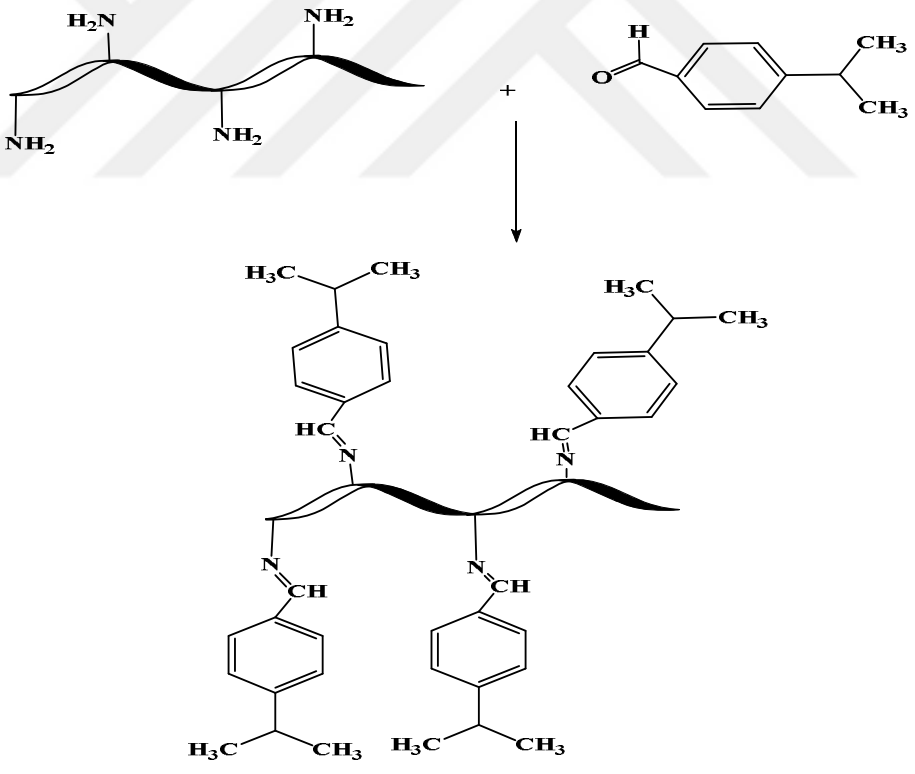
Şekil 2.2 Amfifilik Hidrojel Sentezi

Iftime vd. (2020) amacı, potansiyel kontrollü ilaç salım sistemleri olarak salisil-imin-kitosan hidrojellerine (CS_X) dayalı yeni formülasyonlarını araştırmaktı. Model ilaç olarak diklofenak sodyum tuzu (DCF) mevcudiyetinde kitosanın salisilaldehitli hidrojellerini (CSD_X) kullandılar. Hidrojeller DCF'yi 10 gün boyunca sürekli bir şekilde salma kapasitesine sahip olduğu, ilaç salma hızının çapraz bağlama yoğunluğu ve hidrojelasyon hızı ile ilişkili olduğu tespit edildi. Biyobozunmanın üç ana aşamada meydana geldiği ve 21 gün sonra %48'lik bir kütle kaybına ulaştığı gözlemlendi. Formülasyonlar, 2 saatten daha kısa bir sürede 20-28 g/g civarında bir in vitro maksimum şişme derecesine ulaşarak hızlı bir şişme gösterdiğini bu maksimum şişme derecesi 13-16 g/g gösteren referans kserojellere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterdi. İn vivo testler, formülasyonlar ve karşılık gelen hidrojeller implante edilen deney farelerinin hemodinamik, bağışıklık ve biyokimyasal profillerinin, kontrol hayvanlarınınkine benzer olduğunu ve bu da mükemmel bir in vivo biyouyumluluk olduğunu gösterdi. Bu bulgular ışığında, bu yeni formülasyonların biyomedikal uygulamalar için umut verici materyaller olabileceği doğruladı (Iftime vd., 2020).

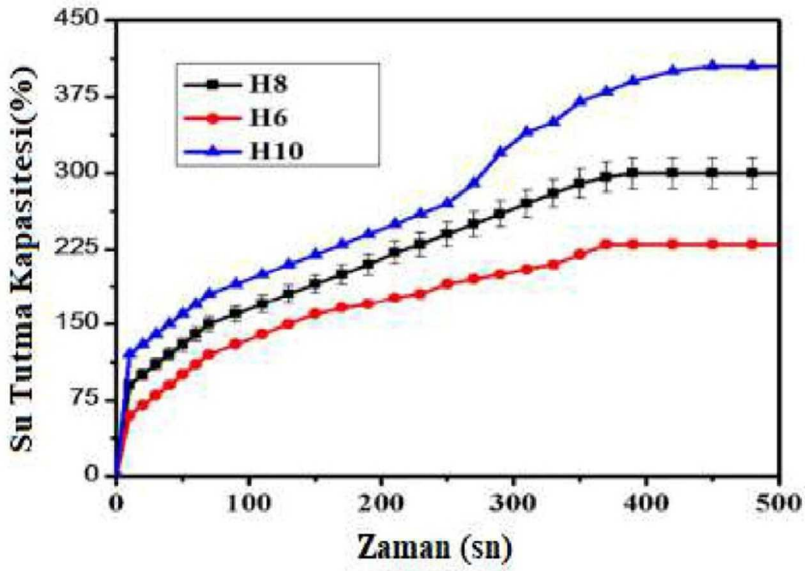


Şekil 2.3 Salisil-imin-Kitosan Hidrojelinin Su Tutma Kapasitesi

Sharma vd. (2020) doğal biyopolimer olan kitosan bazlı hidrojeli, küminaldehit ile yoğuşma reaksiyonu yoluyla geliştirmiştir. Kitosan ve küminaldehit, sırasıyla serbest amino grubu ve karbonil grubu, kitosan ve küminaldehit arasındaki kovalent bağlanma ile jel oluşumu için kullanılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda küminaldehit (6-10 mmol) alınarak bir dizi hidrojel (H6, H8 ve H10) geliştirilmiştir. Hazırlanan hidrojel, süper gözenekli hidrojele benzer şekilde çok hızlı şişirildi ve self-healing özelliğine sahiptir. Ayrıca, hidrofilik ilacın, yani levofloksasinin hidrojel matrisinden farklı pH aralığında 6-7 arasında sürekli salınması gerçekleştirilmiştir. Maksimum kiminaldehit miktarına sahip hidrojel maksimum ilaç %96 salarken 6 mmol içeren hidrojel minimum ilaç salınımı %54'ü gösterir. Hidrojel, levofloksasinin 90 saate kadar kontrollü salınımını gösterir. Mevcut araştırma çalışması, üretilen hidrojelin biyomedikal alanda umut verici bir aday olacağını ortaya koymuştur (Sharma vd., 2020).

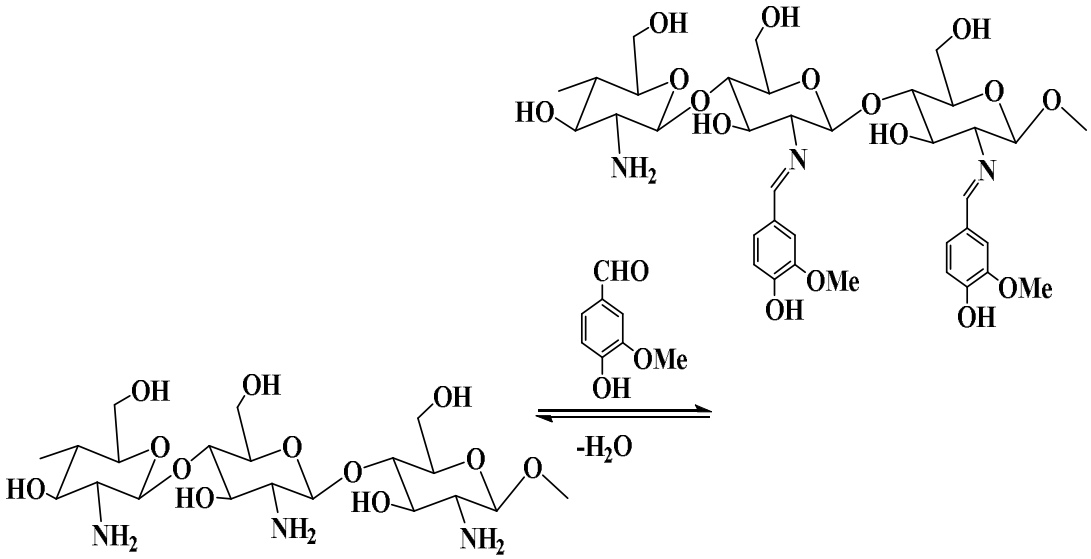


Şekil 2.4 Kitosan- Küminaldehit Hidrojelinin Sentezi



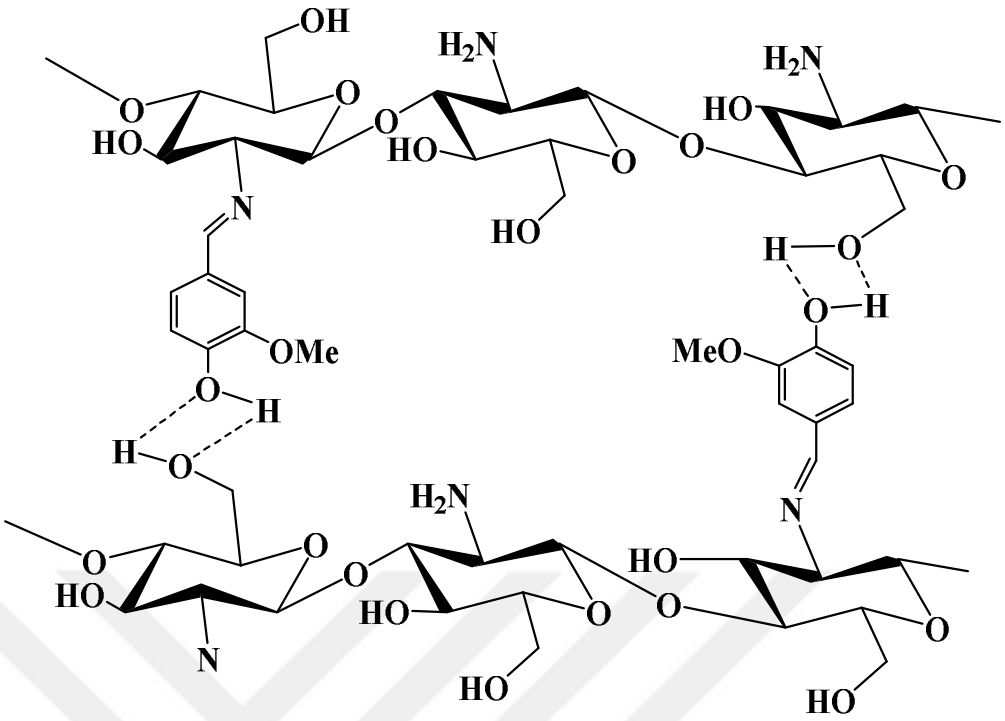
Şekil 2.5 Kitosan- Küminaldehit Hidrojelinin Su Tutma Kapasitesi

Marin vd. (2013), vanilin-kitosan biyodinamerleri hazırlamış ve yapı-morfoloji korelasyonları, aldehitin kitosan omurgalarına ilerleyici katılımının yolunu ortaya koymuştur. Geri dönüşümlü olarak etkileşen bileşenlerden üretilen bu tür dinamik biyopolimerler veya biyodinamerler, vanilin ve kitosan polimerik omurgalar arasındaki geri dönüşümlü imin-bağ oluşumu/ hidroliz dengesinin dinamik kovalent davranışını ele alma imkânı sunar. Reaksiyon, asidik sulu çözeltilerde (%7-12) çok düşük bir dönüşümle gerçekleşir, ancak çözelti-katı hal geçişi ve katı hal faz-organizasyon olayları meydana gelirken reaksiyon gerçekleştiğinde imin bağı oluşumu şaşırtıcı derecede iyileşir (%80). Burada tarif edilen kitosan-vanilin biyopolimerik filmleri, diğer yaygın bakteri iplikçikleriyle karşılaştırıldığında ilginç candida albicans antifungal aktivitesi sunar, bu da bu biyouyumlu malzemelerin tıbbi cihazlar için ince tabaka koruma sistemleri olarak uygulanmasını önerir (Marin vd., 2013).



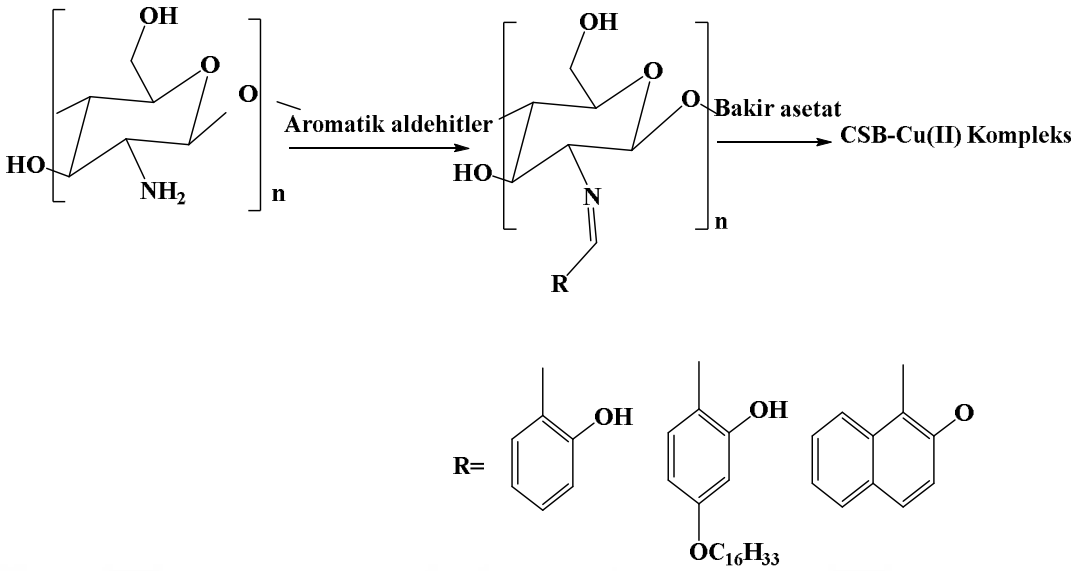
Şekil 2.6 Vanilin-Kitosan Sentezi

Xu vd. (2018), vanilya çekirdeği ekstraktının birincil bileşeni olan doğal vanilini kendi kendini iyileştiren kitosan hidrojeli üretmek için çapraz bağlama maddesi olarak kullanmıştır. Vanilinin aldehit grubu, bir schiff baz reaksiyonu yoluyla bir kitosan molekülünün amino grubuyla reaksiyona girerken hidroksil grubu, hidroksil veya başka bir kitosan molekülündeki amino grupları ile hidrojen bağları oluşturur ve bu da geri dönüşümlü bir ağın inşası için temel sağlar. Kitosan/vanilin hidrojelinin kendi kendini iyileştirme etkisinin esas olarak schiff baz bağının yeniden yapılandırılmasından kaynaklandığını, hidrojen bağlarının oda sıcaklığında nispeten kararlı olduğunu buldular. Vanilin dozu 0,3g'ı aştığında, kompakt bir ağ oluştu. Bu durumda, kitosan molekül zincirleri, bağlantıların schiff baz bağlarının dinamik değişimi yoluyla yeni hibrit bağlantıların oluşumunu azaltan büyük hidrojen bağları tarafından sabitlenmesi nedeniyle serbestçe hareket edemedi. Bu da, kitosan/vanilin hidrojelinin oluşmasını sağladı (Xu vd., 2018).



Şekil 2.7 Kitosan/Vanilin Hidrojeli Sentezi

Jiao vd. (1967) yaptığı çalışmada, kitosan'ın farklı aromatik aldehitlerle, yani salisilaldehit, 4-hekzadedilioksi-2-hidroksibenzaldehit ve 2-hidroksi-1-naftaldehit ile reaksiyonundan aromatik sübstitüent gruplarına sahip üç kitosan bazlı schiff bazlı (CSB) bileşik sentezlenmiştir. Kitosan bazlı schiff baz bakır (II) kompleksleri (CSBCu) schiff bazlarının bakır asetat ile reaksiyonu ile elde edildi. Kristalinite ve termal stabilitedeki farklılıklar esas olarak schiff baz grubunun oluşumuna ve bakır iyonları ile kompleksleşmeye ayrıca aromatik sübstitüent gruplarında mekansal olarak kısmi engel ve hidrofobik kuvvetlere atfedilir. Mevcut sonuçlar, kitosan bazlı schiff bazlı türevlerinin spesifik özelliklerinin, objektif bileşiklerin moleküler yapılarının uygun sübstitüent gruplarıyla değiştirilebileceğini göstermektedir (Jiao vd. , 1967).



Şekil 2.8 Bakır(II) Kompleksi Schiff Bazlı Kitosan Sentezi

Hu vd. (2016) yaptığı çalışmadaki temel amacı, gallik asit-kitosan konjugatını hazırlamak ve hazırlanan suda çözünür kitosan türevinin fizikokimyasal özelliklerini ve biyolojik aktivitelerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için yeşil ve kolay bir süreç geliştirmekti. Askorbik asit/hidrojen peroksit redoks çifti kullanılarak serbest radikal kaynaklı aşılama yaklaşımı benimsenmiştir. Sonuçlar gallik asit ve kitosan arasındaki kütle oranının, konjugatların aşılama derecesini ve zeta potansiyelini belirlemede hayati bir rol oynadığını, 0,5:1 oranının en yüksek aşılama derecesiyle sonuçlanan optimal oran olduğunu göstermiştir. Antioksidan testleri, konjugasyonun antioksidan aktiviteleri önemli ölçüde geliştirdiğini ve serbest kitosanınkinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. 0,4 mg/mL'de konjugenin DPPH ve ABTS testleri antioksidan aktivitelerinin, eşdeğer konsantrasyonda serbest gallik asit ile aynı seviyeye ulaşması dikkat çekiciydi. Çalışma, gıda endüstrisinde umut verici potansiyellere sahip olabilecek suda çözünür yeni kitosan türevi hazırlamak için yeşil ve kolay bir sentez yaklaşımı göstermiştir. (Hu vd., 2016).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan materyaller

Sigma-Aldrich'ten %75 ≥ deasetilasyon derecesine sahip kitosan (düşük molekül kütleli), salisilaldehit ve glisidol satın alındı. Etanol, metanol, etil asetat, aseton ve asetik asit Carlo Erba'dan satın alındı ve daha fazla saflaştırmadan kullanıldı. Tüm reaksiyonlar, aksi belirtilmedikçe, susuz koşullar altında kuru bir çözücü ile N_2 atmosferi altında gerçekleştirildi.

3.1.2 Kullanılan materyal

Sodyum hidroksit (NaOH)

Metil Alkol (CH_3OH)

Etil Alkol (C_2H_5OH)

Saf Su (H_2O)

Kitosan

Salisilaldehit

2,3-epoksi-1-propanol (Glisidol)

Aseton

Trietilamin

Etil asetat

Asetik asit

Heksan

Ibuprofen

3.1.3 Kullanılan araç ve cihazlar

FT-IR Spektrometer (Mattson 1000, ATI UNICAM)

^{1}H NMR (Bruker DPX-400 High Performance Digital FT-NMR Spectrometer)

^{13}C NMR (Bruker AV 100MHz)

Erime noktası cihazı (Gallenkamp MPD 350 BM 2.5)

X Işını kırınımı (XRD) için Bruker AXS D8 Advance diffractometer

Element analizi /CARLO-ERBA Model 1108).

Termokimyasal ölçümler Shimadzu DTG-60 H,DSC-60 cihazı

Filmlerin kalınlığı dijital mikrometre (Blue Technology, Miernik Grubosci Lakieru)

Erime noktaları ölçümleri Gallenkamp Model cihazla açık uçlu kapiler tüplerde yapılmıştır. Sonuçlar hata düzeltmesiz verilmiştir. Element analizleri C, H ve N Carlo-Erba 1108 Model cihazla; sonuçlar teorik değerlerin ± %0.3 içindedir. IR,^{1}HNMR ve ^{13}C NMR spektroskopisiyle Bruker DPX-400 High Performance Digital FT-NMR spektrosmetresi ile kanıtlanmıştır. Kimyasal kaymalar $\boldsymbol{\delta}$ ve coupling sabitleri (*J)* ppm ve Hz olarak verilmiştir. Her bileşiğe ait IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR spektrumları, element analizi sonuçları ve erime noktalarına ait veriler metot kısmında verilmiştir. Kitosan, hidrojel ve filmlerin yüzey morfolojisi için FEI Quanta 250 FEG model taramalı electron mikroskobu ile kaydedildi. X Işınları kırınımı (XRD) için Bruker AXS D8 Advance diffractometer cihazı kullanıldı. Filmlerin kalınlığı dijital mikrometre (Blue Technology, Miernik Grubosci Lakieru) DSC ve TGA için Shimadzu DSC-60 model cihaz kullanıldı.

3.2 Metot

3.2.1 2-[(2,3-dihidroksi)-1-propanoksi]benzaldehit'in sentezi (SAD):

Salisilaldehit 1,22g (10 mmol), 0,74g (10 mmol) 2,3-epoksi-1-propanol (glisidol) ve (0.5 mmol) trietilamin (TEA) karışımı oda koşullarında azot atmosferinde reaksiyona bırakıldı. Reaktiflerin tepkime ortamında bitip bitmediği hegzan:EtAc (1:5) çözelti sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı evapore edilerek etil asetat ve hegzan karışımı ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller oda koşullarında vakum altında manifoldta 24 saat kurutularak %91 (8 g) verim ile SAD elde edildi.

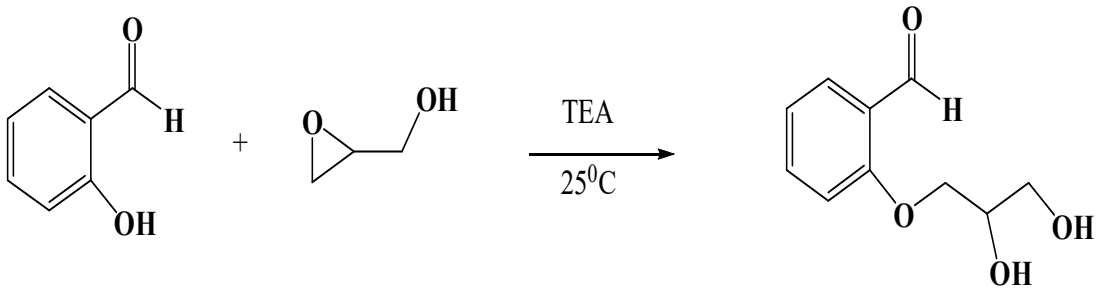
E.N.: 91,1-93 ^{o}**C**

IR: ν ; 3345, 3200, 2935, 2871, 1593, 1485, 1456, 1400, 1288, 1242, 1190, 1163, 1102, 1044, 981, 954, 834, 758, 682, 673, 526.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\boldsymbol{\delta}$; 10.3(s, 1H); 7.80-7.78(dd, 1H); 7.59-7.55(m,1H); 7.12-7.08(m,1H); 7.02-7.(d,1H); 4.24-4.15(m,3H); 3.89-3.85(m, 2H); 3(bs,2H).

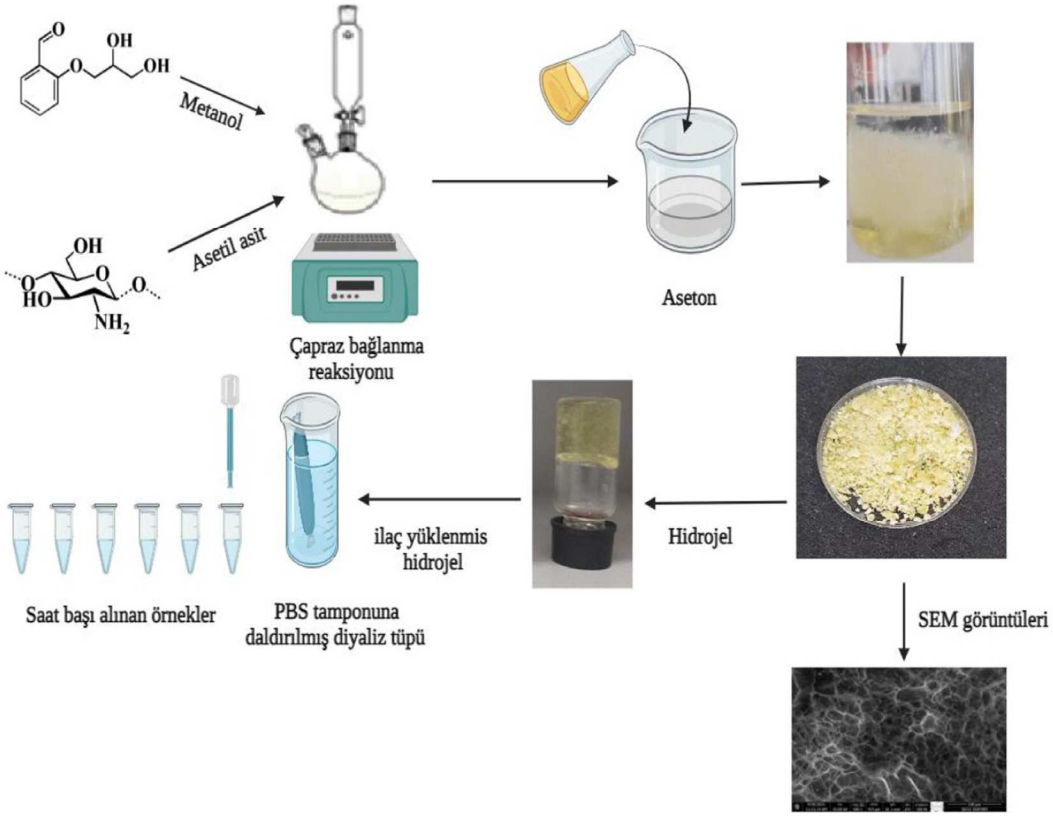
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\boldsymbol{\delta}$; 190.5, 160.3, 136.2, 130.8, 124.8, 121.2, 112.8, 70.34, 69.95, 63.5.

Element analizi $C_{10}H_{12}O_4$ **için hesaplanan (196.438gmol^{-1})**: C: 61.22, H:6.12, O: 32.65 **Bulunan**; C:61.5, H:6.28, O: 32.11.



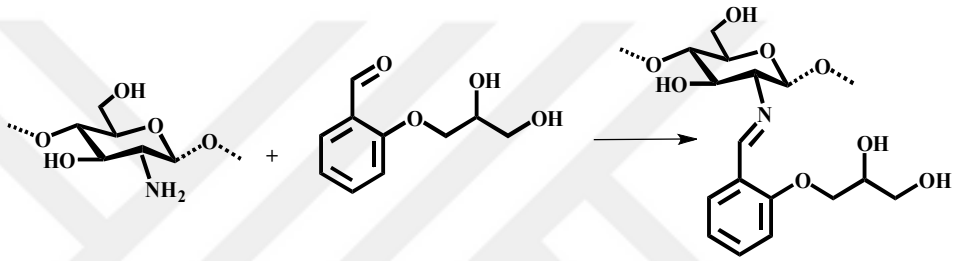
Şekil 3.1 2-[(2,3-dihidroksi)-1-propanoksi]benzaldehit'in sentezi (SAD)

3.2.2 Kitosan-SAD hidrojellerinin sentezi (CSADJ1-3)

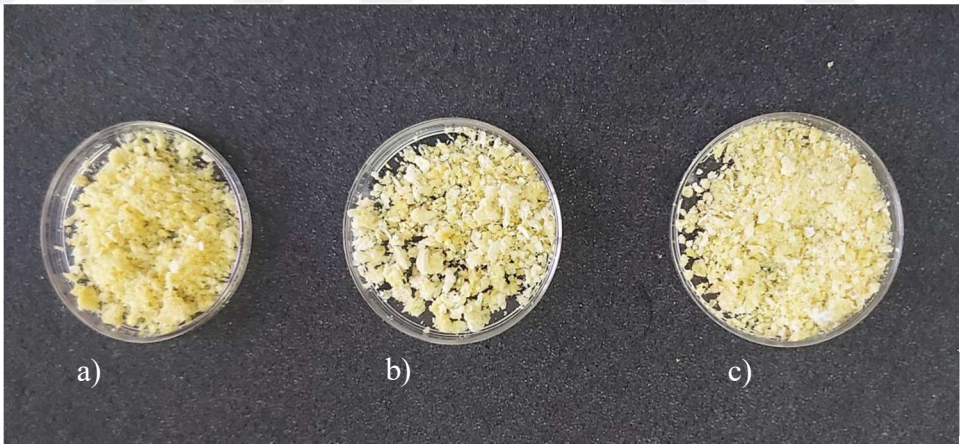


Şekil 3.2 Kitosan-SAD Hidrojellerinin Sentezi

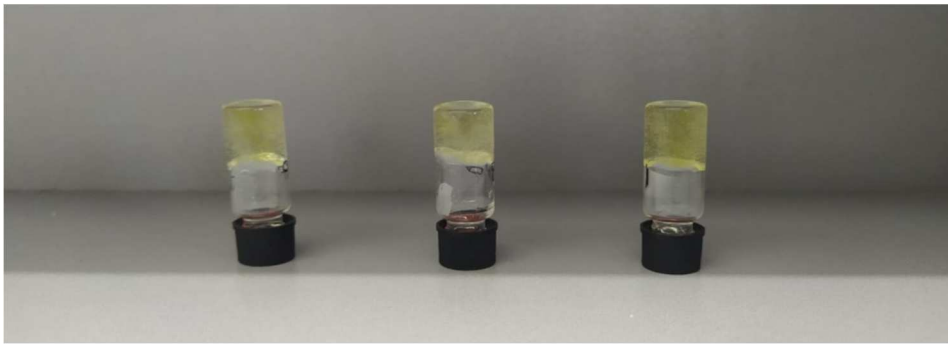
Kitosan (0,5g), %1 (v/v)'lik asetik asit çözeltisine (25 mL) eklenerek %2'lik kitosan çözeltisi hazırlandı. Çözünmeyen maddeler, bir kitosan çözeltisi elde etmek için orta gözenek boyutuna sahip bir cam huniden filtrasyon yoluyla uzaklaştırıldı. Farklı konsantrasyonlardaki (0,3g, 0,4g ve 0.5g) SAD'ın 5 mL'lik metanol çözeltileri hazırlandı. Daha sonra her SAD çözeltisi, hazırlanan kitosan çözeltisine damla damla eklendi ve kitosan çözeltisi daha viskoz bir jele (sarı) dönüşene kadar 50°C'de inert atmosfer altında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı 250 mL'lik beherdeki asetona aktarılarak kristallendirildi. Ürünler sırasıyla 0,614, 0,724 ve 0,786 g CSADJ1-3 jelatörleri vakum altında oda sıcaklığında kurutuldu.



Şekil 3.3 Kitosan/SAD Sentezi

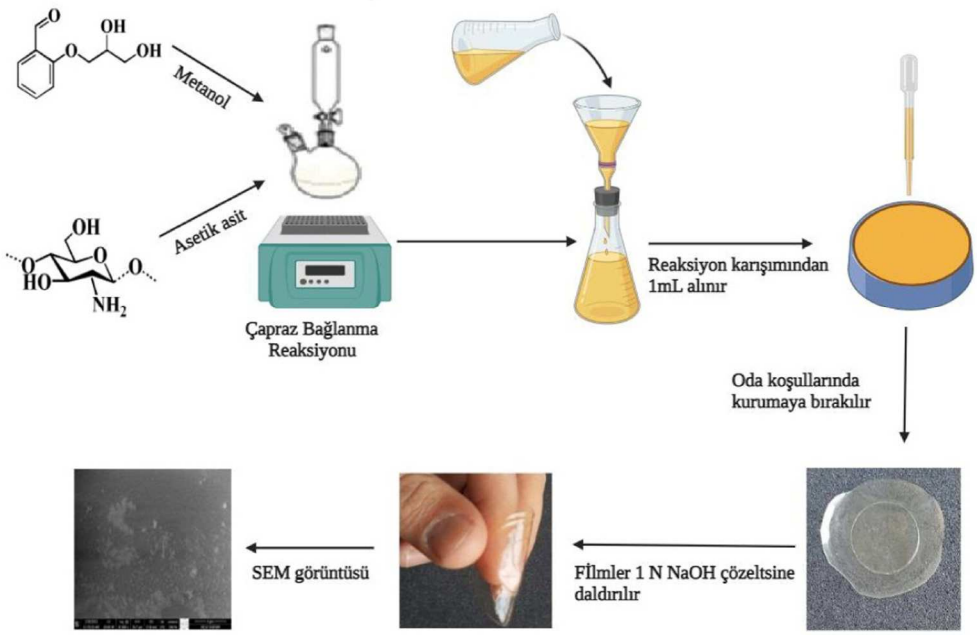


Şekil 3.4 Kitosan/ SAD Jelatörleri



Şekil 3.5 Kitosan/ SAD Hidrojelleri

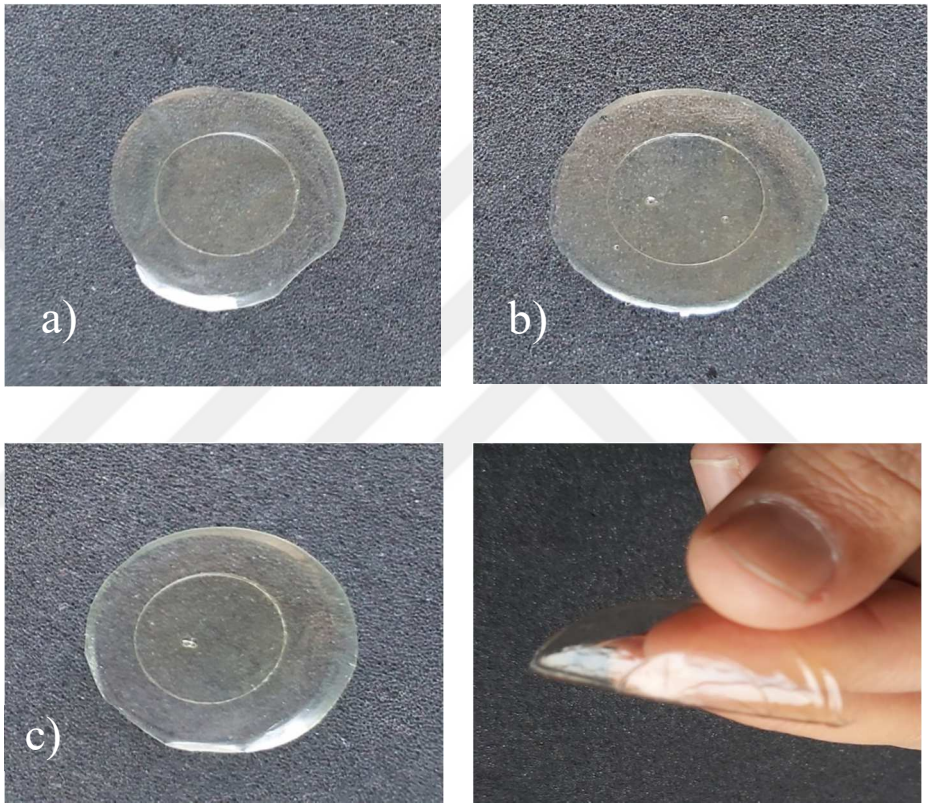
3.2.3 Kitosan-SAD filmlerinin sentezi (CSADF1-3)



Şekil 3. 6 Kitosan/ SAD Film Sentezi

Kitosan (0,5g), %1 (v/v)'lik asetik asit çözeltisine (25 mL) eklenerek %2'lik kitosan çözeltisi hazırlandı. Çözünmeyen maddeler, bir kitosan çözeltisi elde etmek için orta gözenek boyutuna sahip bir cam huniden filtrasyon yoluyla uzaklaştırıldı. Farklı konsantrasyonlardaki (0,3g, 0,4g ve 0,5g) SAD'ın 5 mL'lik metanol çözeltileri hazırlandı. Her SAD çözeltisi, hazırlanan kitosan çözeltisine damla damla yüklendi ve kitosan çözeltisi daha viskoz bir jele (sarı) dönüşene kadar 50^{o}C'de inert atmosfer

altında karıştırıldı. Bu çözeltiden 2 mL alınarak, 4 cm çapındaki plastik bir kalıba döküldü. Kalıplar 2 gün boyunca oda sıcaklığında kurutuldu. Çözücüler buharlaştırıldıktan sonra, filmlerdeki asetik asidi uzaklaştırmak için 1 saat boyunca 1 N NaOH' ye daldırıldı. Filmler daha sonra yıkama suyu nötr olana kadar birkaç kez büyük miktarda saf su ile yıkandı. Elde edilen filmler, sırasıyla CH / SAD oranı 1/0,6, 1/0,8, 1/1 olan filmler 24 saat boyunca oda sıcaklığında manifoldta kurutuldu (CSADF1, CSADF2, CSADF3).



a) CSADF1 b) CSADF2 c) CSADF3

Şekil 3.7 Kitosan/ SAD Filmleri

3.2.4 Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Film örneğinin yüzey morfolojisi için filmler küçük parçalar halinde (1 cm çapında) kesildi ve Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde FEI Quanta 250 FEG model taramalı elektron mikroskobu ile SEM görüntüleri alındı.

3.2.5 X-Işını Kırınımı (XRD)

CSADF'lerin kristalin karakterleri, Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde Bruker AXS D8 Advance Diffractometer (Bruker Inc., Karlsruhe, Germany) model cihaz tarafından, 12° ile 60° aralığında Ni filtrelenmiş Cu Kα radyasyonu kullanılarak değerlendirildi. X-ışını kırınımı analizleri CH tozu ve CH/SAD birleşme oranı 1/1, 1/0,8, 1/0,6 (g/g) olan filmler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.2.6 Biyopolimer jellerin su tutma kapasitesi

CSADJ1-3 Jelatörlerini su tutma kapasitesi daha önce bildirilen yönteme göre belirlendi (Liu vd., 2021). Dondurularak kurutulmuş jelatörler tartıldı ve daha sonra saf suya 25^0C sıcaklıkta daldırıldı. Kurutulmuş jelatörler (20 mg), pH 3 ile 11 arasında değişen tampon çözeltilerinde 60 dk boyunca daldrıldı. Daha sonra, numuneler filtre kağıdı ile yüzey suyunu kurutuldu . Su tutma kapasitesi denklem 1'e göre hesaplandı ve sonuçlar Şekil 4.5'da gösterilmiştir.

$$STK = (Wı - Wk) / Wk$$

3.2.7 Biyopolimer filmlerin su tutma kapasitesi

Filmlerin su tutma kapasitesini (STK) incelemek için, ilk olarak kuru kütleyi (Wk) elde etmek için 4 cm çapındaki film diskler tartıldı, daha sonra 25 mL saf su içeren behere oda sıcaklığında (25±1°C) 1 saat boyunca daldırıldı. Sonra kalan su atılarak numuneler yüzeysel olarak filtre kağıdı ile kurutularak tartıldı (Wı). Su tutma kapasitesi denklem 1 göre hesaplandı ve sonuçlar Şekil 4.6' da gösterilmiştir.

3.2.8 Biyopolimer jellerin ilaç salınım çalışması

CSADJ1-3 hidrojellerinin ibuprofen salınımı daha önce bildirilen yönteme göre ölçülmüştür (Chen vd., 2012). Sonuç olarak, 1,5 mg ibuprofen yüklü bir hidrojel, 14.000 Da molekül kütleli bir diyaliz tüpüne konuldu. Diyaliz tüpü, plastik bir tüp içindeki 25 mL'lik fosfat tampon çözeltisine (PBS, 0.1 M, pH 7.4) daldırıldı ve 37^{o}C'de titreşimli bir inkübatörde 100 rpm'de sürekli karıştırıldı. Düzenli olarak, 5 mL salım çözeltisi alınarak 5 mL taze PBS ile değiştirildi. Standart eğrilere göre toplanan bu örnekler, salınan ibuprofen miktarını belirlemek için 222 nm'de UV-visible spektrofotometresi kullanılarak test edildi. Sonuçlar Şekil 4.8' de gösterilmiştir.

3.2.9 Biyopolimer filmlerin kalınlığı

Film kalınlığı (μm), CH/SAD oranı farklı olan üç farklı film numunesi üzerinde belirlendi ve ölçümler bir dijital mikrometre (Mavi Teknoloji, Miernik Grubosci Lakieru) kullanılarak her film için rastgele seçilen beş farklı noktadan yapılan ölçümlerin ortalaması olarak belirlendi. Sonuçlar tablo 4.1' de gösterilmiştir

3.2.10 Biyopoimer filmlerin sudaki çözünürlüğü

Suda çözünürlük (SÇ), saf suya 24 saat daldırıldıktan sonra çözünen film kuru madde yüzdesi olarak tanımlanmıştır (Gontard vd., 1992). Filmlerin ilk kuru kütlesini belirlemek için, 4 cm çapındaki filmler 24 saat boyunca 105±1^{o}C'deki bir etüvde kurutuldu ve tartıldı. Daha sonra kurutulan filmler 25 ^{o}C'de 24 saat boyunca 50 mL saf suya (periyodik karıştırma ile) daldırıldıktan sonra filmlerin son kuru kütlesini belirlemek için, 24 saat boyunca 105±1^{o}C'deki etüvde tekrar kurutuldu. Tüm testler üç kez tekrarlanarak rapor edildi. Sudaki çözünürlük denklem 2'ye hesaplandı ve sonuçlar tablol 4.1' de gösterilmiştir.

$$SÇ(\%) = (Wi - Ws) / Wi * 100$$

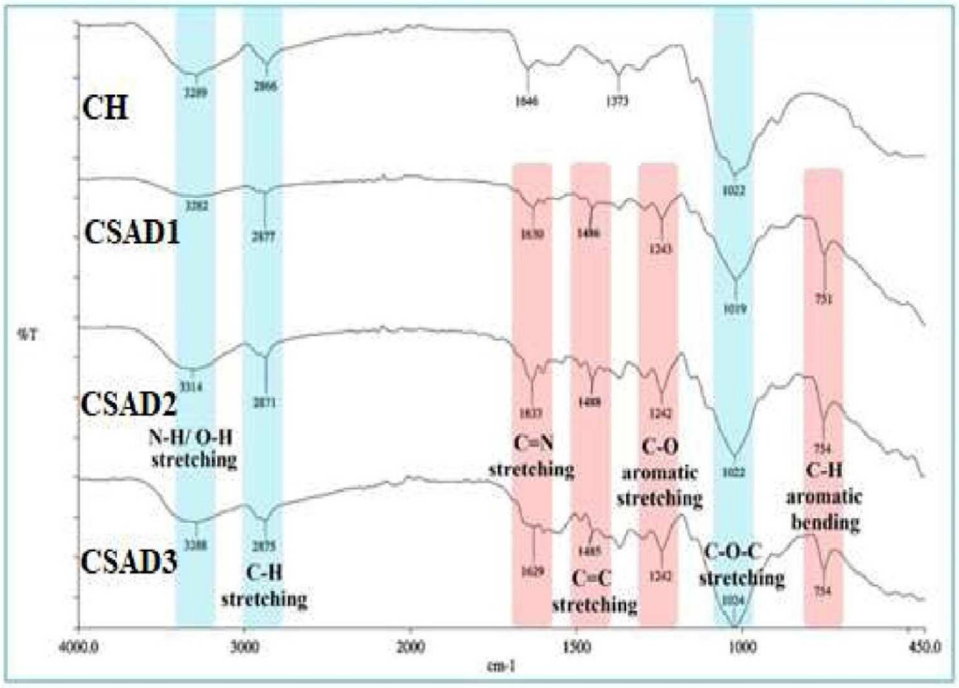
Wi : ilk kuru kütle(g)

Ws : son kuru kütle(g)

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 FT-IR Spektroskopisi

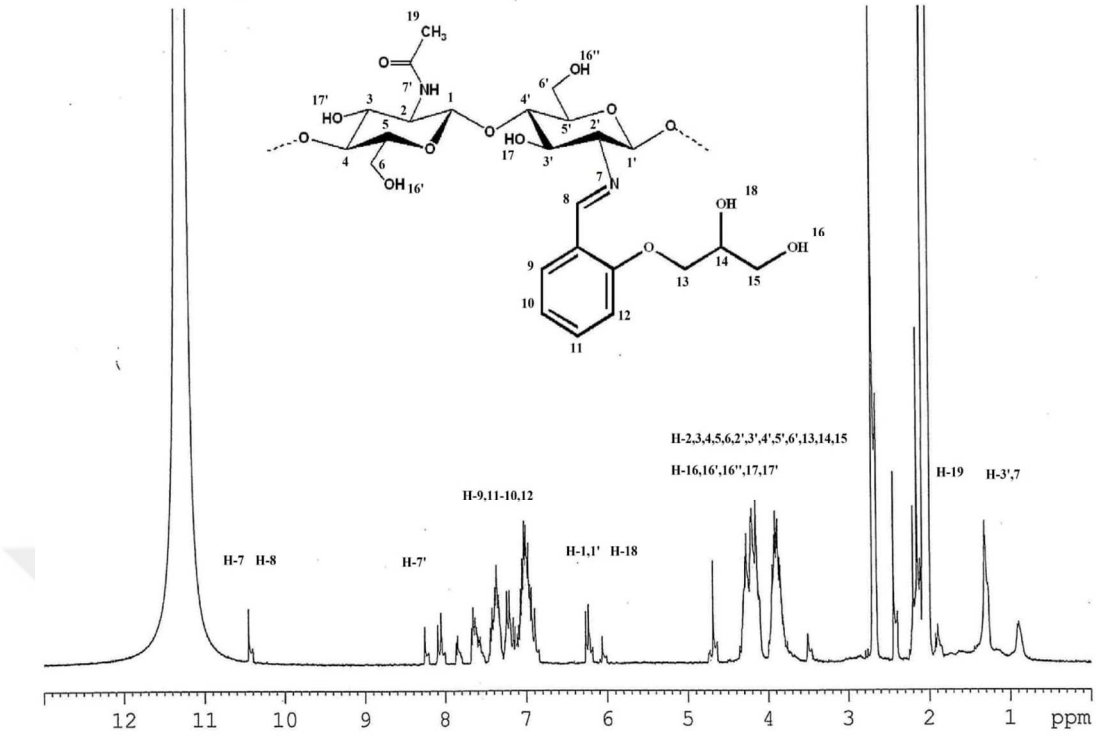
CH ve SAD arasındaki imin oluşumu tepkimesi FT-IR spektrumları kullanılarak araştırıldı. CH ve sentezlenen biyopolimerin (CSAD1-3) FT-IR spektrumları Şekil 4.1'de görülmektedir. Spektrumlar incelendiğinde; yapılardaki O-H ve N-H gerilme titreşimleri 3358-3288 cm^{-1}'deki yayvan pik şeklinde görülmektedir. CH ile kıyaslandığında SAD grubunun bağlanması ile CSAD1-3'ün –OH soğurma bandının 3288 cm^{-1}'de geniş bir sinyal olarak hafifçe daha düşük frekansa kaydığı görülmektedir. Bu kayma SAD bağlayıcı grubu tarafından ilave hidrojen bağı oluşumunu desteklemektedir. IR spektrumlarında 1630 ve 1600 cm^{-1} bölgesindeki soğurma banndları biyopolimerdeki imin bağı (C=N gerilme titreşim frekansı) oluşumunun güçlü bir kanıtı niteliğindedir. CH'nin aldehitlerle modifiye edildiği çalışmalardan da benzer sonuçlar rapor edilmiştir (Marin vd., 2013; Craciun vd., 2019; Barbosa vd., 2019; Liu vd., 2021). Bunlara ilaveten, hazırlanan biopolimerlerin FT-IR spektrumları incelendiğinde salisil aldehit grubunda olması gereken karbonil (1670 cm^{-1}) ve C-H (82095 cm^{-1}) soğurma bandlarının olmayışları elde edilen ürünlerde aldehit fonksiyonel grubunun dönüşümünü desteklemektedir. Ayrıca, CSAD spektrumlarında SAD bağlayıcı grubundan kaynaklı C-H gerilme titreşimi 2095 cm^{-1}'de ve aromatik halka C=C gerilme bandı ise 1449 ve 1486 cm^{-1}'de soğurmaları görülmekte olup, salisilaldehit diol içeriğinin artmasıyla spektrumlarda değişikliklere yol açmaktadır. Biyopolimerlerde SAD grubu oranı artıkça aromatik C-H ve C=C gerilme titreşimleri belirginleşmektedir. CSAD Sepktrumlarında 1243 cm^{-1} deki şiddetli soğurma bandı fenil eter ait olup, 751 cm^{-1} deki soğurma bandı ise SAD grubunda orto substitute benzen halkasının eğilme titreşimini işaret etmektedir. CH ile kıyaslandığında CSAD1-3 spektrumlaraında ilave sinyaller Schiff bazı kondenzasyonunun diğer kanıtlarını oluşturmaktadır.



Şekil 4.1 CH ve CSAD1-3 IR Spektrumu

4.2 NMR Spektroskpisi

Modifiye biyopolmerlerin ^{1}H NMR spektrumları, döteryo asetik asit (CH_3CO_2D) çözücüsü kullanılarak alınmış olup, Şekil 4.2'de görülmektedir. Spektrumlar incelendiğinde bağlayıcı gruba ait imin protonunun kimyasal kayması 10.45 ppm'de ve aromatik halka proton sinyalleri ise 7-8 ppm değerlerinde rezonans olmaktadır. Bu veriler bağlayıcı SAD grubunun CH iskeletine bağlandığının açık bir diğer kanıtını oluşturmaktadır. SAD grubundaki aromatik halka protonlarının CH halkası ve SAD diol grubun protonlarına integre edildiğinde SAD grubunun CH'a yüksek oranda bağlandığını ifade etmekte şüphe bulunmamaktadır. Önceki raporlar, glisidolün kitosan matriksinde amfifilik bir grup olarak kullanılmasında da benzer bulgular rapor edilmiştir (Barbosa vd., 2019; Pedro vd., 2018).

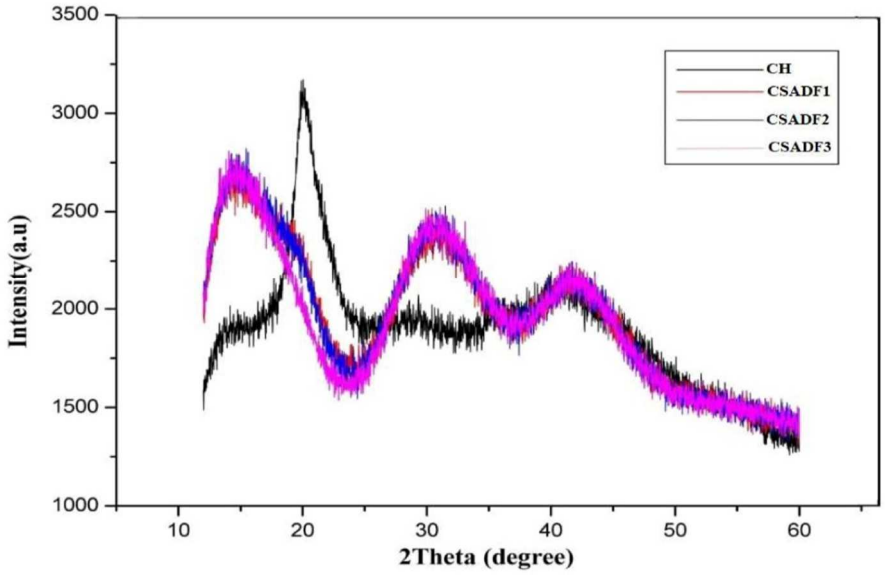


Şekil 4.2 CSADJ'lerin ^{1}H NMR Spektrumu

4.3 Biyopolimer Filmlerin XRD Analizleri

Katı polimerik yapıların XRD analiz sonuçları kristal yapı hakkında önemli bilgiler sunarlar. Kitosan bazlı filmlerin yapısı için XRD analiz sonuçları Şekil 4.3'te görülmektedir. XRD analizleri CH/SAD oranları 1/1, 1/0,8 ve 1/0,6 için sırasıyla CSADF3, CSADF2 ve CSADF1 ve CH tozu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kitosan, serbest amino gruplarının varlığında moleküller arası ve molekül içi hidrojen bağlarını gösteren, 2θ=14,50° ve 20° 'de (Liu vd., 2016), iki temel pike sahip yarı kristal bir formdan oluşmaktadır. Biyopolimer filmler CSADF1-3'ün XRD grafiği, kitosan ile karşılaştırıldığında 20°' ye yakın pikin de kaybolduğunu, güçlü pikin ise 14.50°' de ortaya çıktığını göstermektedir. Bu da CSAD filmlerin amorf bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Diğer birçok araştırmacı, salisil aldehit ile modifikasyonda konjugasyonun kitosanın yarı kristalin yapısını tahrip edebileceğini fark etmiştir (Liu vd., 2013; Hu vd., 2016). Kitosan ve SAD arasında meydana gelen kovalent bağlar CH iskeletinde hidrojen bağlarını önemli ölçüde azalttığını bu durumun da CH zincirlerinin moleküler hareketliliğini inhibe ederek CSADF'lerde amorf bir yapının oluşmasına neden olduğu değerlendirilmektedir. Biopolimer filmlerin daha geniş ve daha zayıf pikleri varlığı ürünlerin kristalliğinde önemli bir

azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Bu, kitosanın moleküller arası H-bağının aşılama adımı sırasında hasar görmesi olarak değerlendirilmiştir. İmin gruplarıyla ilgili ortaya çıkan pikler, amino gruplarının imin gruplarına dönüştürüldüğünü göstermektedir (Jiao vd., 2011).



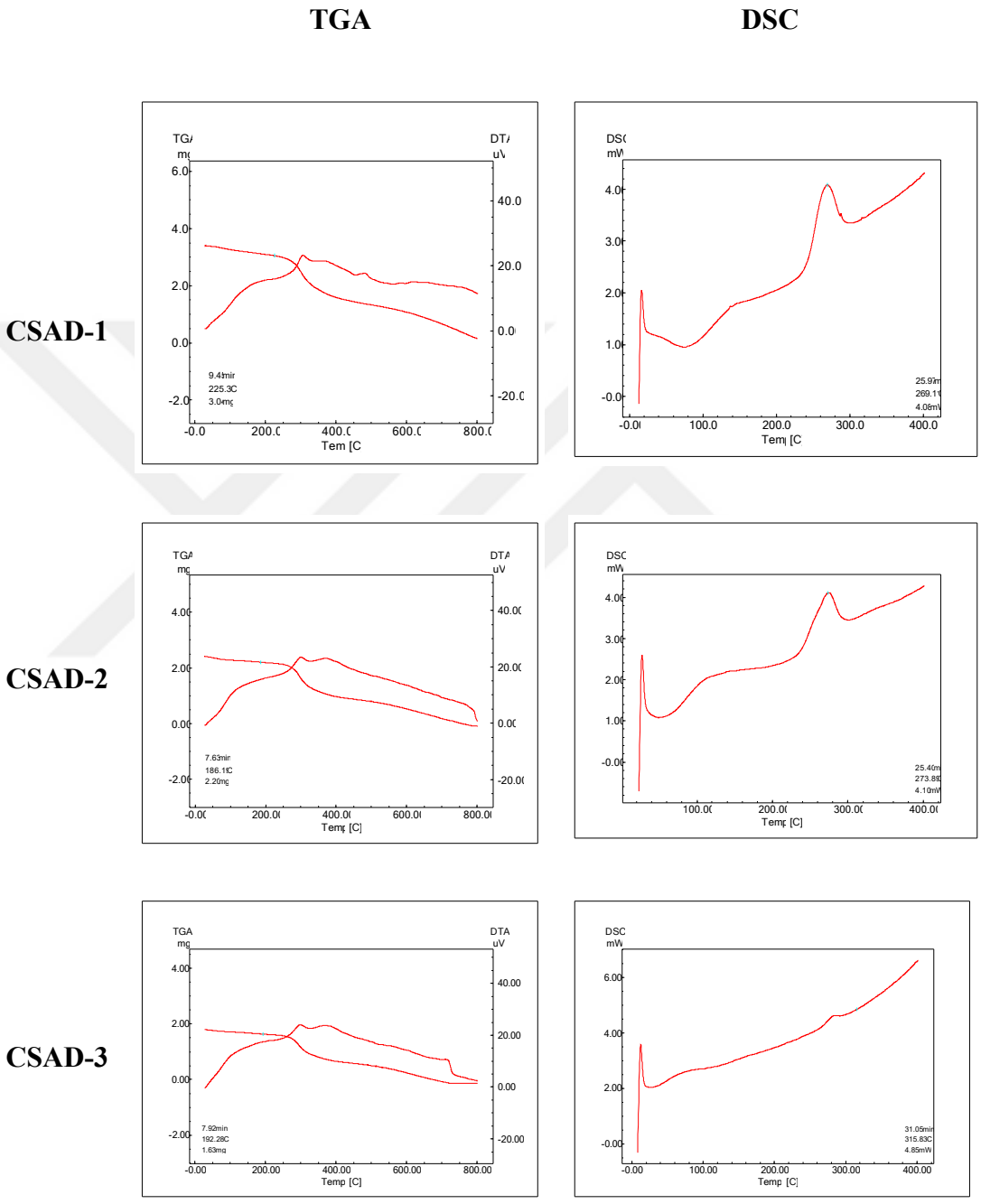
Şekil 4.3 CSADF1-3 'lerin XRD analizleri

4.4 Biyopolimerlerin Termal Gravimetrik Analizi

Hazırlanan biyopolimerlerde SAD grup oranının hidrojel matriksinin termal kararlılığı üzerindeki etkisini değerlendirmek için TGA ölçülmüştür (Şekil 4.4). Termogaram incelendiğinde kuru jelatörlerin %50'lik ilk kütle kaybı 240-400°C aralığında gerçekleşmektedir. Bu adımdaki bozunma, glikosidik bağların rastgele kırılmaya başladığı düşünülen polisakkarit piroliz ile ilgilidir. Bunu kitosana kovalent olarak bağlı olan SAD ve diğer grupların kademeli olarak bozulmasını izler. CSAD1-3' ün termogaramı verileri SAD bağlayıcı grubunun kitosana güçlü bir şekilde bağlı olmakla birlikte geniş geçiş sıcaklıkları CSAD'ların termal stabilitesini arttırdığını göstermektedir.

TGA verilerine paralel olarak biopolimer jellerin differansiyel taramalı kalorimetri ttermogramları Şekil 4.4'te görülmektedir. CSAD'ların DSC eğrileri, 100°C civarında ortaya çıkan bir endoterm olduğunu göstermektedir. Bu su kaybını temsil ettiğini varsaymanın makul olduğu bir kütle kaybına karşılık gelir. Katı halde düzensiz bir yapıya sahip kitosan polisakkariti suya karşı önemli bir affiniteye sahiptir. Bu da kitosanın hızlı bir şekilde nem tutmasını sağlar (Cardenas ve Mıranda,

2004). Kitosanın ekzotermik bozunma sıcaklığı yaklaşık 300°C'de gerçekleşir. Bu sonuçlar, SAD içeriğinin modifiye kitosan biyopolimer matriksinin termal stabilitesini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir.

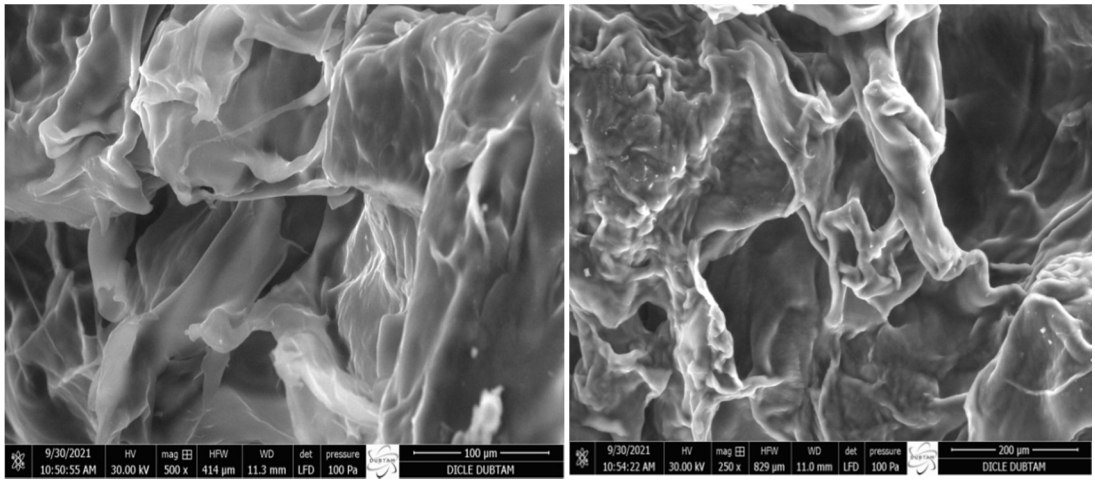


Şekil 4.4 Biyopolimerlerin TGA ve DSC Termogramları

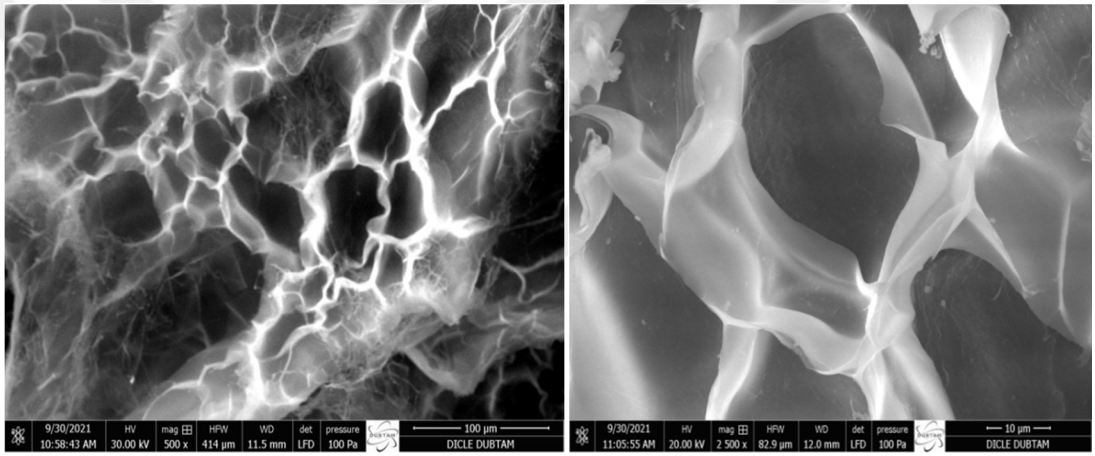
4.5 Biyopolimerlerin SEM Görüntüleri

4.5.1 Biyopolimer jellerin SEM görüntüleri

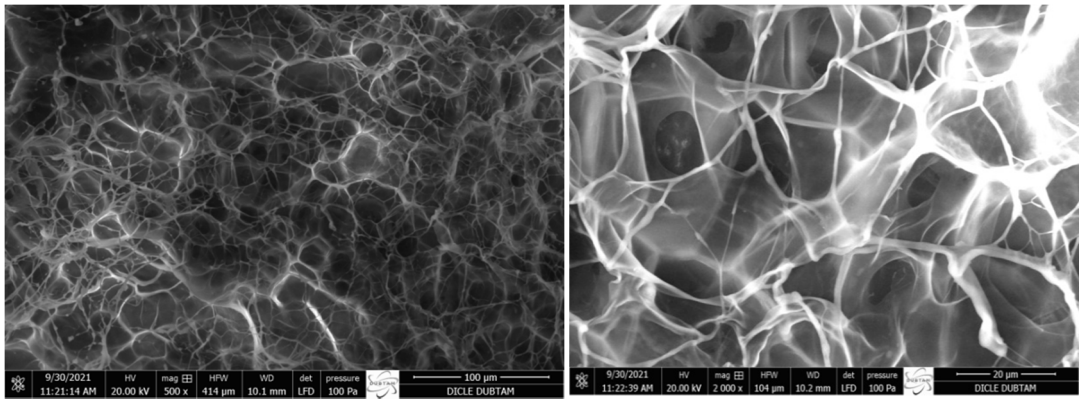
CSADJ kserojellerinin yüzey morfolojileri SEM görüntüleri ile değerlendirilmiş olup elde edilen görültüler Şekil 4.5'te verilmiştir. SEM görüntülerinde görüldüğü gibi, CSADJ kserojelleri heterojen ve gözenekli yapılardan oluşmaktadır. CSADJ görüntüleri kserojellerin kalın gözenek duvarlarına ve daha kompakt bir görünüme sahip gözenekli bir morfolojiye sahip olduğu görülmektedir. Mikrometrik boyuttaki gözenekli yapı, jelatörün sıvı adsorplayarak şişmesine, ilacın çözünmesine ve hücrelere ulaşmasına izin veren bağlantılı kanallardan meydana gelen bir sistem oluşturmaktadır. CSADJ1'in gözenek boyutunun CSADJ2 ve CSADJ3'e göre daha büyük olduğu SEM görüntülerinden görülmektedir. Bu, daha fazla hidrojen bağına ve daha az serbest amin grubuna atfedilmiştir. SAD oranı artıkça H-bağ sayısı artar bu da hidrojellerin daha küçük gözeneklere sahip olmasını sağlar.



A



B

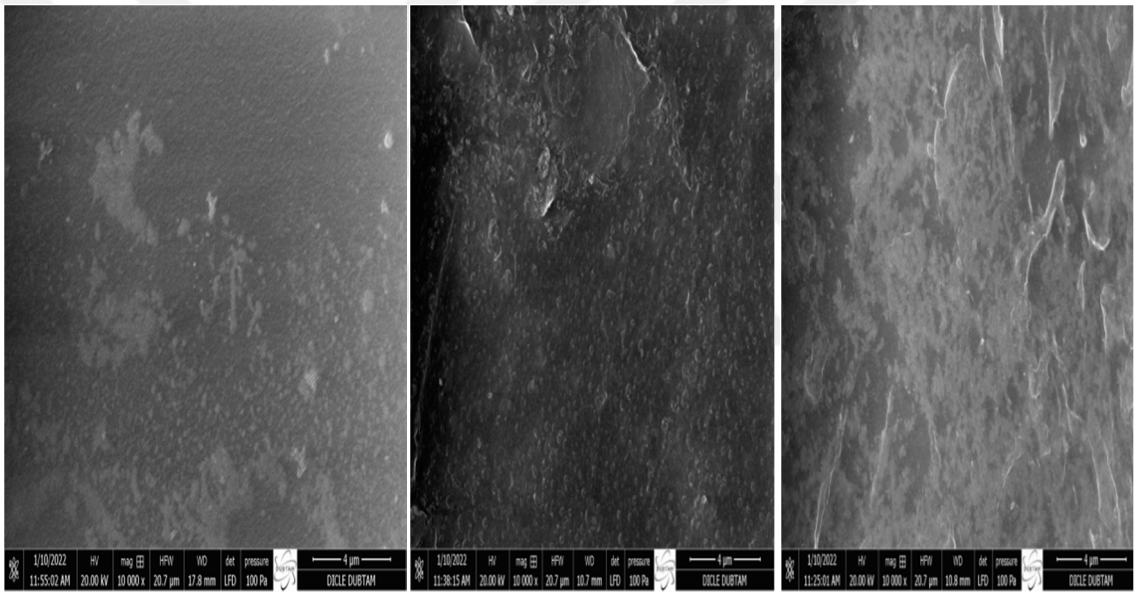


C

Şekil 4.5 CSADJ1 (A), CSADJ2 (B) Ve CSADJ3 (C)'ün SEM Görüntüleri

4.5.2 Biyopolimer filmlerin SEM görüntüleri

Biyopolimer filmlerin SEM görüntüleri alınarak yüzey morfolojileri incelelendi (Şekil 4.6). SEM görüntüleri CSADF'lerin pürüzlü ve heterojen bir yüzeye sahip olduğunu göstermektedir. CSADF'lerinin pürüzlü yüzeyi ve heterojenliğinin nedeni, biyopolimerdeki CH/SAD oranına atfedilmiştir. CSADF1 ve CSADF2, SAD oranı daha yüksek olan CSADF3'e göre daha az pürüzlü bir yüzeye sahiptir. Aşılama oranı, büyük olasılıkla hidrojen bağını etkilendiğinden CSADF1-3 numunelerindeki görünümün farklı olmasını sağlamaktadır. Bu sonuç, hazırlanan filmlerin pürüzsüz bir yüzeyine sahip olan CH ile karşılaştırıldığında daha güçlü hidrojen bağı etkileşimine atfedildiği önceki bir raporla da desteklenmektedir (Liu vd., 2016).



CSADF1 **CSADF2** **CSADF3**

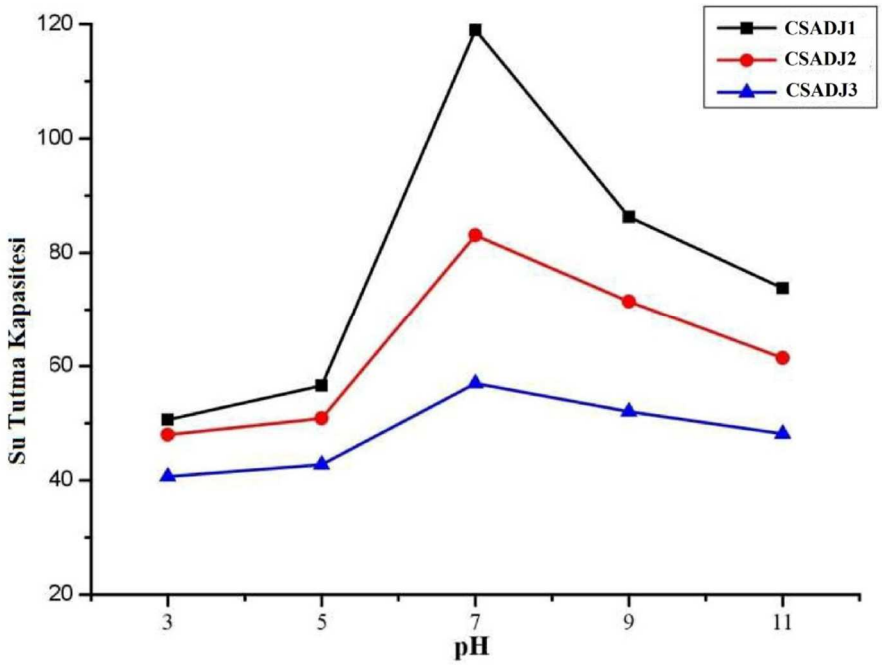
Şekil 4.6 CSADF1-3 SEM Görüntüleri

4.6 Biyopolimerlerin Su Tutma Kapasitesi

4.6.1 Biyopolimer jellerin su tutma kapasitesi

Jelatörlerin su tutma kapasitelerinin yüksek olması jelatör kalitesi için arzu edilen bir parametredir. Sentezlenen CSADJ jelatörlerin pH'a bağlı şişme davranışı Şekil 4.7'de görülmektedir. Grafik incelendiğinde, su tutma kapasitesinin, nötral pH'a ulaşana kadar (pH 7) arttığı daha sonra alkali pH aralığında ise önemli ölçüde azaldığı görülmektedir. Kitosanın sulu ortamlarda şişmesi onun hidrofilik bir polielektrolit

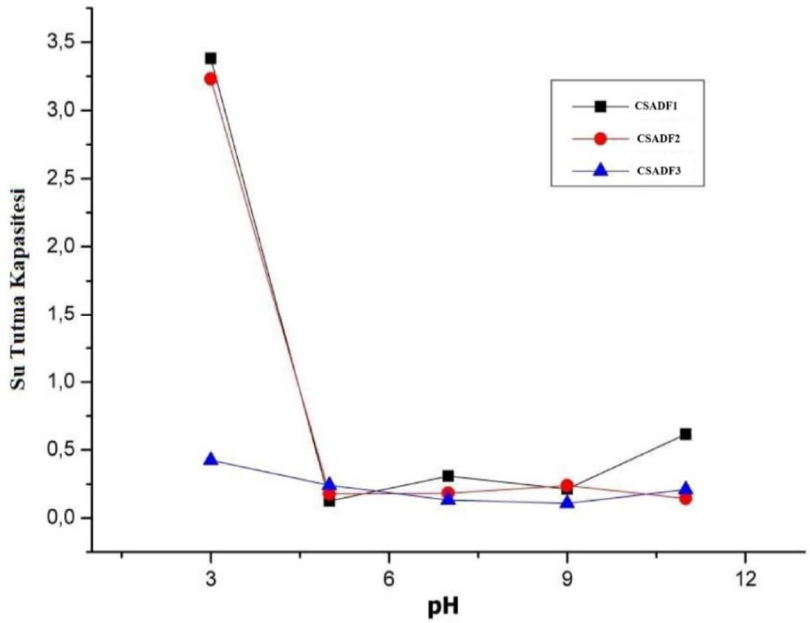
karakterinden kaynaklanmaktadır. Kitosan omurgasındaki amin grupları şişmeyi pH'a bağımlı bir şekilde kontrol eder. Asidik pH'da, amin grubunun protonlanması hidrofobik itmeye neden olur (Kavianinia vd., 2015). CSADJ jelatörler nötr ve bazik pH seviyelerinde, serbest amin grupları güçlü hidrojen bağları oluşturur. CSADJ jelatörler durumunda ise şişme kapasitesi büyük ölçüde SAD bağlayıcı grubuna da bağlıdır. Şekil 4.7 görüldüğü gibi, su tutma kapasitesi CSADF'lerdeki SAD içeriğinin artışıyla (CSADJ1> CSADJ2>CSADJ3) önemli ölçüde azaltmıştır. Bu da CSADJ'lerin gözenek boyutlarının azalmasına paralellik arz etmektedir. Daha önce ifade edildiği üzere gözenek boyutları sırasıyla CSADJ1'den CSADJ3'e doğru azalmaktadır. Jelatörde SAD bağlayıcı grup oranının artması H-bağı sayısını artırmaktadır. Bu, sonuç olarak jelatörün gözenek boyutunun azalmasına yol açmaktadır. Küçük gözenek boyutu suyun penatrasyonunu zorlaştırdığından CSADJ3'ün daha düşük su tutma kapasitesine sahip olmasını sağlamaktadır.



Şekil 4.7 Biyopolimer Jellerin Farklı pH'lardaki Su Tutma Kapasitesi.

4.6.2 Biyopolimer filmlerin su tutma kapasitesi

Polimerik filmlerin düşük su tutma kapsitesi arzu edilen bir diğer parametredir. Hazırlanan CSADF filmlerin su tutma kapasitesini belirlemek için, filmler bir saat boyunca oda sıcaklığında pH 3.0-11.0 arasında sulu çözeltilerde tutularak ölçülmüştür. Su tutma kapasitesi CSADF'lerin ıslak ağırlığını tartmak için önce yüzeylerindeki suyun filtre kağıdı ile kurutulması ve ardından hemen tartılmasını ile ölçülmüştür. Hazırlanan CSADF'lerin pH'a bağlı su tutma kapasitesi Şekil 4.8' de görüleceği üzere su tutma kapasitesinin nötr pH'a (pH 7) kadar arttığı ancak alkali pH aralığında ise önemli ölçüde azalmaktadır. Hidrofilik bir polielektrolit polisakkarit kitosan, sulu ortamda su alıp şişer. pH'a bağımlı bu şişme, kitosan omurgasında bulunan amin grupları tarafından kontrol edilir. Amin grubunun asidik pH'ta protonlanması hidrofobik itmeye yol açar (Kavianinia vd., 2015) nötr ve bazik pH seviyelerinde ise serbest amin grupları güçlü hidrojen bağları oluşturur. Öte yandan, jel durumunda olduğu gibi film durumunda da su tutma kapasitesi büyük ölçüde SAD bağlayıcı grubunun artışına bağlı olarak azalmaktadır. Normal koşullarda CSADF'lerin düşük su tutma kapasiteleri onları çekici birer araç olmasını sağlamaktadır.



Şekil 4.8 Biyopolimer Filmlerin Su Tutma Kapasitesi (25 °C)

4.7 Biyopolimer Filmlerin Kalınlığı ve Çözünürlüğü

Biyopolimer filmlerin sudaki çözünürlüğü ve kalınlığı Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Filmlerin kalınlığı ve sudaki çözünürlüğü, artan SAD konsantrasyonları ile önemli ölçüde artmıştır. SAD grubunun artışı ile hidroksil grupları ve kitosan iskeleti arasındaki etkileşimler (hidrojen bağı ve hidrofobik kuvvet dahil) artmış, bu da hidroksil gruplarının kitosana daha sıkı bağlanmasını sağlamıştır. Moleküler yapılardaki hidroksil gruplarından dolayı hidroksil grupları, birden fazla kitosan molekülü ile etkileşime giren bir köprü görevi görmüştür. Bu da kitosan molekülleri arasındaki mesafenin azalmasına yol açar. Zincirler arasındaki kısa mesafe film yapısını daha kompakt hale getirir. Bu da filmlerin kalınlığını ve sudaki çözünürlüğü arttırdığı değerlendirilmekte olup benzer yorumlara literatörde de rastlamak mümkündür (Sun vd., 2017). Sonuç olarak, filmlerin kalınlığı ve sudaki çözünürlüğü CSADF3 > CSADF2 > CSADF1 sırasında değişim göstermektedir.

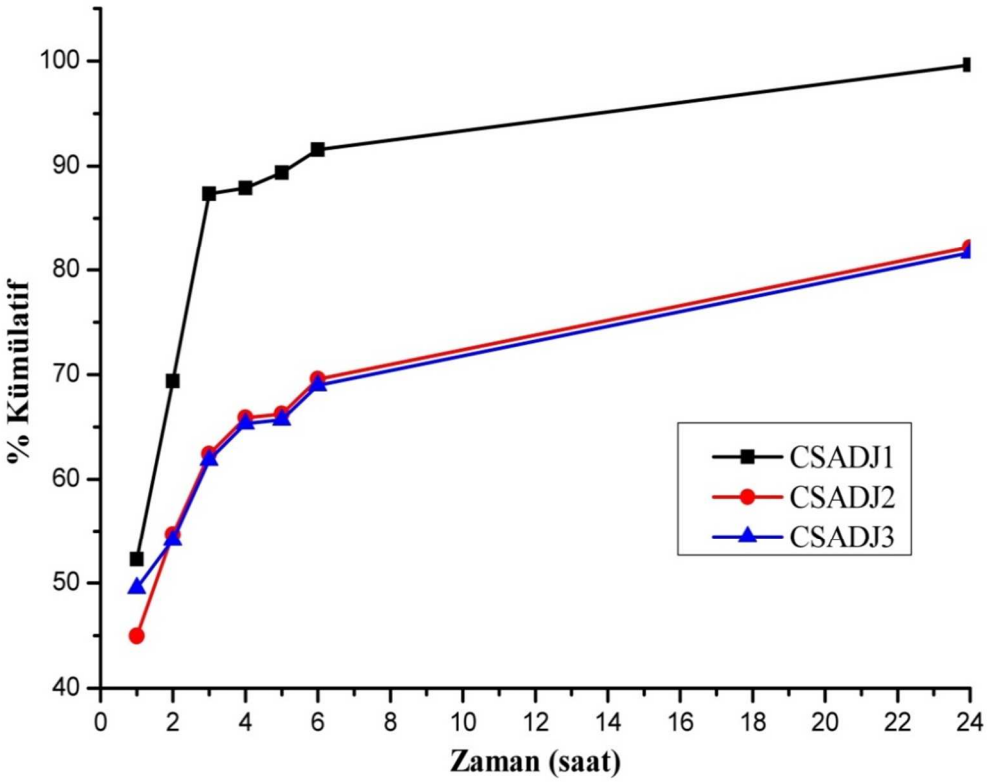
Tablo 4.1 Biyopolimer Filmlerin Kalınlığı ve Sudaki Çözünürlüğü

CSADF1-3	Kalınlık (µm)	Sudaki Çözünürlük (%)
CSADF1	84 ± 10	9,09 ± 1,8
CSADF2	88 ± 10	9,77 ± 1,8
CSADF3	95 ± 10	10,6 ± 1,8

4.8 Biyopolimer Jellerin İlaç Salınımı

Benzersiz özellikleri nedeniyle, hidrojeller kontrollü ilaç salınımı alanında büyük bir potansiyel sunmaktadır. Çalışmamızda pH 7.4'te suda düşük çözünürlüğe sahip olan ibuprofenin kümülatif kontrollü salınımı, 222 nm dalga boyunda UV-visible spektroskopisi kullanılarak in vitro olarak incelenmiştir (Şekil 4.9). İbuprofen, asetaminofen gibi diğer analjezik ilaçlara kıyasla nispeten daha yüksek hidrofobik karakteri nedeniyle model bir ilaç olarak seçilmiştir. İbuprofen hidrojele oda sıcaklığında yüklendi. Lambert-Beer yasası, hidrojel ağından salınan ilaç miktarını belirlemek için kullanıldı. Bir günlük ölçüm süresi boyunca büyük gözenek yapısına sahip CSADJ1 ibuprofenin hemen hemen tamamını salıvermesine karşın bağıl olarak daha düşük gözenek boyutlarıyla CSADJ1 ve CSADJ2 daha düşük değerlerde salınım (%83) gerçekleştiği görülmektedir. Bu sonuçlar, hidrojel morfolojisi ile paralellik gösterdiği gibi aynı zamanda ilaç salınımı jel matriksi ile yüklenen ibuprofen arasındaki moleküler etkileşimi (hidrojen bağı, dipol-dipol ve van der Waals) önemli kılmaktadır. Benzer yaklaşımlar daha önceki çalışmacılar

tarafındanda ifade edilmektedir (Kamaci ve Kaya, 2021; Chen vd., 2021). Bunlara ilaveten, hazırlanan biyopolimer jellerin ibuprofen için uygun yükleyici bir matriks oluşturduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 4. 9 Biyopolimer Jellerin Farklı pH'lardaki İbuprofen Salınımı

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda kitosan ve schiff-baz kondensasyonu ile modifiye edilmiş kitosan türevli çeşitli biyopolimerik ürünler; ilaç dağıtımı, self-healing özelliği, su tutma ve antimikrobiyal filmler gibi çeşitli biyolojik uygulamalarda kullanılmaktadır. Biyomedikal alanda memnuniyet verici özellikler sağlayan kitosanın sudaki çözünürlüğünü artırmak amacıyla bir seri amfifilik karakterli modifiye kitosan biyopolimer tasarlanmıştır. Bu biyopolimerlerin hidrojel ve film formlarının fizikokimyasal özellikleri ve ilaç salınım özellikleri araştırılmaya devam edilmektedir.

Bu çalışmada, kitosanın polar organik ve sulu ortamlardaki çözünürlüğünü artırmak suretiyle ilaç taşıma sistemlerinde etkin kullanımı amaçlanmaktadır. Kitosanda bulunan amin grubunun karbonil bileşikleriyle schiff bazı oluşturarak jel oluşumuna olanak sağlamaktadır. Kitosanın, hidrofilik ve hidrofobik karakterli yeni bağlayıcı gruplarla modifiye edilmesi amacıyla salisilaldehit esaslı SAD bileşiği sentezlenmiştir. Bunun için literatürde mevcut olmayan, laboratuvarlarımızda daha önce yapılan sentez yöntemi esas alınarak hidrofilik reaktif glisidolün epoksit halka açılması tepkimesi yüksek regioselektivite ve verimle açılmak suretiyle bağlayıcı SAD bileşiği hazırlanmıştır. Bu yöntem esas itibari ile epoksit ve nükleofilik türün değişimine imkân vermesi açısından, değişik amaçlara yönelik bağlayıcı reaktiflerin hazırlanmasına olanak sağladığından önem arz etmektedir. SAD bileşiğinin kitosana, imin bağı (schiff bazı) ile kondanse oluşu neticesinde elde edilen ürününlerin hidrojen bağı yapma kapasitesini arttırdığından hazırlanan hidrojel ve filmlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirmiştir.

Modifikasyon salisil aldehit esaslı bir yapının tercih edilmesinin en önemli nedeni biyouyumlu olması, biyolojik bozunabilir olması, yükseltgeyici maddelere karşı inert ve fenolik yapıların jele self-healing özelliği kazandırmasıdır. Çapraz bağlayıcı gluteral aldehit grubu içeren modifiye kitosan hidrojeller, benzen türevleri ile sentezlenen hidrojellerle karşılaştırıldığında daha fazla su tutma kapasiteleri olmalarına rağmen toksik özelliklerinden dolayı pek tercih edilmezler.

Çalışmada kütlece birleşme oranı (CH/SAD) 1/0,6, 1/0,8 ve 1/1 olan farklı konsantrasyonlardaki dinamik imin (schiff bazı) oluşumu ile yüksek verimli üç adet modifiye kitosan kondensat hazırlanarak karakterize edildi. Modifiye kitosan biomalzemeler üçer adet hidrojel (CSADJ1-3) ve film (CSADF1-3) formlarında hazırlanarak fizikokimyasal karakterizasyonları gerçekleştirildi.

Hazırlanan hidrojellerin, bir dakika gibi kısa bir sürede iyi şişme özelliğine sahip ve mekanik olarak güçlü bir ağ oluşturduğu tespit edilmiştir. CSADJ1-3 hidrojellerin stereoid olmayan analjezik ilaç olan ibuprofen için uygun yükleyici bir ortam oluşturduğu, kontrollü salınım deneylerinde ise hidrojellerin gözenek büyüklüğüne bağlı olarak bir günlük sürede ve fizyolojik pH değerlerinde CSADJ1 ilacın %90'ını, CSADJ2 ve 3'ün ise %82'sini salıverdiği görüldü.

- Jelatörlerin farklı pH değerlerindeki su tutma kapasitelerinin nötral pH değerinde en yüksek iken sıralamaları CSADJ1> CSADJ2 > CSADJ3 şeklinde su tutma kapasitesine sahip olduğu görülmüştür.

- Shiff bazı miktarı arttıkça jelleşme özelliği artar fakat kitosanda bulunan serbest haldeki NH_2 ve OH gruplarının sayısı azaldığı için su tutma kapasitesi de azalır.

- Kitosana güçlü bir şekilde bağlı olan SAD grubu, geniş geçiş sıcaklıklarına sahip hidojellerin termal stabilitesini arttırmıştır.

Hazırlanan filmler, hidrofilik glisidol ve salisilaldehitten sentezlenen SAD bağlayıcı grubunun yüksek verim ve bölgesel seçicilikle kitosana bağlanmasıyla üç yeni amfifilik kitosan bazlı film (CSADF1-3) hazırlanmıştır. Hazırlanan filmlerdeki bağlayıcı grup konsantrasyonu biyopolimerin, termal stabilite, şekil, şişme ve suda çözünürlük dahil olmak üzere farklı fizikokimyasal özelliklerini etkilediği görülmüştür.

-Herhangi bir plastikleştirici kullanılmadan elde edilen filmler mekanik olarak dayanıklı kalınlıkta, su tutma kapasitesi ve sudaki çözünürlüğü düşük değerlerde filmler elde edilmiştir.

- Biyopolimer filmlerinde SAD içeriğinin artmasıyla su tutma kapasitesi azalmıştır. Çünkü kitosanda bulunan serbest haldeki NH_2 ve OH gruplarının sayısı azalmasıyla su tutma kapasitesi de azalır (CSADF-1>CSADF-2>CSADF-3).

- Filmlerin kalınlığı ve sudaki çözünürlüğü CSADF3 > CSADF2 > CSADF1 sırası şeklinde değişmektedir.

- Kitosana güçlü bir şekilde bağlı olan SAD grubunun, geniş geçiş sıcaklıklarına sahip filmlerin termal stabilitesini arttırdığını göstermiştir.

- Biyopolimer filmlerin SEM görüntülerinde de görüldüğü gibi SAD içeriğinin artması filmleri daha pürüzlü hale getirmiştir.

Bu çalışmada SAD bağlayıcı grubu ile kitosan modifiye edilerek üçer adet yeni biyopolimer hidrojel ve film hazırlanmıştır. Hazırlanan biyopolimerlerin hızlı bir şekilde hidrojel özelliği gösterdiği gibi aynı zamanda mikrometrik kalınlıkta filmler oluşturabilmektedir. Bundan sonra biyolojik materyal yöntemin verdiği imkanlarla hidrofilitesi arttırılmış yeni modifiye kitosanların hazırlanması için bir alt yapı oluşturmaktadır. Mevcut biyopolimerler ile bu çalışmada yer almayan ve taşınmasında zorluk çekilen antibiyotiklerin taşınması için kullanılabilecektir. Bu çalışmadaki bilgiler ışığında hidrofilik karakteri daha fazla olan modifiye kitosanların sentezi planlanmaktadır.

Sonuç olarak hazırlanan biyopolimerlerin fizikokimyasal özellikleri dikkate alındığında doku mühendisliği, yara iyileştirici reaktif, ilaç taşıyıcı ve salıcı sistemler, yüzey kaplayıcı malzeme vb. birçok biyomedikal alanda bu yeni modifiye kitosan malzemeler kullanılabilecektir. Bu çalışma ileriki çalışmalarımıza bu doğrultuda yön vermektedir.

5.1 Önerilen Çalışmalar

I. Jelatörlerin su tutma kapasitesini arttırmak için daha fazla fenolik OH' a sahip bileşikler modifikasyon için kullanılabilir.

II. Model ilaç olarak suda ki çözünürlüğü ibuprofene göre daha yüksek olan ilaçlar seçilip farklı pH'larda salınım çalışmaları yapılmalıdır.

III. Kitosan amidleşme gibi farklı reaksiyon yöntemleri ile modifiye edilmeli ve schiff bazıyla modifiye edilen kitosan bazlı amfififlik hidrojel ve filmlerle karşılaştırılmalı.

IV. CSAD'lar plastikleştiriciler kullanarak film sentezlenmelidir.

V. Filmlerde antimikrobiyal ve antifungal gibi özellikler gösteren metal nanopartikülleri kullanarak filmlerin biyolojik aktiviteleri özellikleri incelenmelidir.

KAYNAKLAR

Abdurrahmanoglu, S., Can, V., ve Okay, O. (2009). Design of high-toughness polyacrylamide hydrogels by hydrophobic modification. *Polymer*, *50*(23), 5449–5455. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2009.09.042

Agnihotri, S. A., Mallikarjuna, N. N., ve Aminabhavi, T. M. (2004). Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, *100*(1), 5–28. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.08.010

Ahmadi, F., Oveisi, Z., Samani, M., ve Amoozgar, Z. (2015). Chitosan based hydrogels: Characteristics and pharmaceutical applications. *Research in Pharmaceutical Sciences*, *10*(1), 1–16.

Ahmed, M. G., Harish, N. M., Charyulu, R. N., ve Prabhu, P. (2009). Formulation of chitosan-based ciprofloxacin and diclofenac film for periodontitis therapy. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, *8*(1), 33–41. https://doi.org/10.4314/tjpr.v8i1.14710

Ali, A., ve Ahmed, S. (2018). A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, *109*, 273–286. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.078

Alkabli, J. (2022). Progress in preparation of thiolated, crosslinked, and imino-chitosan derivatives targeting specific applications. *European Polymer Journal*, *165*(October 2021), 110998. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.110998

Antony, R., Arun, T., ve Manickam, S. T. D. (2019). A review on applications of chitosan-based Schiff bases. *International Journal of Biological Macromolecules*, *129*, 615–633. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.047

Aral, C., ve Akbuga, J. (1998). Alternative approach to the preparation of chitosan beads. *International Journal of Pharmaceutics*, *168*(1), 9–15. https://doi.org/10.1016/S0378-5173(98)00072-6

Aslı Demir. (n.d.). *Kitin, Kitosan ve Genel Kullanım Alanla*.

Badawy, M. E. I., ve Rabea, E. I. (2014). Synthesis and antifungal property of N-(aryl) and quaternary N-(aryl) chitosan derivatives against Botrytis cinerea. *Cellulose*, *21*(4), 3121–3137. https://doi.org/10.1007/s10570-014-0333-0

Barbosa, H. F. G., Attjioui, M., Leitão, A., Moerschbacher, B. M., ve Cavalheiro, É. T. G. (2019). Characterization, solubility and biological activity of amphihilic biopolymeric Schiff bases synthesized using chitosans. *Carbohydrate Polymers*, *220*(May), 1–11. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.05.037

Barreiro-Iglesias, R., Coronilla, R., Concheiro, A., ve Alvarez-Lorenzo, C. (2005). Preparation of chitosan beads by simultaneous cross-linking/ insolubilisation in basic pH: Rheological optimisation and drug loading/release behaviour. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *24*(1), 77–84. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2004.09.013

Bhattarai, N., Gunn, J., ve Zhang, M. (2010). Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *62*(1), 83–99. https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.019

Boominathan, T., ve Sivaramakrishna, A. (2021). Recent Advances in the Synthesis, Properties, and Applications of Modified Chitosan Derivatives: Challenges and Opportunities. In *Topics in Current Chemistry* (Vol. 379, Issue 3). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/s41061-021-00331-z

Cardenas, G., ve Mıranda, S. P. (2004). Ftır And Tga Studıes Of Chıtosan Composıte Fılms. *Journal of the Chilean Chemical Society*, *49*(4). https://doi.org/10.4067/S0717-97072004000400005

Chen, D., Zhou, X., Chang, L., Wang, Y., Li, W., ve Qin, J. (2021). Hemostatic Self-Healing Hydrogel with Excellent Biocompatibility Composed of Polyphosphate-Conjugated Functional PNIPAM-Bearing Acylhydrazide. *Biomacromolecules*, *22*(5), 2272–2283. https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00349

Chen, R., Chen, Q., Huo, D., Ding, Y., Hu, Y., ve Jiang, X. (2012). In situ formation of chitosan-gold hybrid hydrogel and its application for drug delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *97*, 132–137. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.03.027

Chenite, A., Chaput, C., Wang, D., Combes, C., Buschmann, M. D., Hoemann, C. D., Leroux, J. C., Atkinson, B. L., Binette, F., ve Selmani, A. (2000). Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ. *Biomaterials*, *21*(21), 2155–2161. https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00116-2

Craciun, A. M., Mititelu Tartau, L., Pinteala, M., ve Marin, L. (2019). Nitrosalicyl-imine-chitosan hydrogels based drug delivery systems for long term sustained release in local therapy. *Journal of Colloid and Interface Science*, *536*, 196–207. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.10.048

Dimassi, S., Tabary, N., Chai, F., Blanchemain, N., ve Martel, B. (2018). Sulfonated and sulfated chitosan derivatives for biomedical applications: A review. *Carbohydrate Polymers*, *202*(August), 382–396. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.09.011

Duan, B., Dong, C., ve Yuan, X. (2012). *Journal of Biomaterials Science , Polymer Edition Electrospinning of chitosan solutions in acetic acid with poly (ethylene oxide)*. *October 2014*, 37–41.

Duan, J., Liang, X., Cao, Y., Wang, S., ve Zhang, L. (2015). High strength chitosan hydrogels with biocompatibility via new avenue based on constructing nanofibrous architecture. *Macromolecules*, *48*(8), 2706–2714. https://doi.org/10.1021/acs.macromol.5b00117

Geng, X., Kwon, O. H., ve Jang, J. (2005). Electrospinning of chitosan dissolved in concentrated acetic acid solution. *Biomaterials*, *26*(27), 5427–5432. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.01.066

GONTARD, N., GUILBERT, S., ve CUQ, J. -L. (1992). Edible Wheat Gluten Films: Influence of the Main Process Variables on Film Properties using Response Surface Methodology. *Journal of Food Science*, *57*(1), 190–195. https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1992.tb05453.x

Hamidi, M., Azadi, A., ve Rafiei, P. (2008). Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *60*(15), 1638–1649. https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.08.002

He, P., Davis, S. S., ve Illum, L. (1996). Chitosan microspheres prepared by spray dying method. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *4*, S173. https://doi.org/10.1016/s0928-0987(97)86523-2

Hirano, S., Yamaguchi, R., Matsuda, N., Miura, O., ve Kondo, Y. (1977). Chitosan-aldehyde gel A novel polysaccharide gel produced from chitosan and aldehydes. *Agricultural and Biological Chemistry*, *41*(8), 1547–1548. https://doi.org/10.1080/00021369.1977.10862716

Homayoni, H., Ravandi, S. A. H., ve Valizadeh, M. (2009). Electrospinning of chitosan nanofibers: Processing optimization. *Carbohydrate Polymers*, *77*(3), 656–661. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.02.008

Hu, Q., Wang, T., Zhou, M., Xue, J., ve Luo, Y. (2016). In Vitro Antioxidant-Activity Evaluation of Gallic-Acid-Grafted Chitosan Conjugate Synthesized by Free-Radical-Induced Grafting Method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *64*(29), 5893–5900. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02255

Hu, X., Liu, S., Zhou, G., Huang, Y., Xie, Z., ve Jing, X. (2014). Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications. *Journal of Controlled Release*, *185*(1), 12–21. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.018

Iftime, M. M., Mititelu Tartau, L., ve Marin, L. (2020). New formulations based on salicyl-imine-chitosan hydrogels for prolonged drug release. *International Journal of Biological Macromolecules*, *160*, 398–408. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.207

Jameela, S. R., ve Jayakrishnan, A. (1995). Glutaraldehyde cross-linked chitosan microspheres as a long acting biodegradable drug delivery vehicle: studies on the in vitro release of mitoxantrone and in vivo degradation of microspheres in rat muscle. *Biomaterials*, *16*(10), 769–775. https://doi.org/10.1016/0142-9612(95)99639-4

JIAO, T. I. F., ZHOU, J., ZHOU, J., GAO, L., XING, Y., ve LI, X. (2011). Synthesıs And Characterızatıon Of Chıtosan-Based Schıff Base Compounds Wıth Aromatıc Substıtuent Groups. *IRANIAN POLYMER JOURNAL (ENGLISH)*, *20*(2 (128)), 123–136. https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=190552

Kamaci, M., ve Kaya, I. (2021). Preparation of biodegradable, and pH-sensitive poly(azomethine)-chitosan hydrogels for potential application of 5-fluoro uracil delivery. *European Polymer Journal*, *158*, 110680. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110680

Kavianinia, I., Plieger, P. G., Kandile, N. G., ve Harding, D. R. K. (2015). Preparation and characterization of chitosan films, crosslinked with symmetric aromatic dianhydrides to achieve enhanced thermal properties. *Polymer International*, *64*(4), 556–562. https://doi.org/10.1002/pi.4835

Kim, S. J., Park, S. J., ve Kim, S. I. (2003). Swelling behavior of interpenetrating polymer network hydrogels composed of poly(vinyl alcohol) and chitosan. *Reactive and Functional Polymers*, *55*(1), 53–59. https://doi.org/10.1016/S1381-5148(02)00214-6

Kim, K., Kwon, S., Park, J. H., Chung, H., Jeong, S. Y., Kwon, I. C., ve Kim, I. S. (2005). Physicochemical characterizations of self-assembled nanoparticles of glycol chitosan− deoxycholic acid conjugates. *Biomacromolecules*, 6(2), 1154-1158.

Kiuchi, H., Kai, W., ve Inoue, Y. (2008). Preparation and characterization of poly(ethylene glycol) crosslinked chitosan films. *Journal of Applied Polymer Science*, *107*(6), 3823–3830. https://doi.org/10.1002/app.27546

Koc, B., Akyuz, L., Cakmak, Y. S., Sargin, I., Salaberria, A. M., Labidi, J., Ilk, S., Cekic, F. O., Akata, I., ve Kaya, M. (2020). Production and characterization of chitosan-fungal extract films. *Food Bioscience*, *35*(February), 100545. https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100545

Kubota, N., Tatsumoto, N., Sano, T., ve Toya, K. (2000). A simple preparation of half N-acetylated chitosan highly soluble in water and aqueous organic solvents. *Carbohydrate Research*, *324*(4), 268–274. https://doi.org/10.1016/S0008-6215(99)00263-3

Kulkarni, V. H., Kulkarni, P. V., ve Keshavayya, J. (2007). Glutaraldehyde-crosslinked chitosan beads for controlled release of diclofenac sodium. *Journal of Applied Polymer Science*, *103*(1), 211–217. https://doi.org/10.1002/app.25161

Kwon S., Park J.H., Chung H., Kwon I.C., Jeong S.Y., Kim I.-S., Physicochemical characteristics of self-assembled nanoparticles based on glycol chitosan bearing 5_-cholanic acid, *Langmuir* 19 (2003) 10188–10193.

,Li, L., Li, J., Si, S., Wang, L., Shi, C., Sun, Y., Liang, Z., ve Mao, S. (2014). Effect of formulation variables on in vitro release of a water-soluble drug from chitosan-sodium alginate matrix tablets. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *10*(4), 314–321. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.09.002

Lin, C. C., ve Metters, A. T. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *58*(12–13), 1379–1408. https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.004

Liu, C., Dong, C., Liu, S., Yang, Y., ve Zhang, Z. (2021). Multiple chiroptical switches and logic circuit based on salicyl– imine–chitosan hydrogel. *Carbohydrate Polymers*, *257*(September 2020), 117534. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117534

Liu, J., Lu, J. feng, Kan, J., ve Jin, C. hai. (2013). Synthesis of chitosan-gallic acid conjugate: Structure characterization and in vitro anti-diabetic potential. *International Journal of Biological Macromolecules*, *62*, 321–329. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.09.032

Liu, J., Meng, C. guang, Yan, Y. hua, Shan, Y. na, Kan, J., ve Jin, C. hai. (2016). Protocatechuic acid grafted onto chitosan: Characterization and antioxidant activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, *89*, 518–526. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.089

Luque-Alcaraz, A. G., Lizardi-Mendoza, J., Goycoolea, F. M., Higuera-Ciapara, I., ve Argüelles-Monal, W. (2016). Preparation of chitosan nanoparticles by nanoprecipitation and their ability as a drug nanocarrier. *RSC Advances*, *6*(64), 59250–59256. https://doi.org/10.1039/c6ra06563e

Maestrelli, F., Garcia-Fuentes, M., Mura, P., ve Alonso, M. J. (2006). A new drug nanocarrier consisting of chitosan and hydoxypropylcyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *63*(2), 79–86. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2005.12.006

Marin, L., Stoica, I., Mares, M., Dinu, V., Simionescu, B. C., ve Barboiu, M. (2013). Antifungal vanillin–imino-chitosan biodynameric films. *Journal of Materials Chemistry B*, *1*(27), 3353. https://doi.org/10.1039/c3tb20558d

Mitra, S., Gaur, U., Ghosh, P. C., ve Maitra, A. N. (2001). Tumour targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *Journal of Controlled Release*, *74*(1–3), 317–323. https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00342-X

Miyazaki, S., Kawasaki, N., Nakamura, T., Iwatsu, M., Hayashi, T., Hou, W. M., ve Attwood, D. (2000). Oral mucosal bioadhesive tablets of pectin and HPMC: In vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, *204*(1–2), 127–132. https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00491-9

Mujtaba, M., Morsi, R. E., Kerch, G., Elsabee, M. Z., Kaya, M., Labidi, J., ve Khawar, K. M. (2019). Current advancements in chitosan-based film production for food technology; A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, *121*, 889–904. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.109

Murata, J. I., Ohya, Y., ve Ouchi, T. (1996). Possibility of application of quaternary chitosan having pendant galactose residues as gene delivery tool. *Carbohydrate Polymers*, 29(1), 69-74.

Muzzarelli, R. A. A., Tanfani, F., Emanuelli, M., ve Mariotti, S. (1982). N-(carboxymethylidene)chitosans and N-(carboxymethyl)chitosans: Novel chelating polyampholytes obtained from chitosan glyoxylate. *Carbohydrate Research*, *107*(2), 199–214. https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)80539-X

N. Mengatto, L., M. Helbling, I., ve A. Luna, J. (2012). Recent Advances in Chitosan Films for Controlled Release of Drugs. *Recent Patents on Drug Delivery ve Formulation*, *6*(2), 156–170. https://doi.org/10.2174/187221112800672967

Nataraj, D., Sakkara, S., Meghwal, M., ve Reddy, N. (2018). Crosslinked chitosan films with controllable properties for commercial applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, *120*, 1256–1264. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.187

Negm, N. A., Hefni, H. H. H., Abd-Elaal, A. A. A., Badr, E. A., ve Abou Kana, M. T. H. (2020). Advancement on modification of chitosan biopolymer and its potential applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, *152*, 681–702. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.196

Noel, S. P., Courtney, H., Bumgardner, J. D., ve Haggard, W. O. (2008). Chitosan Films: A Potential Local Drug Delivery System for Antibiotics. *Clinical Orthopaedics ve Related Research*, *466*(6), 1377–1382. https://doi.org/10.1007/s11999-008-0228-1

Ofori-Kwakye, K., Mfoafo, K. A., Kipo, S. L., Kuntworbe, N., ve Boakye-Gyasi, M. El. (2016). Development and evaluation of natural gum-based extended release matrix tablets of two model drugs of different water solubilities by direct compression. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *24*(1), 82–91. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.005

Ojha, S. S., Stevens, D. R., Hoffman, T. J., Stano, K., Klossner, R., Scott, M. C., Krause, W., Clarke, L. I., ve Gorga, R. E. (2008). Fabrication and characterization of electrospun chitosan nanofibers formed via templating with polyethylene oxide. *Biomacromolecules*, *9*(9), 2523–2529. https://doi.org/10.1021/bm800551q

Park, J. H., Cho, Y. W., Chung, H., Kwon, I. C., ve Jeong, S. Y. (2003). Synthesis and characterization of sugar-bearing chitosan derivatives: Aqueous solubility and biodegradability. *Biomacromolecules*, *4*(4), 1087–1091. https://doi.org/10.1021/bm034094r

Patel, V. F., Liu, F., ve Brown, M. B. (2011). Advances in oral transmucosal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, *153*(2), 106–116. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.01.027

Pedro, A. S., Cabral-Albuquerque, E., Ferreira, D., ve Sarmento, B. (2009). Chitosan: An option for development of essential oil delivery systems for oral cavity care? *Carbohydrate Polymers*, *76*(4), 501–508. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.12.016

Pedro, R. de O., Pereira, S., Goycoolea, F. M., Schmitt, C. C., ve Neumann, M. G. (2018). Self-aggregated nanoparticles of N-dodecyl,N′-glycidyl(chitosan) as pH-responsive drug delivery systems for quercetin. *Journal of Applied Polymer Science*, *135*(2), 1–12. https://doi.org/10.1002/app.45678

Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., ve Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *50*(1), 27–46. https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00090-4

Peppas, Nikolaos A., ve Khare, A. R. (1993). Preparation, structure and diffusional

behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *11*(1–2), 1–35. https://doi.org/10.1016/0169-409X(93)90025-Y

Perugini, P. (2003). Periodontal delivery of ipriflavone: new chitosan/PLGA film delivery system for a lipophilic drug. *International Journal of Pharmaceutics*, *252*(1–2), 1–9. https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00602-6

Pillay, V., Dott, C., Choonara, Y. E., Tyagi, C., Tomar, L., Kumar, P., Du Toit, L. C., ve Ndesendo, V. M. K. (2013). A review of the effect of processing variables on the fabrication of electrospun nanofibers for drug delivery applications. *Journal of Nanomaterials*, *2013*. https://doi.org/10.1155/2013/789289

Qi, L., Xu, Z., Jiang, X., Hu, C., ve Zou, X. (2004). Preparation and antibacterial activity of chitosan nanoparticles. *Carbohydrate Research*, *339*(16), 2693–2700. https://doi.org/10.1016/j.carres.2004.09.007

Qin, Y., Li, P., ve Guo, Z. (2020). Cationic chitosan derivatives as potential antifungals: A review of structural optimization and applications. *Carbohydrate Polymers*, *236*(November 2019), 116002. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116002

Raafat, D., ve Sahl, H. G. (2009). Chitosan and its antimicrobial potential - A critical literature survey. *Microbial Biotechnology*, *2*(2 SPEC. ISS.), 186–201. https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2008.00080.x

Rahnama, H., Nouri Khorasani, S., Aminoroaya, A., Molavian, M. R., Allafchian, A., ve Khalili, S. (2021). Facile preparation of chitosan-dopamine-inulin aldehyde hydrogel for drug delivery application. *International Journal of Biological Macromolecules*, *185*, 716–724. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.199

Rinaudo, M. (2006). Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science*, *31*(7), 603–632. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001

Rizzo, F., ve Kehr, N. S. (2021). Recent Advances in Injectable Hydrogels for Controlled and Local Drug Delivery. *Advanced Healthcare Materials*, *10*(1), 1–26. https://doi.org/10.1002/adhm.202001341

Saheed, I. O., Oh, W. Da, ve Suah, F. B. M. (2021). Chitosan modifications for adsorption of pollutants – A review. *Journal of Hazardous Materials*, *408*(December 2020), 124889. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124889

Sakurai, K. (1990). Structure of Chitin and Chitosan. *Sen'i Gakkaishi*, *46*(12), P-553-P-557. https://doi.org/10.2115/fiber.46.12_P553

Sannan, T., Kurita, K., ve Iwakura, Y. (1977). Studies on Chitin. V. Kinetics of Deacetylation Reaction. *Polymer Journal*, *9*(6), 649–651. https://doi.org/10.1295/polymj.9.649

Sashiwa, H., Kawasaki, N., Nakayama, A., Muraki, E., Yajima, H., Yamamori, N., Ichinose, Y., Sunamoto, J., ve Aiba, S. I. (2003). Chemical modification of chitosan. Part 15: Synthesis of novel chitosan derivatives by substitution of

hydrophilic amine using N-carboxyethylchitosan ethyl ester as an intermediate. *Carbohydrate Research*, *338*(6), 557–561. https://doi.org/10.1016/S0008-6215(02)00492-5

Sawayanagi Y., Nambu N., Nagai T. (1982). Directly Compressed Tablets containing Chitin or Chitosan in Addition to lactose or Potato Starch. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, *43*, 2091. http://www.mendeley.com/research/geology-volcanic-history-eruptive-style-yakedake-volcano-group-central-japan/

Sharma, S., Jain, P., ve Tiwari, S. (2020). Dynamic imine bond based chitosan smart hydrogel with magnified mechanical strength for controlled drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, *160*, 489–495. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.221

Shi, W., Ching, Y. C., ve Chuah, C. H. (2021). Preparation of aerogel beads and microspheres based on chitosan and cellulose for drug delivery: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, *170*, 751–767. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.214

Shu, X. Z., ve Zhu, K. J. (2000). A novel approach to prepare tripolyphosphate/chitosan complex beads for controlled release drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, *201*(1), 51–58. https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00403-8

Sieval, A. B., Thanou, M., Kotzé, A. F., Verhoef, J. C., Brussee, J., ve Junginger, H. E. (1998). Preparation and NMR characterization of highly substituted N-trimethyl chitosan chloride. *Carbohydrate Polymers*, *36*(2–3), 157–165. https://doi.org/10.1016/S0144-8617(98)00009-5

Sinha, V. R., Singla, A. K., Wadhawan, S., Kaushik, R., Kumria, R., Bansal, K., ve Dhawan, S. (2004). Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, *274*(1–2), 1–33. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.12.026

Sorlier, P., Denuzière, A., Viton, C., ve Domard, A. (2001). Relation between the degree of acetylation and the electrostatic properties of chitin and chitosan. *Biomacromolecules*, *2*(3), 765–772. https://doi.org/10.1021/bm015531+

Sridhar, R., Lakshminarayanan, R., Madhaiyan, K., Barathi, V. A., Limh, K. H. C., ve Ramakrishna, S. (2015). Electrosprayed nanoparticles and electrospun nanofibers based on natural materials: Applications in tissue regeneration, drug delivery and pharmaceuticals. *Chemical Society Reviews*, *44*(3), 790–814. https://doi.org/10.1039/c4cs00226a

Sugimoto, M., Morimoto, M., Sashiwa, H., Saimoto, H., ve Shigemasa, Y. (1998). Preparation and characterization of water-soluble chitin and chitosan derivatives. *Carbohydrate Polymers*, *36*(1), 49–59. https://doi.org/10.1016/S0144-8617(97)00235-X

Sun, L., Sun, J., Chen, L., Niu, P., Yang, X., ve Guo, Y. (2017). Preparation and characterization of chitosan film incorporated with thinned young apple

polyphenols as an active packaging material. *Carbohydrate Polymers*, *163*, 81–91. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.01.016

Ti Feng Jiao1, 2*, Juan Zhou1, JingXin Zhou1, LiHua Gao1, YuanYuan Xing1, and X. L., ve (1). (1967). Synthesis and Characterization of Chitosan-based Schiff Base Compounds with Aromatic Substituent Groups. *Angewandte Chemie International Edition, 6(11), 951–952.*, 5–24.

Wang, J. J., Zeng, Z. W., Xiao, R. Z., Xie, T., Zhou, G. L., Zhan, X. R., ve Wang, S. L. (2011). Recent advances of chitosan nanoparticles as drug carriers. *International Journal of Nanomedicine*, *6*, 765–774. https://doi.org/10.2147/ijn.s17296

Wang, J. L., Che, Q. T., ve He, R. H. (2013). Positively Charged Polystyrene Blended Quaternized Chitosan for Anion Exchange Membranes. *Journal of The Electrochemical Society*, *160*(2), F168–F174. https://doi.org/10.1149/2.080302jes

Wei, L., Zhang, J., Tan, W., Wang, G., Li, Q., Dong, F., ve Guo, Z. (2021). Antifungal activity of double Schiff bases of chitosan derivatives bearing active halogeno-benzenes. *International Journal of Biological Macromolecules*, *179*, 292–298. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.02.184

Xu, C., Zhan, W., Tang, X., Mo, F., Fu, L., ve Lin, B. (2018). Self-healing chitosan/vanillin hydrogels based on Schiff-base bond/hydrogen bond hybrid linkages. *Polymer Testing*, *66*(February), 155–163. https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2018.01.016

Yang, T. C., Chou, C. C., ve Li, C. F. (2002). Preparation, water solubility and rheological property of the N-alkylated mono or disaccharide chitosan derivatives. *Food Research International*, *35*(8), 707–713. https://doi.org/10.1016/S0963-9969(02)00064-9

Yoo, H. S., Kim, T. G., ve Park, T. G. (2009). Surface-functionalized electrospun nanofibers for tissue engineering and drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *61*(12), 1033–1042. https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.007

You, J., Li, W., Yu, C., Zhao, C., Jin, L., Zhou, Y., Xu, X., Dong, S., Lu, X., ve Wang, O. (2013). Amphiphilically modified chitosan cationic nanoparticles for drug delivery. *Journal of Nanoparticle Research*, *15*(12). https://doi.org/10.1007/s11051-013-2123-2

Zargar, V., Asghari, M., ve Dashti, A. (2015). A Review on Chitin and Chitosan Polymers: Structure, Chemistry, Solubility, Derivatives, and Applications. *ChemBioEng Reviews*, *2*(3), 204–226. https://doi.org/10.1002/cben.201400025

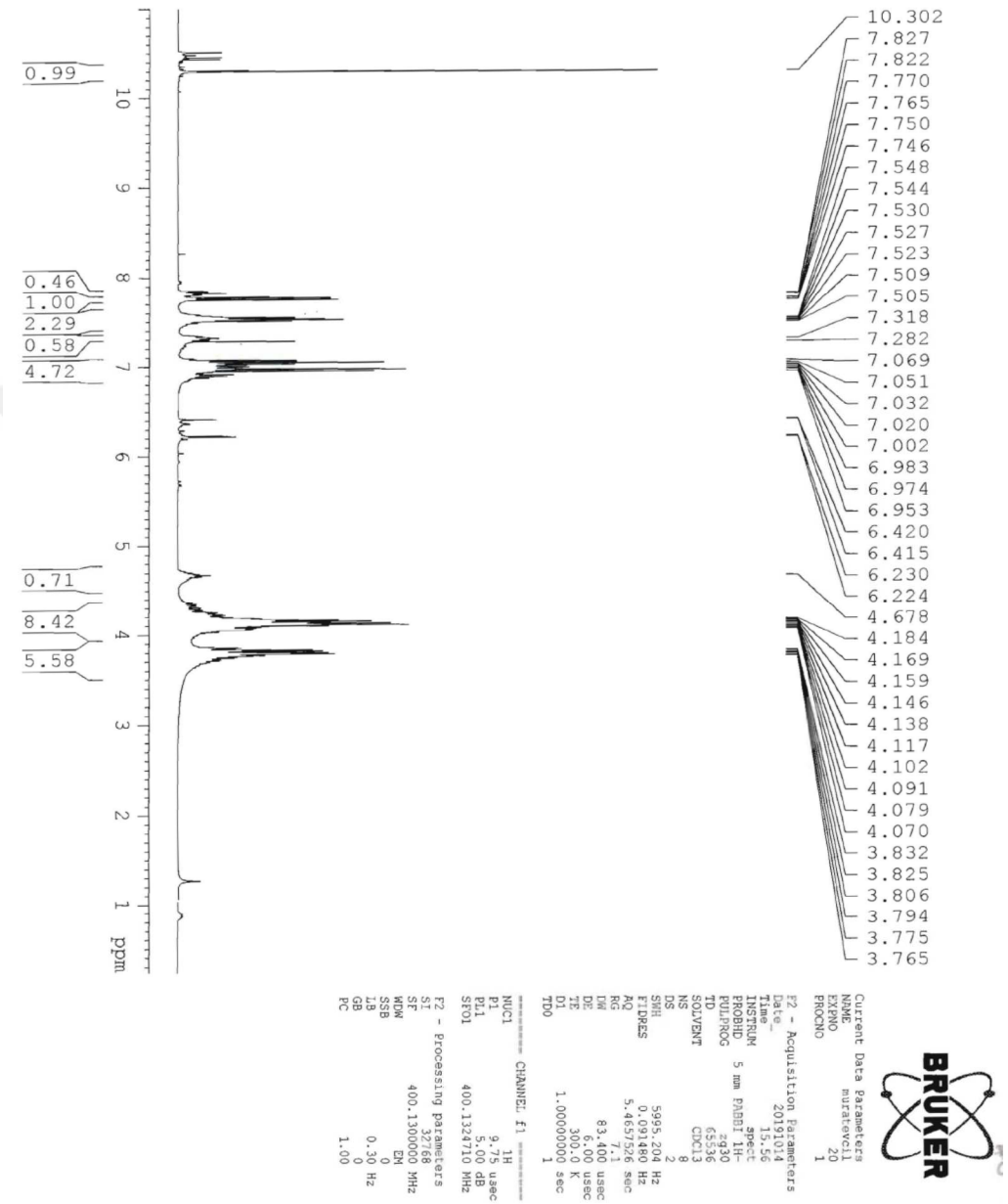
Zhang, J., Xie, R., Zhang, S. B., Cheng, C. J., Ju, X. J., ve Chu, L. Y. (2009). Rapid pH/temperature-responsive cationic hydrogels with dual stimuli-sensitive grafted side chains. *Polymer*, *50*(11), 2516–2525. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2009.03.044

Zidan, T. A., Abdelhamid, A. E., ve Zaki, E. G. (2020). N-Aminorhodanine modified

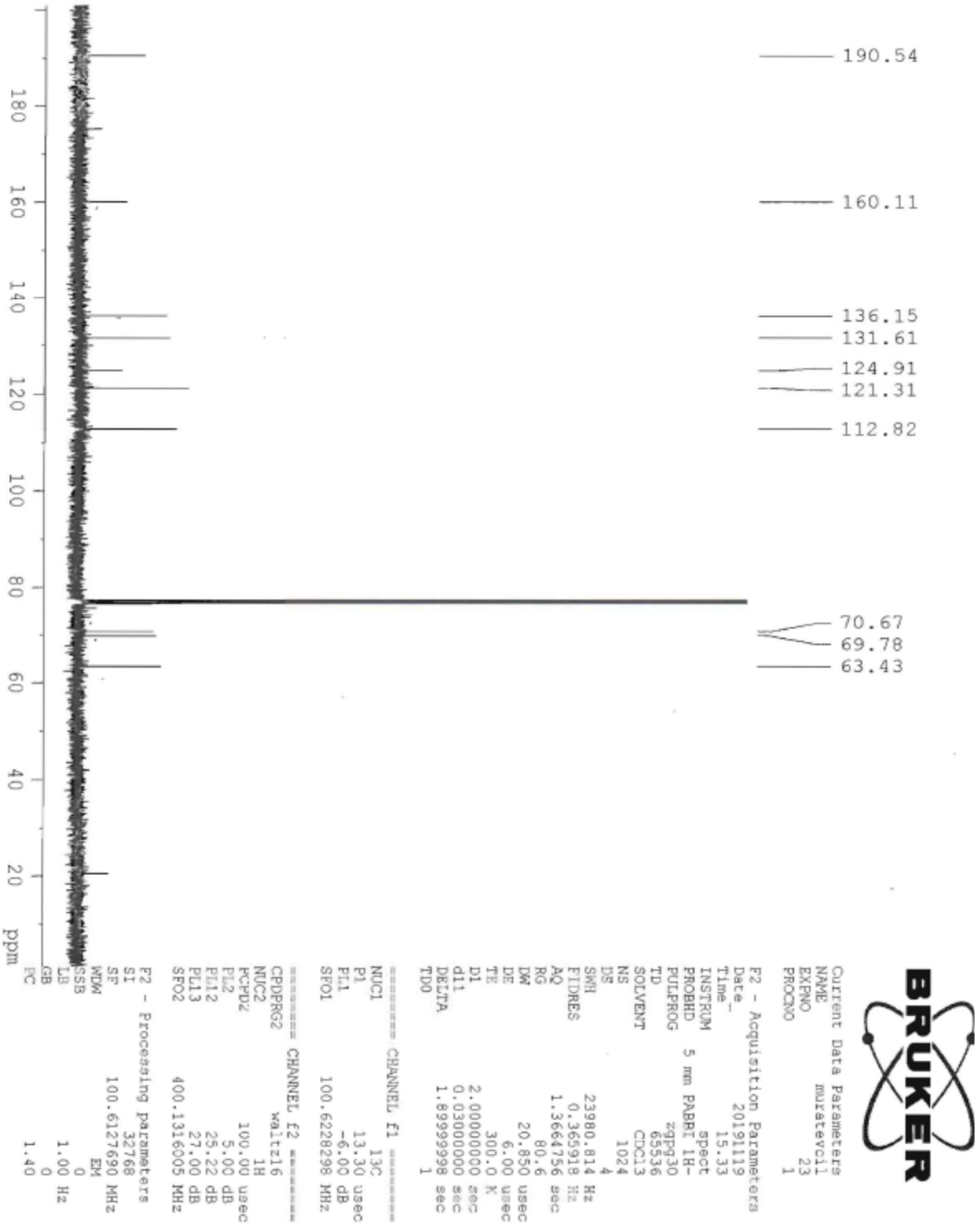
chitosan hydrogel for antibacterial and copper ions removal from aqueous solutions. *International Journal of Biological Macromolecules*, *158*, 32–42. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.180

EKLER

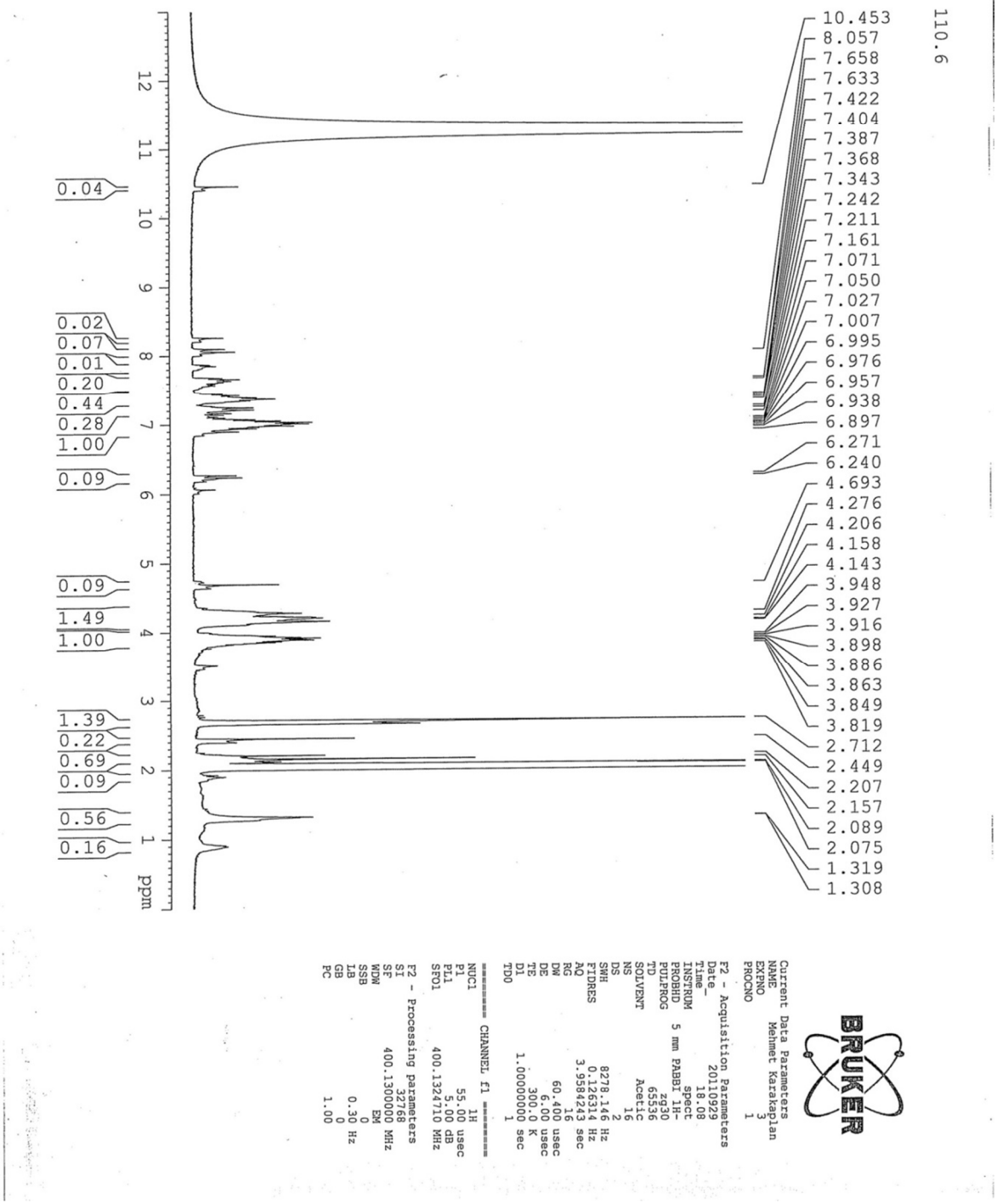
Ek 1.A SAD'ın ^{1}H NMR Spektroskopisi



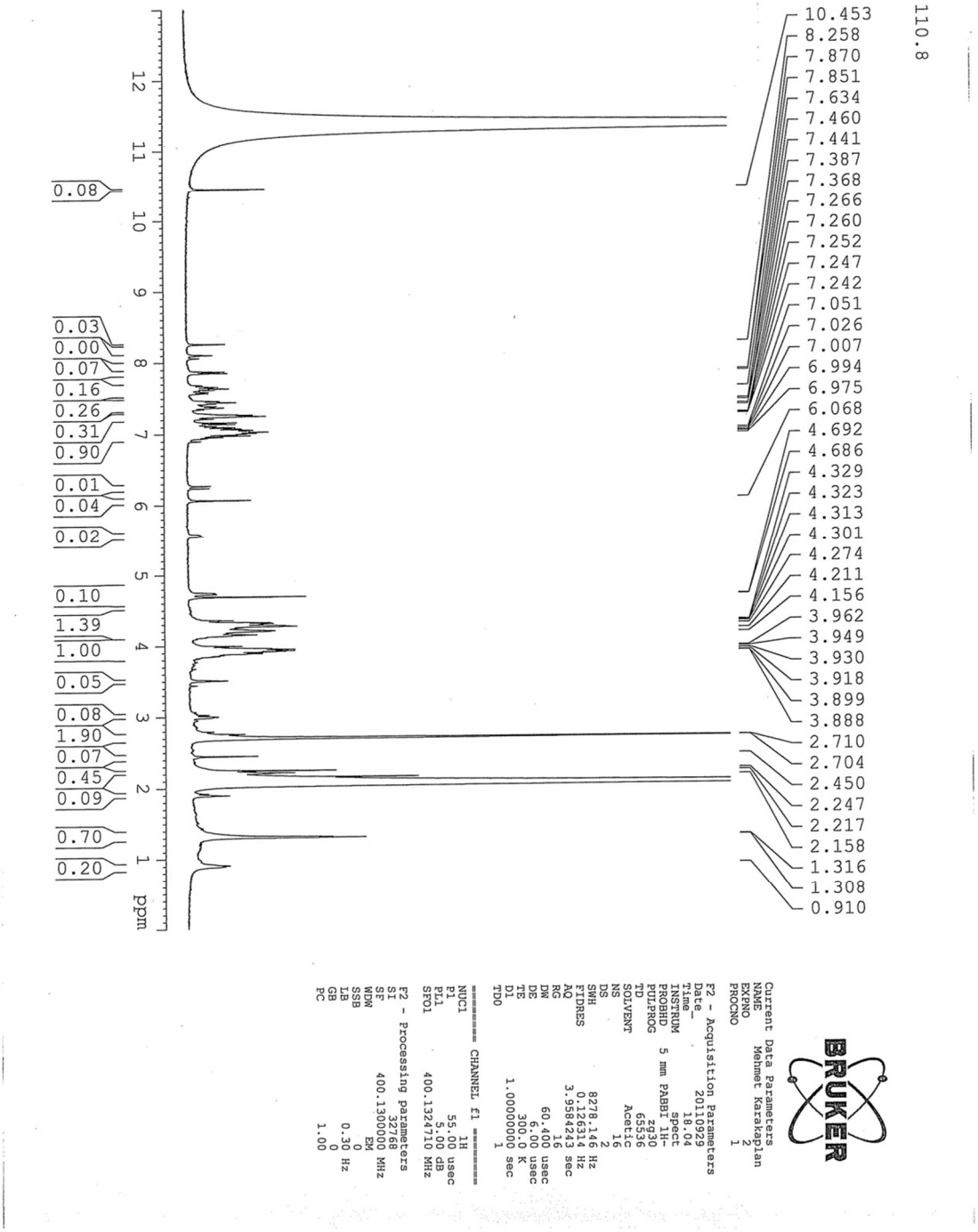
Ek 1.B.SAD'nin ^{13}CNMR Spektroskopisi



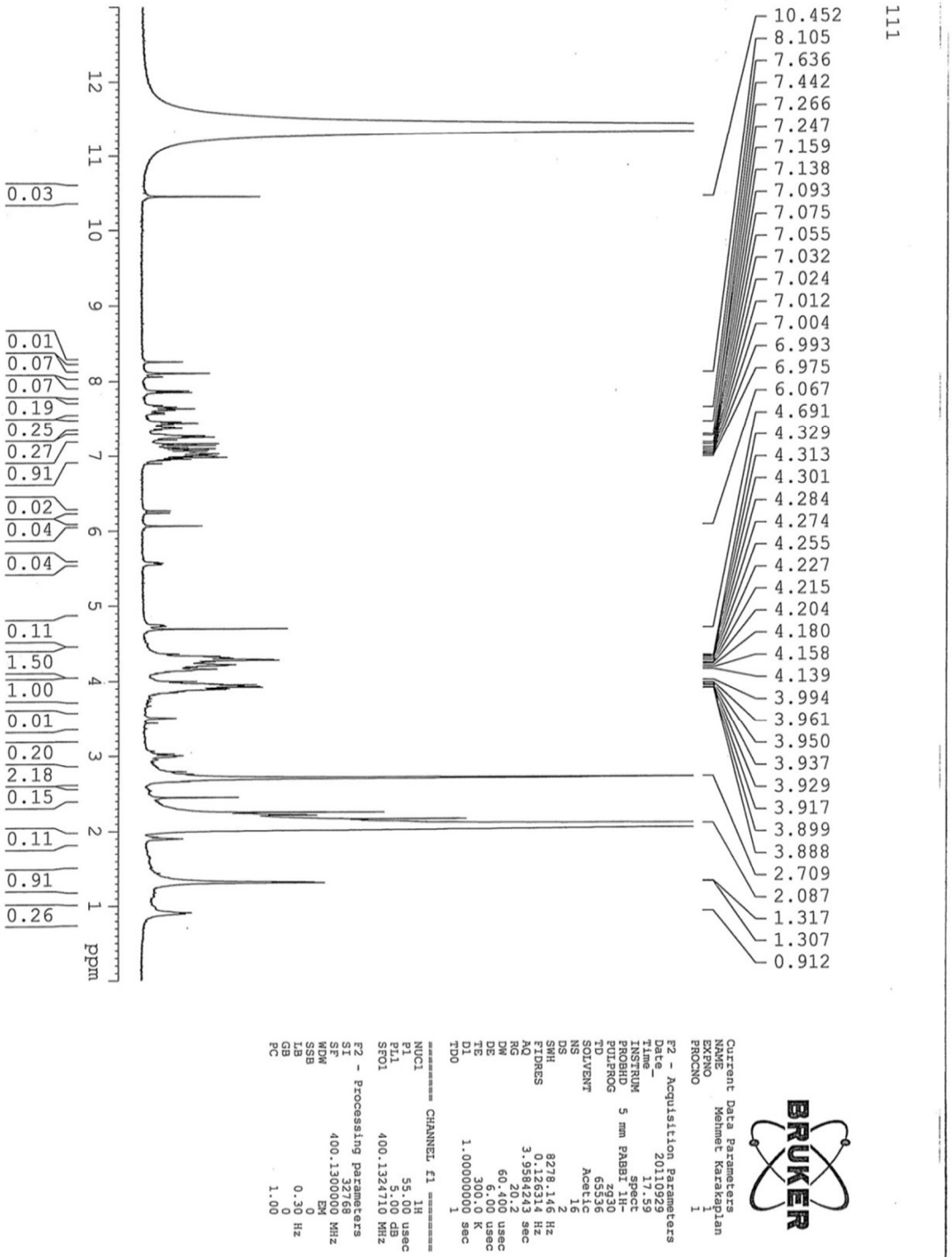
Ek 2 CSADJ1'ın ^{1}H NMR Spektroskopisi



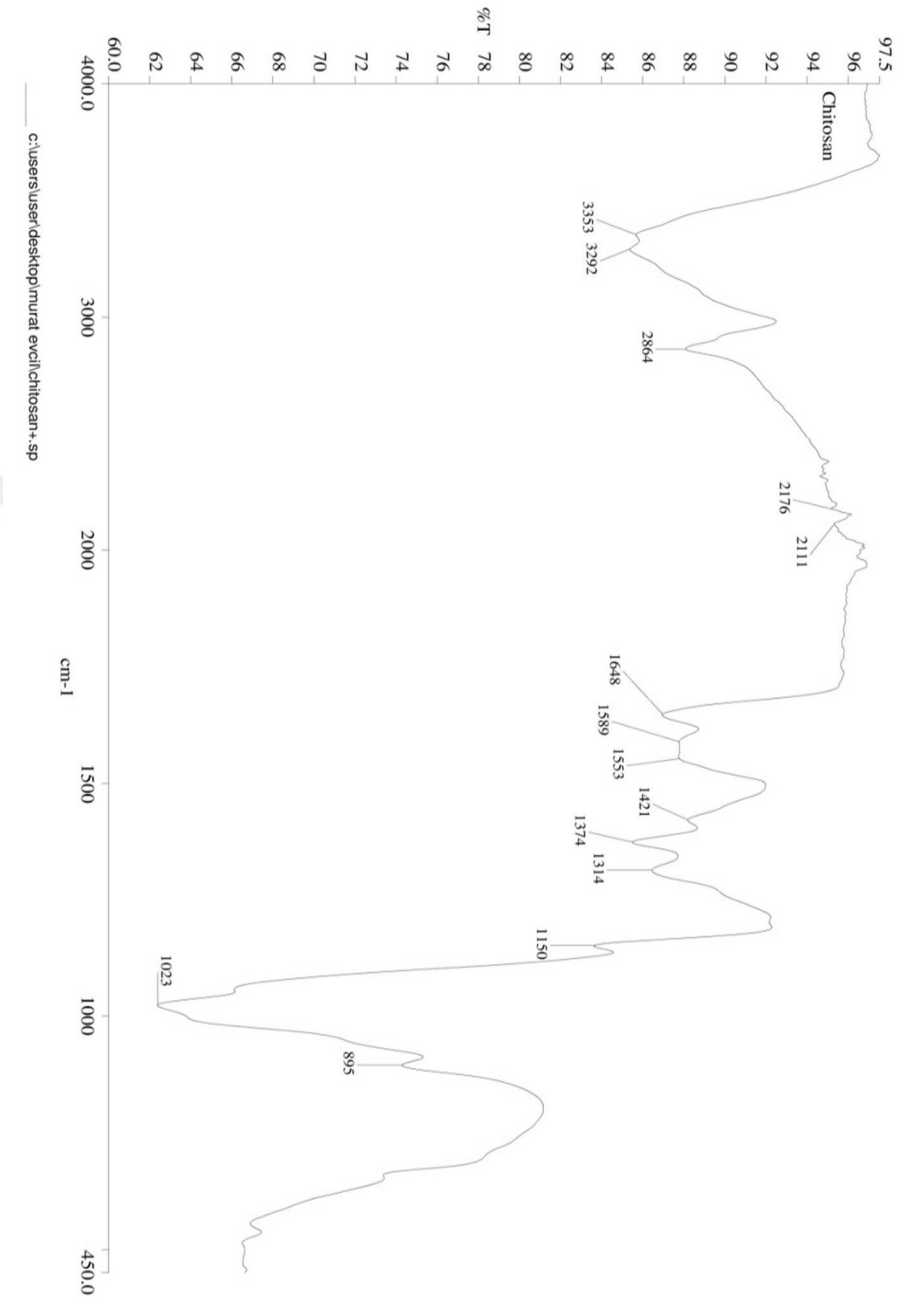
Ek 3 CSADJ2'nin 1H NMR Spektroskopisi



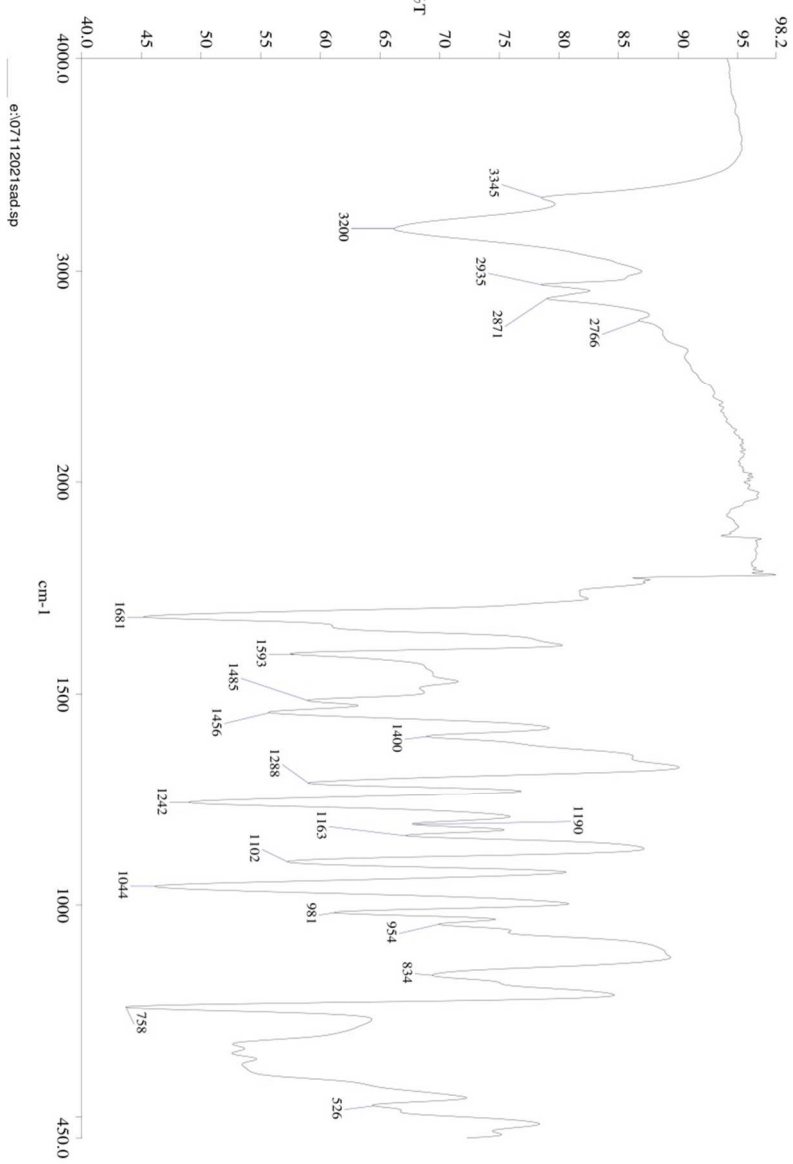
Ek 4 CSADJ3'ün NMR Spektroskopisi



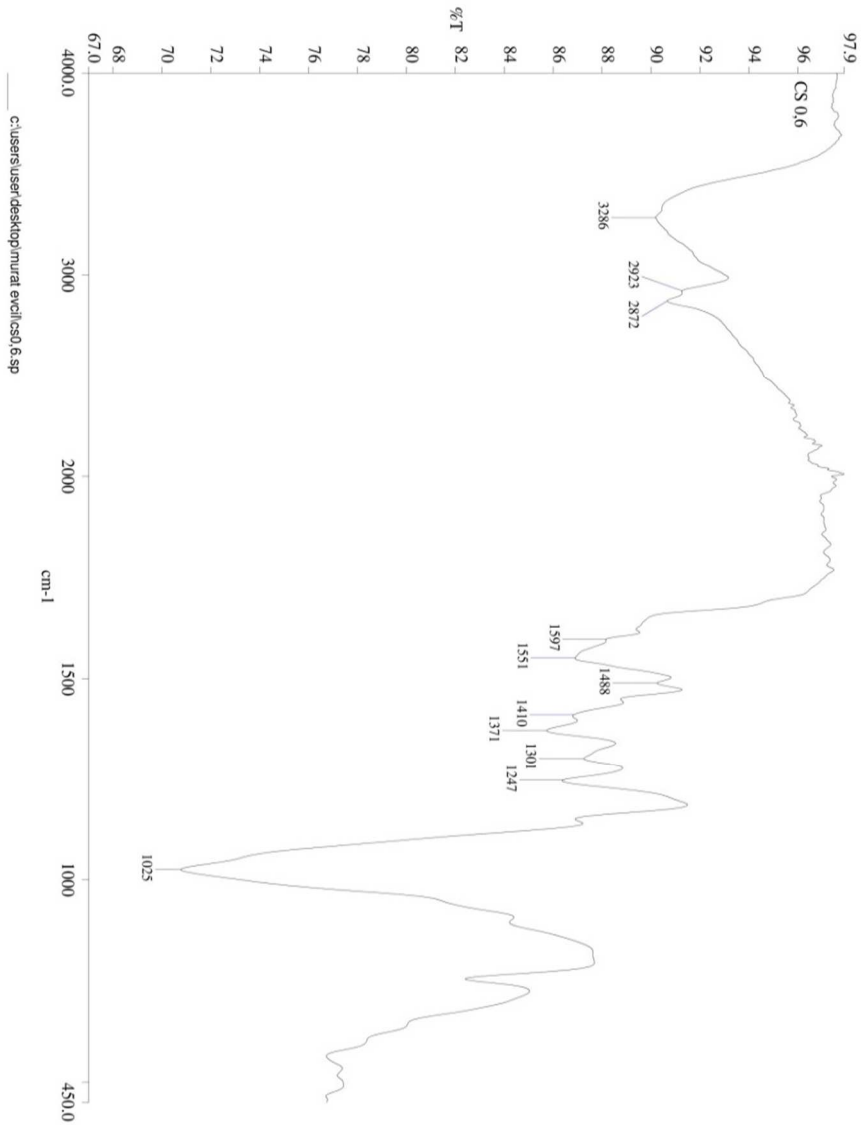
Ek 5 Kitosan'ın FT-IR Spektroskopisi



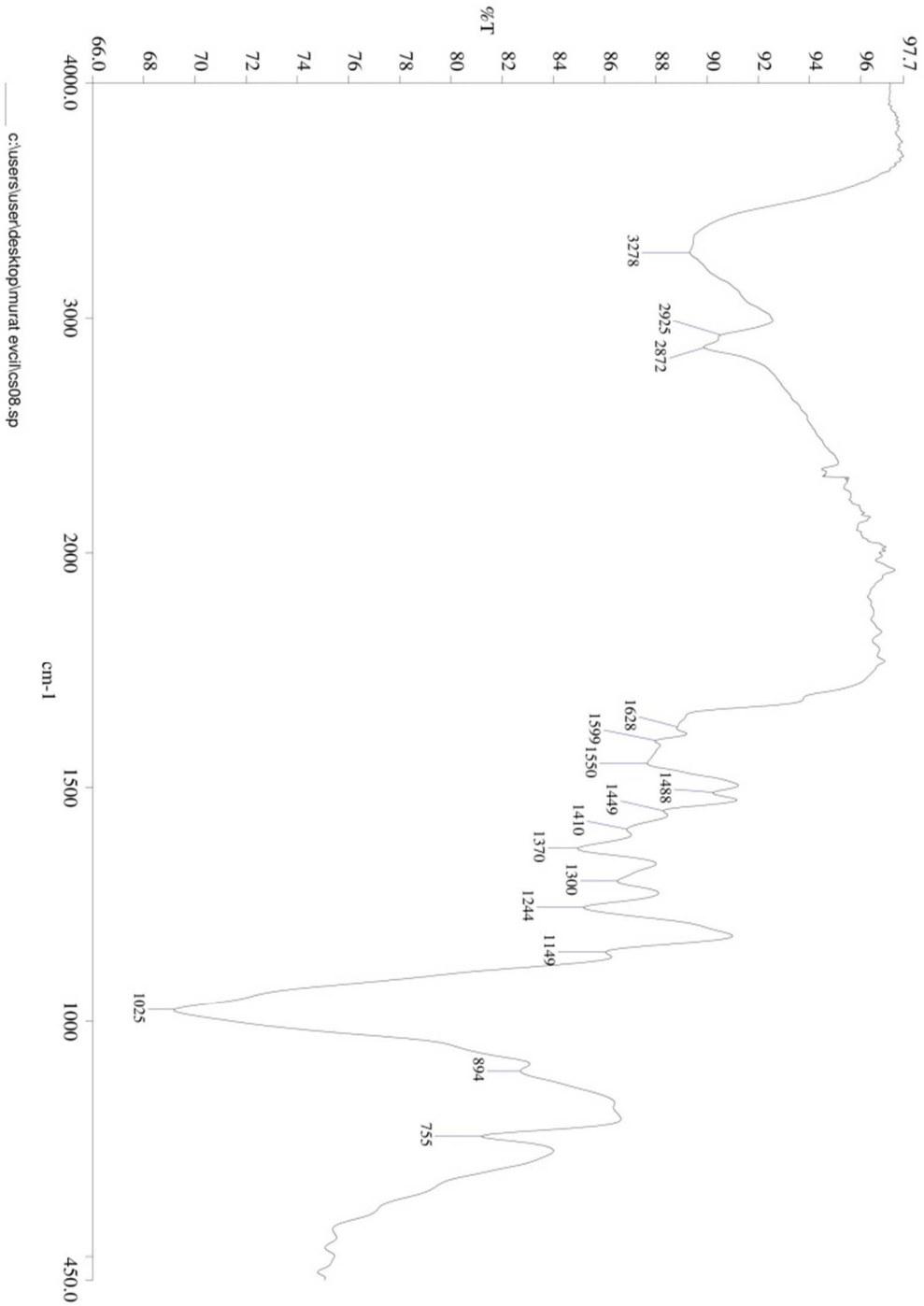
Ek 6 SAD'ın FT-IR Spektroskopisi



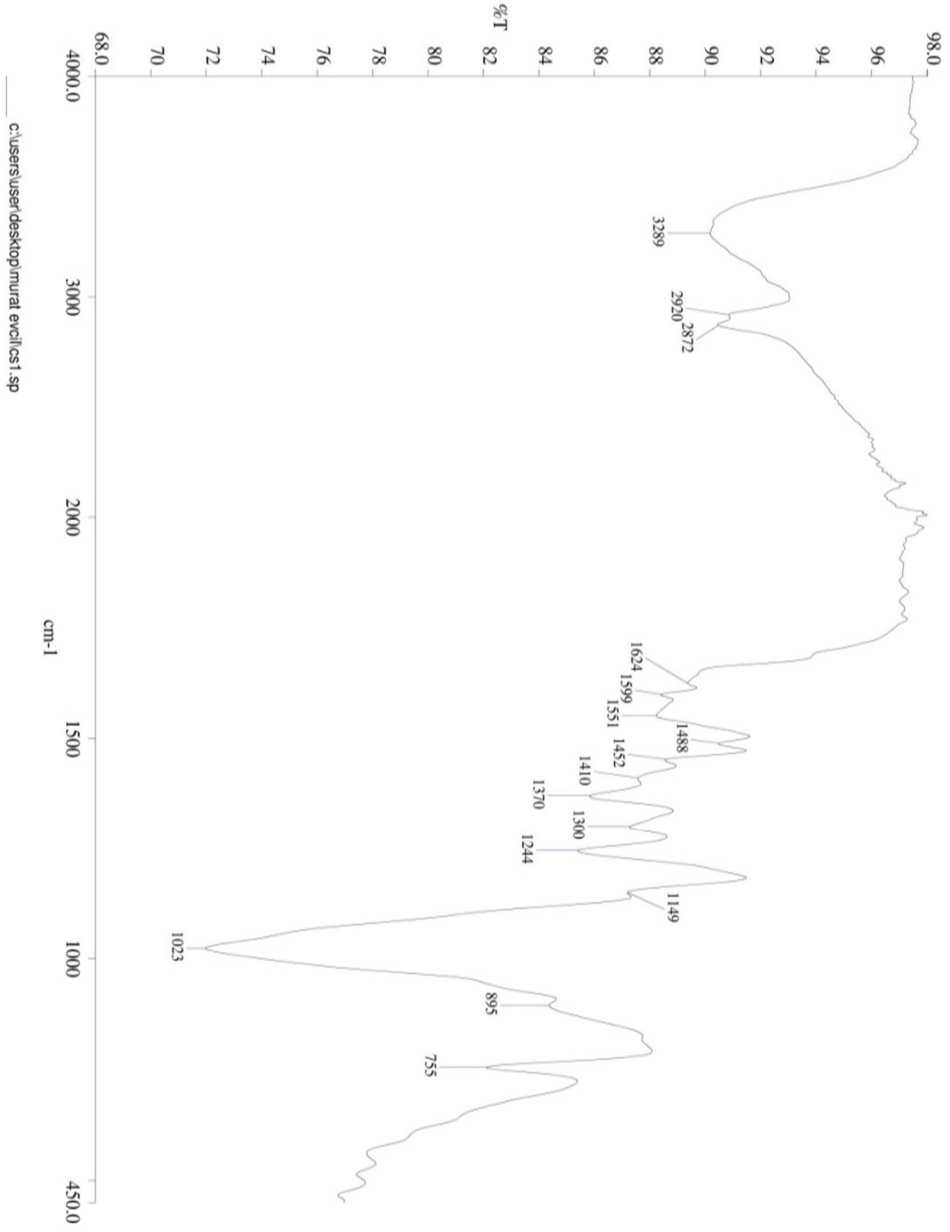
Ek 7 CSAD1'ın FT-IR Spektroskopisi



Ek 8 CSAD2’nin FT-IR Spektroskopisi



Ek 9 CSAD3'ün FT-IR Spektroskopisi



ÖZGEÇMİŞ / CURRICULUM VITAE

Kişisel Bilgiler / **Personal Information**	
Soyad, Ad / **Surname, Name**	EVCİL, Murat
Web sayfası / **Web Page** (Research Gate, Academia, etc.)	

Eğitim Bilgileri / **Education**

Derece / **Degree**	Kurum / **Institution**	Mezuniyet Yılı / **Year of Graduation**
Yüksek Lisans / **MS**	Dicle Üniversitesi	2015
Lisans / **BS**	Dicle Üniversitesi	2011
Lise / **High School**	Batman Lisesi	2003

İş Deneyimi / **Work Experience**

Dönem (Yıl) / **Period (Year)**	Şirket, Kurum/ **Company, Institution**	Görev / **Enrollment**
2013-2015	Dicle Üniversitesi	TUBİTAK bursiyeri
2015-2022	Özel Eğitim Kurumları	Kimya Öğretmeni

Yabancı Dil / **Foreign Languages**

İngilizce

Yayınlar / **Publications**

1. Two-component organogelators: combination of Nε-alkanoyl-L-lysine with various N-alkanoyl-L-amino acids: additional level of hierarchical control
2. Salicylaldehydediol Grafted onto the Chitosan: Characterization and Their Film Properties

Özel İlgiler / **Hobbies**

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ BENZERLİK BİLDİRİMİ FORMU

Öğrencinin Adı, Soyadı	Murat EVCİL		
Öğrenci No	17803502		
Ana Bilim Dalı	Kimya		
Program Türü	Proje ☐	Yüksek Lisans ☐	Doktora ☒
Tez Danışmanı	Prof. Dr. Mehmet KARAKAPLAN		
Tez Başlığı	Modifiye Kitosan Sentezi ve İlaç Taşıyıcısı Özelliklerinin İncelenmesi		
RAPOR BİLGİLERİ			
Raporlama Aşaması	Tez Savunma Sınavı Sonrası		
Sayfa Sayısı	94		
Raporlama Tarihi	27/07/2022		
Benzerlik Oranı (%)	11		

Yukarıda bilgileri verilen tez çalışmamın toplam 94 sayfalık kısmına ilişkin, 27/07/2022 tarihinde tez danışmanım tarafından turnitin isimli intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %11 olarak tespit edilmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:
☐Başlangıç Bölümleri (Kabul ve Onay sayfası, Teşekkür sayfası, Özet/Abstract) hariç
■Kaynaklar hariç
☐Alıntılar hariç
☐Diğer (Açıklayınız)

Tezimin benzerlik oranı, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İntihal Raporu Uygulama Esaslarında belirtilen üst sınır benzerlik oranını aşmamaktadır. Benzerlik oranım üst sınır benzerlik oranının altında olsa dahi aksinin tespit edilmesi durumunda her türlü yasal sorumluğu kabul ettiğimi ve hukuki sonuçlarına razı olduğumu bildirir,
gereğini arz ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı: Murat EVCİL
Tarih: 27/07/2022
İmza:

Danışman Adı, Soyadı:Prof. Dr.Mehmet KARAKAPLAN Tarih:27/07/2022	İmza:
Ana Bilim Dalı Başkanı Adı, Soyadı: Prof. Dr. Berrin ZİYADANOĞULLARI Tarih:27/07/2022	İmza: