



## Ca<sup>2+</sup> İyonları ile Çapraz Bağlı Sodyum Aljinat/ $\kappa$ -Karagenan Kürelerden Nifedipinin Kontrollü Salımı

### Controlled Release of Nifedipine from Sodium Alginate/ $\kappa$ -Carrageenan Spheres Crosslinked with Ca<sup>2+</sup> Ions

Gülcan Geyik<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi, Alaca Avni Çelik MYO, Yıldızhan Mahallesi, Avni Çelik Caddesi, 19600 Alaca/Çorum, TÜRKİYE

Başvuru/Received: 02/11/2023

Kabul/Accepted: 04/12/2023

Çevrimiçi Basım/Published Online: 31/01/2024

Son Versiyon/Final Version: 31/01/2024

#### Öz

Bu çalışmada, kappa-karagenan ( $\kappa$ -KRG) polimerinin zayıf mikrobiyal bozunma ve kontrolsüz şişme gibi özelliklerini azaltmak ve kullanım alanını genişletmek için doğal ve biyobozunabilir sodyum aljinat polimeri ile belirli oranlarda karışımlar elde edildi. Bu karışımlardan Nifedipin (NF) ilacı kapsülendirilerek NaAlg/ $\kappa$ -KRG küreleri oluşturuldu. Küreler Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) spektroskopisi, Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ve Termogravimetrik Analiz (TGA) ile karakterize edildi. Kürelerin çapları optik mikroskop kullanılarak ölçüldü. Elde edilen kürelerin pH 7,4 ve pH 1,2 tamponlarında şişme oranları ve ilaç salım profilleri incelendi. Kürelerin şişme yüzdeleri pH 1,2 mide ortamında az iken, pH 7,4 bağırsak ortamında daha fazla gerçekleşti. Ayrıca ilaç yüklü kürelerin; küre verimi, tutuklanma verimi ve ilaç yükleme kapasiteleri hesaplandı. İlaç salımı üzerine; NaAlg/ $\kappa$ -KRG (v/v) karışım oranının, NF miktarının ve pH'nın etkisi incelendi. Nifedipinin kürelerden salımı pH 1,2 mide ortamında çok az iken pH 7,4 bağırsak ortamında kontrollü bir şekilde gerçekleşti. NaAlg/ $\kappa$ -KRG karışımı içerisindeki  $\kappa$ -KRG miktarının ve pH'nın artması NF salımını arttırdı, ilaç miktarının artması ise NF salımını azalttı. Salım kinetikleri pH 1,2 ortamında Fick Tipi ve pH 7,4 ortamında Fick yasasına uymayan olarak gerçekleşti.

#### Anahtar Kelimeler

"Sodyum Aljinat,  $\kappa$ -karagenan, Blend, Nifedipin"

#### Abstract

In this study, mixtures were obtained with natural and biodegradable sodium alginate polymer in certain proportions to reduce the properties of kappa-carrageenan ( $\kappa$ -KRG) polymer such as poor microbial degradation and uncontrolled swelling and to expand its usage area. NaAlg/ $\kappa$ -KRG spheres were created by encapsulating the drug Nifedipine from these mixtures. The spheres were characterized by Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy, Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Thermogravimetric Analysis (TGA). The diameters of the spheres were measured using an optical microscope. Swelling rates and drug release profiles of the obtained spheres in pH 7.4 and pH 1.2 buffers were examined. The swelling percentages in the spheres were less in the gastric environment at pH 1.2, while it was higher in the intestinal environment at pH 7.4. In addition, the sphere yield, entrapment efficiency and drug loading efficiency of drug-loaded spheres were calculated. On drug release, the effects of NaAlg/ $\kappa$ -KRG (v/v) mixture ratio, NF amount and pH were investigated. The release of nifedipine from the spheres was minimal at pH 1.2 in the gastric environment, but in a controlled manner at pH 7.4 in the intestinal environment. Increasing the amount of  $\kappa$ -KRG and pH in the NaAlg/ $\kappa$ -KRG blend increased the release of NF, while increasing the amount of drug decreased the release of NF. Release kinetics were determined as Fick Type in pH 1.2 medium and non-Fick's Non-Fickian Transport in pH 7.4 medium.

#### Key Words

"Sodium Alginate,  $\kappa$ -carrageenan, Blend, Nifedipine"

## 1. Giriş

Son yıllarda, tarım ve farmasötik alanlarında birçok ilacın kapsülleme yöntemi ile kontrollü salım sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemin amacı, ilacın yan etkilerinden hastayı koruyarak yaşam kalitesini artırmak, ilaç dozunu minimuma indirmek ve ilaç verme aralığını uzatmaktır (Uhrich vd., 1999). Kontrollü ilaç salım sistemlerinde taşıyıcı olarak tercih edilen materyallerden birisi de doğal polimerlerdir. Doğal polimerlerin tercih sebepleri arasında biyoyumlu olmaları, toksik olmamaları, molekül büyüklüğünün kontrol edilebilmesi ve parçalanabilir olmaları gelmektedir (Babu vd., 2006).

Karagenanlar Rhodophyceae sınıfı kırmızı deniz yosunlarından elde edilen, sülfat grubu içeren galaktoz türevi monomer yapılarından oluşmaktadır (Geyik&Işıklan, 2020a; Stanley, 1987). Karagenanların farklı tiplerde oluşması yapılarında bulunan ester sülfat gruplarının konumuna, sayısına ve içerdikleri 3,6 anhidro-D-galaktoz miktarına bağlı olarak değişmektedir. Karagenanın üç temel çeşidi bulunmaktadır. Bunlar; kappa( $\kappa$ ), iota( $\iota$ ) ve lambda( $\lambda$ ) karagenanlardır. Karagenanlar farklı jelleşme özelliğine sahiptir. Yapıda bulunan sülfat grubunun birim başına tekrarlanması karagenanın çeşidini belirlemektedir. Tekrarlama sayısı bir ise  $\kappa$ , iki ise  $\iota$  ve üç ise  $\lambda$  olarak adlandırılmaktadır (Geyik&Işıklan, 2020a). Yapısında bir sülfat grubu bulunduran kappa karagenanlar,  $\alpha$ -(1-4)-3,6 anhydro-D-galaktoz ve  $\beta$ -(1-3)-D-galaktoz-4-sülfat disakkarit gruplarından meydana gelmektedir (Geyik&Işıklan, 2020b).  $\kappa$ -karagenanlar yaklaşık olarak %35 oranında 3,6 anhydro-D-galaktoz ve %25 oranında ester sülfat içerirler. Hidrofilik özellik gösteren karagenanlar kalsiyum tuzlarıyla kırılabilir jeller oluştururken, potasyum tuzlarıyla katı ve sert jeller oluştururlar (İlgin, 2008). Karagenanlar, endüstriyel alanda jelleştirici ve stabilizatör, potansiyel virüs ve tümör inhibitörleri ve tıpta antikoagülan olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca seramik kaplama, eczacılık ve kozmetik gibi alanlarda da kullanılmaktadır (Geyik, 2020; Sedayu vd., 2019).

Aljinat; *Laminariasp.*, *Macrocystis sp.* ve *Ascophyllum sp.* gibi kahverengi alglerden ekstraksiyon yöntemi ile elde edilir (Suganya, 2016). Biyopolimer yapısına sahip sodyum aljinat kahverengi alglerin hücre duvarının temel yapısını oluşturur ve hücreye mekanik dayanıklılık kazandırmasının yansısı sorpsiyon kapasitesinin atmasını sağlamaktadır (İlter vd., 2016). Sodyum aljinat biyopolimer yapısı  $\alpha$ -L-guluronik asit ve  $\beta$ -D-mannuronik asit monomerlerinden oluşur. Aljinatın elde edildiği kaynağa göre monomer dizisi ve oranı farklılık göstermektedir (Suganya vd., 2016). Aljinatın kullanım alanı oldukça geniştir. Gıda sektöründe dondurma ve dondurulmuş gıdalarda (Haghighimanesh&Farahnaky, 2011) stabilizatör ve kıvam arttırıcı olarak kullanılmaktadır (Song vd., 2011).

Nifedipin, angina pectoris arteriyel ve hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır (Cankat vd., 2006). Özefagusun ağrılı spazmı, Raynaud Sendromu, kronik anal fissür, hemoroid, pulmoner hipertansiyon ve cilt yaralanmaları diğer endikasyonları arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından erken doğumun önlenmesinde etkili bir tokolitik ajan olan nifedipin, esansiyel ilaçlar listesine eklenmiştir (Conde-Agudelo vd., 2011; Friedrich vd., 2005). Hızlı salım yapan nifedipinin dozaj formlarının kullanılması sonucu senkop, baş dönmesi, kalp bloğu, ventriküler fibrilasyon, kontrolsüz bir hipotansiyon, aresti, inme, sinüs serebral iskemi ve taşikardi gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (Fami vd., 1998; Li vd., 2004; Mansoor&Keefer, 2002). Nifedipinin akut yan etkilerini azaltmak için kontrollü salım yapan dozaj formları geliştirilmektedir. Sudaki çözünürlüğü yaklaşık  $<10\text{mg/L}$ 'dir. Çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle, çözünürlüğünü artırmak ve hızlı çözünmesini sağlamak üzere çeşitli siklodekstrin türevleri kullanılmaktadır (Li vd., 2004). Nifedipin gastrointestinal sistemde hızlı emilmesine rağmen yoğun bir hepatik ilk geçiş göstermektedir. Nifedipinin jelatin kapsül formlarının oral uygulanması sonrasında, maksimum plazma derişimine 30 dakikada ulaşılmakta ve biyoyararlanımı %45-75 oranında olmaktadır (Özakar vd., 2014). Bir araştırmada, nifedipin yüklü etil selüloz ve eudragit kullanılarak hazırlanmış mikrokapsüllerin ve kapsülsüz nifedipinin *in vivo* salım çalışmaları yapılmıştır (Mallick vd., 2000). Araştırma sonucunda, kapsülsüz nifedipin uygulandığında 2. saatin sonunda plazmadaki nifedipinin konsantrasyonunun hızlı bir şekilde düştüğü görülmüştür. Etil selüloz mikrokapsüllerinde ise plazmadaki nifedipin konsantrasyonu 8. saatin sonunda az bir düşüşle 24 saat süresince plazmada varlığını sürdürmüştür. Bu araştırma NF'nin düşük oral biyoyararlanımının formülasyon halinde artırıldığı, kapsülsüz NF'nin ise yoğun ilk geçiş etkisine uğradığını farmakokinetik parametrelerin incelenmesi ile ortaya konmuştur.

Bu çalışmada; biyoyumlu bir doğal polisakkarit olan  $\kappa$ -karagenan polimerinin zayıf yönlerini azaltmak ve kullanım alanını genişletmek için sodyum aljinat polimeri ile belirli oranlarda karışımlar oluşturuldu ve bu karışımlardan küreler sentezlendi. NF'in yan etkilerinin ve gastrointestinal problemlerin üstesinden gelebilmek için NF çapraz bağlı kürelere hapsedilerek kontrollü bir şekilde ilaç salımı sağlandı. Çalışmada, NF içeren NaAlg/ $\kappa$ -KRG küreleri  $\text{Ca}^{2+}$  iyonları ile çapraz bağlanarak sıvıda olgunlaştırma yöntemi ile hazırlandı. NF yüklü kürelerin, küre verimleri, tutuklama yüzdeleri, partikül boyutu ve ilaç salım özellikleri araştırıldı. İlaç yüklü kürelerin NF salımı ve ilaç yüklenmemiş kürelerin şişme oranları pH 1,2 HCl asidik ortamında ve pH 7,4 fosfat tamponlarında gerçekleştirildi. Hacimsel olarak karışım oranı, pH ve ilaç derişiminin NF salımı üzerine etkisi incelendi.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Materyal

Etken madde olarak kullanılan Nifedipin (NF), çapraz bağlayıcı  $\text{CaCl}_2$ , Sodyum aljinat (NaAlg) ve  $\kappa$ -karagenan ( $\kappa$ -KRG) polimerleri Sigma firmasından temin edildi.  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  ve  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  Merk firmasından (Darmstadt, Germany) temin edildi.

## 2.2. NaAlg/ $\kappa$ -KRG kürelerinin hazırlanması

NaAlg/ $\kappa$ -KRG küreleri  $\text{Ca}^{2+}$  iyonları ile çapraz bağlanarak sıvıda olgunlaştırma yöntemi ile hazırlandı. %2'lik NaAlg çözeltisi saf suda 24 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılarak hazırlandı. %0,5'lik  $\kappa$ -KRG çözeltisi manyetik karıştırıcıda 70 °C'de 3 saat karıştırılarak hazırlandı. Bu polimer çözeltilerinden farklı hacimlerde alınarak belirli oranlarda karışımlar elde edildi. Elde edilen karışımların belirli miktarından şişme çalışmaları yapıldı. İlaç yüklü küreler için karışımlara gerekli miktarlarda ilaç ilave edilerek 24 saat boyunca karıştırıldı. Bu karışım 100 mL 0,05 M  $\text{CaCl}_2$  çözeltisine damla damla ilave edilerek 60 dakika olgunlaştırıldı. Elde edilen boncuklar 50 ml saf su ile 4 kez yıkanarak  $\text{CaCl}_2$  kalıntılarından arındırıldı. Küreler oda sıcaklığında kurutulduktan sonra, 40 °C'de etüvde 3 gün süreyle kurutuldu. Kürelerin hazırlanma koşulları Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Boş ve Nifedipin Yüklü Kürelerin Hazırlanma Koşulları

Kod	İlaç Miktarı (mg)	NaAlg/ $\kappa$ -KRG (mL/mL)	NaAlg/ $\kappa$ -KRG (v/v)
NaAlg		60	
$\kappa$ -KRG	-	60	-
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>1</sub>	-	30/30	1/1
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>2</sub>	-	40/20	2/1
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>3</sub>	-	45/15	3/1
NaAlg@NF	10	60	-
$\kappa$ -KRG@NF	10	60	-
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>1</sub> @NF	10	30/30	1/1
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>2</sub> @NF	10	40/20	2/1
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>3</sub> @NF	10	45/15	3/1
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>4</sub> @NF	25	40/20	2/1
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>5</sub> @NF	50	40/20	2/1

## 2.3. FTIR spektrofotometresi

NaAlg,  $\kappa$ -KRG'nin infrared spektrumları Bruker Vertex 70v marka cihaz kullanılarak Kırıkkale Üniversitesi Araştırma Laboratuvarında alınmıştır. NaAlg/ $\kappa$ -KRG küresi, NaAlg/ $\kappa$ -KRG@NF küresi ve NF'nin infrared spektrumları Perkin Elmer marka cihaz ile ERÜ TUAM'da alınmıştır.

## 2.4. Termal analiz

Hazırlanan NaAlg/ $\kappa$ -KRG, NaAlg/ $\kappa$ -KRG@NF kürelerinin ve NF'nin termal analizi SETERAM labSys marka cihaz ile ölçülmüştür.

## 2.5. Taramalı elektron mikroskobu (FESEM)

Hazırlanan boş ve ilaç yüklü kürelerin görüntüsü taramalı elektron mikroskobu (FESEM) (GEMINI 500, ZEISS marka) ile Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezinde (ERÜ TUAM) alınmıştır.

## 2.6. Kürelerinin şişme oranı

NaAlg,  $\kappa$ -KRG ve farklı karışım oranlarındaki NaAlg/ $\kappa$ -KRG kürelerinden 0,05 gram alınarak 100 mL'lik tampon çözeltilerinde (pH 1,2 ve pH 7,4), 37 °C'de su banyosunda 5 saate kadar belirli aralıklarda kütle artışı ölçülerek şişme oranları hesaplandı. Şişme oranı Eşitlik 1 ile hesaplandı (Geyik&Işıklan, 2023).

$$\text{Şişme Oranı (\%)} = \frac{(\text{Şişmiş kürenin kütlesi} - \text{Kuru kürenin kütlesi})}{\text{Kuru kürenin kütlesi}} \times 100 \quad (1)$$

## 2.7. UV spektrofotometresi

Hazırlanan NaAlg/ $\kappa$ -KRG@NF kürelerinden NF'nin tutuklanma verimi (TV) ve salım çalışmasında salınan madde miktarı UV spektrometresi (UV/Vis spectrometer, lambda 35, Perkin Elmer, ABD) ile ölçüldü. Nifedipinin maksimum absorbans verdiği 238 nm dalga boyundaki absorpsiyon şiddetinden ve kalibrasyon eğrisinden yararlanarak hesaplanmıştır (Işıklan vd., 2011).

## 2.8. Kürelerin tutuklanma verimi ve ilaç yükleme kapasitesi

Küreler içerisine yüklenen ilaç miktarının belirlenmesi için tutuklanma verimi hesaplandı. NF yüklü kürelerden 5 mg tartılarak üzerine 25 mL pH 7,4 fosfat tamponu ilave edilerek çalkalamalı su banyosunda, 25 °C'de 100 rpm hızda 4 saat boyunca bekletilerek tutuklanma verimi belirlendi. Elde edilen ekstrakt süzülerek etkin madde içeriği UV spektrofotometresi ile NF'in maksimum absorpsiyon gösterdiği dalga boyunda (238 nm) tayin edildi (Işıklan vd., 2011). Kürelerdeki ilacın tutuklanma verimi Eşitlik 2 ile, ilaç yükleme kapasitesi Eşitlik 3 ile hesaplandı (Geyik&Işıklan, 2020a; Işıklan&Erol, 2020; Bulut, 2021). Kürelerin ilaç yükleme kapasitesi ve tutuklanma verimi Tablo 2'de sunuldu.

$$\text{Tutuklanma verimi}(\%) = \frac{\text{Küredeki deneysel ilaç miktarı}}{\text{Küredeki teorik ilaç miktarı}} \times 100 \quad (2)$$

$$\text{İlaç yükleme kapasitesi}(\%) = \frac{\text{Küredeki deneysel ilaç miktarı}}{\text{Küre miktarı}} \times 100 \quad (3)$$

## 2.9. Kürelerin çapının belirlenmesi

İlaç yüklü ve boş küre formülasyonlarından 10 tanesinin çapı Olympus CH20BIMF200, Japan marka mikroskopla ölçüldü ve sonuçları Tablo 2’de sunuldu.

## 2.10. Kürelerden *In Vitro* NF salımı

NaAlg/ $\kappa$ -KRG@NF kürelerinden 5 mg alınarak, 25 mL pH 1,2 ve pH 7,4 tampon çözeltilerinde 37 °C’da *in vitro* salım çalışmaları yapıldı. Küreler için; hacimsel karışım oranı, ilaç miktarı ve ortam pH’sı değiştirilerek NF salımı incelendi. Tüm salım deneyleri 24 saat süresince çalkalamalı su banyosunda 100 rpm hızda gerçekleştirildi. 5 saat boyunca salım çözeltilerinden belirli zaman aralıklarında 2 mL numune alındı ve salım ortamının hacmini korumak için 2 mL tampon ilave edildi. Salınan NF miktarı, UV ile 238 nm’de analiz edildi.

## 2.11. İstatistiksel Analiz

Şişme ve ilaç salım sonuçları en az üç paralel deneyin ortalaması alınarak sunuldu. İstatistiksel analizi SPSS 29,0 yazılımı, ANOVA testi ile yapıldı. İstatiksel olarak (P) < 0,05 anlamlılık düzeyi olarak farklı kabul edildi.

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Kürelerin karakterizasyonu

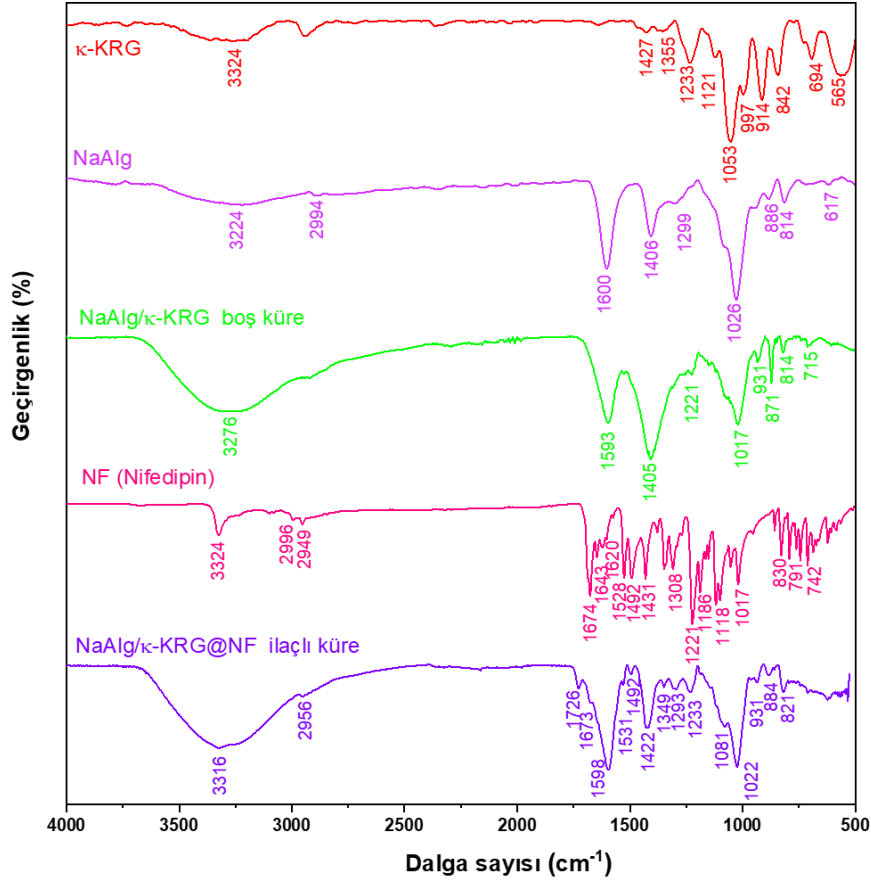
#### 3.1.1 FTIR spektrum analizi

NaAlg,  $\kappa$ -KRG, boş kürelerin (NaAlg/KRG), ilaç yüklü kürelerin (NaAlg/ $\kappa$ -KRG@NF) ve ilacın (NF) FTIR spektrumu Şekil 1’de sunulmuştur.  $\kappa$ -KRG polimerinin spektrumunda; O-H gerilme titreşimi 3324 cm<sup>-1</sup> görülmektedir.  $\kappa$ -KRG’nin karakteristik bantları; C-4 pozisyonundaki O=S=O’deki O-SO<sub>3</sub> bağının gerilme titreşimi 1233 cm<sup>-1</sup>’de (Liew vd., 2017, Pourjavadi vd., 2007), C-O bağının (köprü durumundaki) gerilme titreşimi 1121 cm<sup>-1</sup>’de, CO gerilme titreşimi 1053 cm<sup>-1</sup> görülmektedir. 914 cm<sup>-1</sup>’deki bant C-O-C gerilme titreşiminin (3,6-anhidro-D-galaktoz halkasındaki) karakteristik bantıdır. 1355 cm<sup>-1</sup>’deki bant C-H bükülme titreşimine ve 1427 cm<sup>-1</sup>’deki bant C-O-H düzlem içi bükülme titreşimine atfedilmektedir (Geyik&Işıklan, 2020b).

Sodyum aljinatın, O-H gerilme titreşimlerine ait bant 3224 cm<sup>-1</sup>’de gözlenmektedir. 1600 ve 1406 cm<sup>-1</sup>’de görülen bantlar COO- grubuna ait asimetric ve simetric gerilme titreşimlerine atfedilmektedir. Ayrıca O-H eğilmesi 1299 cm<sup>-1</sup>’de, C-O gerilmesi 1026 cm<sup>-1</sup>’de görülmektedir (Safi vd., 2007). Boş NaAlg/ $\kappa$ -KRG küresinde  $\kappa$ -KRG ve NaAlg polimerlerinin karakteristik bantları 1593, 1405, 1221, 1017, 931, 871 ve 814 cm<sup>-1</sup> görülmektedir.

Nifedipin (NF) molekülünün spektrumu incelendiğinde; 3324 cm<sup>-1</sup>’deki bant N-H gerilme titreşimine, 2996 cm<sup>-1</sup>’deki bant aromatik C-H gerilme titreşimine ve 2949 cm<sup>-1</sup>’deki bant alifatik C-H gerilme titreşimine atfedilmektedir (Soppimath vd., 2006). Ayrıca 1674 ve 1643 cm<sup>-1</sup>’deki bantlar C-O gerilme titreşimine ve 1620 cm<sup>-1</sup>’deki bant C-C gerilme titreşimine atfedilmektedir. NO<sub>2</sub> grubundaki N-O gerilmesi yaklaşık olarak 1431 ve 1528 cm<sup>-1</sup>’de, C-CH<sub>3</sub> gerilmesi yaklaşık 1221 cm<sup>-1</sup>’de ve ester gruplarındaki C-O gerilmesi yaklaşık 1118 cm<sup>-1</sup>’de görülmektedir (Işıklan vd., 2011).

İlaç yüklü NaAlg/ $\kappa$ -KRG@NF kürelerinin spektrumuna bakıldığında nifedipine ait 1726, 1653, 1531 ve 1492 cm<sup>-1</sup>’de karakteristik pikler net olarak görülmektedir. Bu pikler nifedipinin küre içerisine girdiğini ve moleküler halde bulunduğunu göstermektedir.



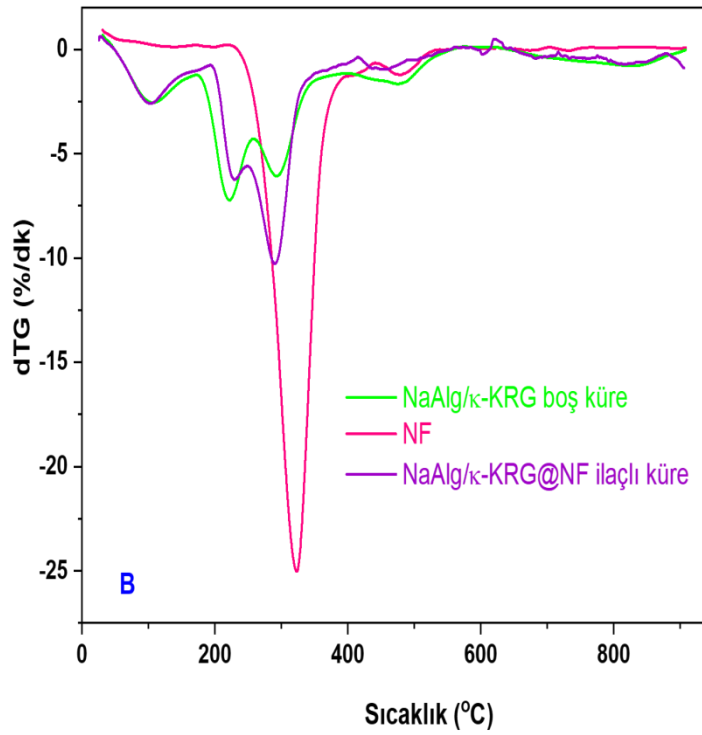
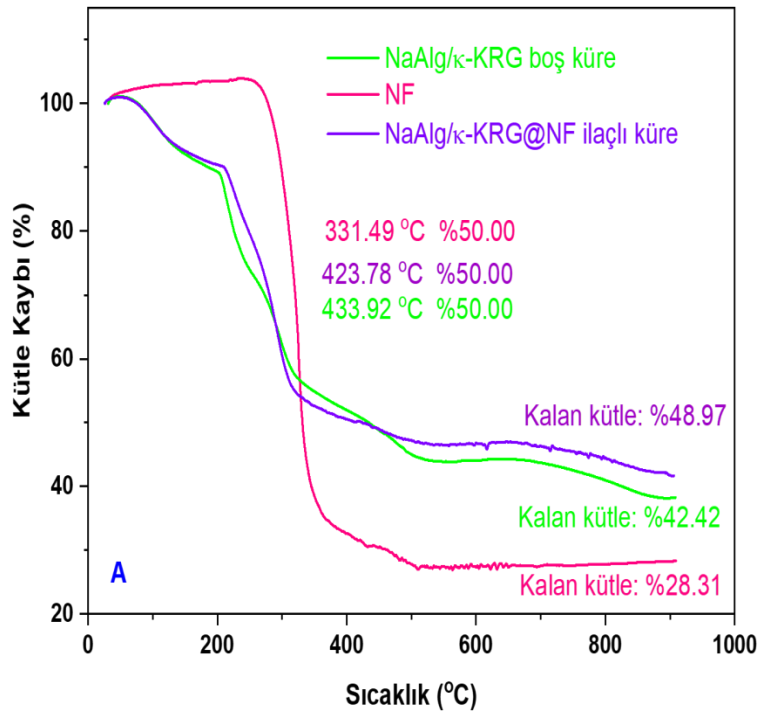
**Şekil 1.**  $\kappa$ -KRG, NaAlg, NaAlg/ $\kappa$ -KRG boş ve NaAlg/ $\kappa$ -KRG@NF ilaç yüklü küre ile NF (Nifedipin)'in FTIR Spektrumu

### 3.1.2 Kürelerin TGA analiz sonuçları

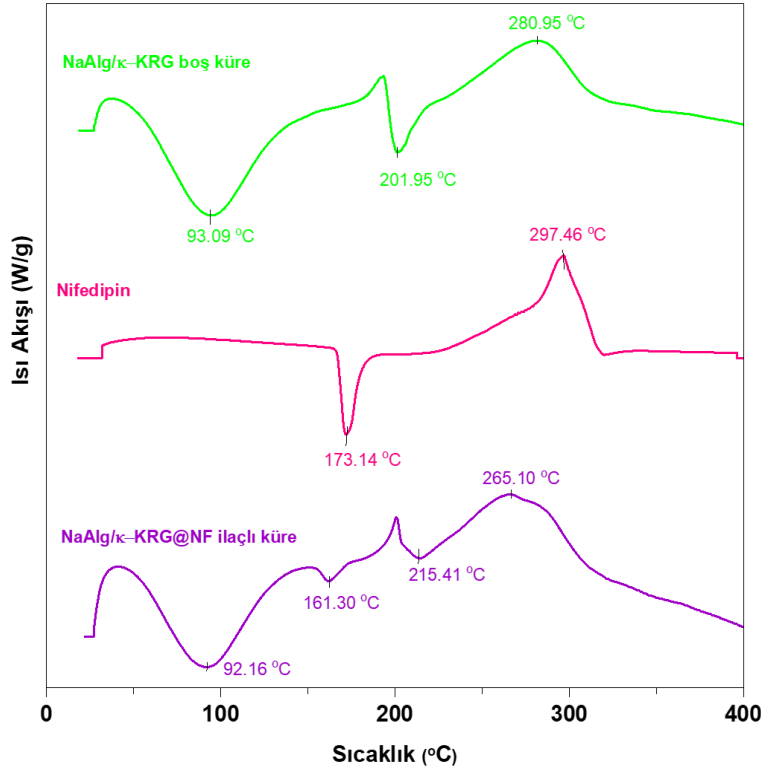
NF'nin, NaAlg/ $\kappa$ -KRG ve NaAlg/ $\kappa$ -KRG@NF kürelerinin TGA ve TDG termogramları Şekil 2A ve 2B'de sunulmuştur. NaAlg/ $\kappa$ -KRG kürelerinden 25-150 °C aralığında 103,08 °C'de maksimum bozunma hızında %10,33'lik adsorbe olan su uzaklaşmıştır. 150 ile 250 °C aralığında %18,44'lük kütle kaybı (Tmax 211,24 °C) ve 250 ile 400 °C arası %20,79'lük kütle kaybı (Tmax 293,73 °C) sodyum aljinat ve  $\kappa$ -karagenan birimlerinin parçalanmasına atfedilebilir. 400 ile 600 °C aralığında ise %8,02'lik kütle kaybı (Tmax 490,44 °C) ana polimer zincirlerindeki karbon bileşiklerinin ve çapraz bağlı zincirlerin parçalanmasından kaynaklanmaktadır. 900 °C'de bozunmadan kalan madde miktarı %42,42 olarak saptanmıştır. Nifedipinin termal davranışı incelendiğine 300 ile 400 °C aralığında, 324,92 °C'de %76,41'lik kütle kaybı olmuştur. Yaklaşık 900 °C'da %23,59'lük bozunmayan ürün kalmıştır. NaAlg/ $\kappa$ -KRG@NF kürelerinden 25-150 °C aralığında 100,21 °C'de maksimum bozunma sıcaklığında suyun desorpsiyonu (%10,13'lük kütle kaybı) gözlenmiştir. 150 ile 250 °C aralığında 228,09 °C'de maksimum bozunma sıcaklığında %10,97'lik kütle kaybı ve 250 ile 400 °C aralığında 293,46 °C'de maksimum bozunma sıcaklığında %29,93'lük kütle kaybı aljinat ve karagenan ana zincirinin degradasyonuna atfedilebilir. 400 ile 600 °C aralığında ise %5,02'lik kütle kaybı (Tmax 442,21 °C) ana polimer zincirlerindeki karbon bileşiklerinin ve çapraz bağlı zincirlerin parçalanmasından kaynaklanmaktadır. 900 °C'de bozunmadan kalan madde miktarı %44,95 olarak saptanmıştır.

### 3.1.3 Kürelerin DSC analiz sonuçları

NaAlg/ $\kappa$ -KRG, NF ve NaAlg/ $\kappa$ -KRG@NF'nin DSC termogramları Şekil 3'te sunulmuştur. NaAlg/ $\kappa$ -KRG termogramında 93,09 °C ve 201,95 °C'de iki endotermik ayrışma piki arkasından 280,95 °C'de ekzotermik bir bozunma piki görülmektedir. Nifedipinin DSC termogramında bir endotermik pik ve bir ekzotermik pik görülmektedir. 173,14 °C'deki endotermik pik nifedipinin erime pikini, 297,46 °C'deki pik ise bozunma pikine aittir. NaAlg/ $\kappa$ -KRG@NF'nin termogramında 92,16, 161,30 ve 215,41 °C'de üç endotermik ayrışma piki görülmektedir. Ortaya çıkan 161,30 °C'deki pik yapıya giren nifedipinin erime pikidir. 265,10 °C'de ekzotermik bir bozunma piki görülmektedir.



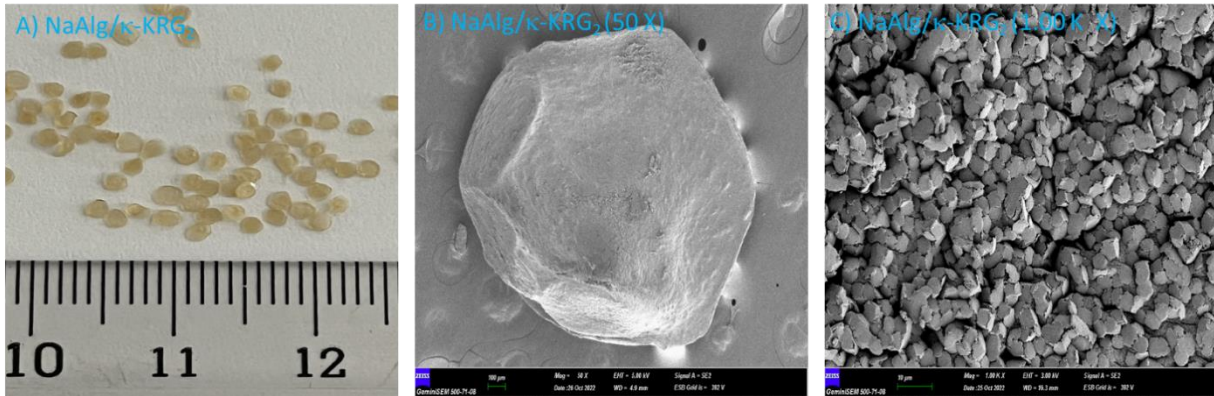
Şekil 2. NaAlg/κ-KRG, NF ve NaAlg/κ-KRG@NF'nin TGA (A) ve dTG (B) Termogramları



Şekil 3. NaAlg/κ-KRG, NF ve NaAlg/κ-KRG@NF'nin DSC Termogramları

### 3.1.4 Kürelerin FESEM analiz sonuçları

NaAlg/κ-KRG<sub>2</sub> formülasyonlu kürelerin morfolojisi, alan emülsiyonlu taramalı elektron mikroskobu (FESEM) (Şekil 4B ve 4C) kullanılarak incelendi ve görüntüler Şekil 4'te sunuldu. Hazırlanan NaAlg/κ-KRG<sub>2</sub> kürelerin neredeyse küresel bir şekle sahip olduğunu (Şekil 4A ve 4B) görülmektedir. Şekil 4A ve 4B'de sunulan görüntüler optik mikroskopla ölçülen Tablo 2'de sunulan ortalama küre çapı sonuçlarını desteklemektedir. Şekil 4C'de NaAlg/κ-KRG<sub>2</sub> küresinin 1.00 K X büyütme FESEM görüntüsü sunulmuştur. Görüntü incelendiğinde NaAlg/κ-KRG<sub>2</sub> kürelerinin yüzeyinin pürüzlü bir yapıya sahip olduğu görülmektedir.



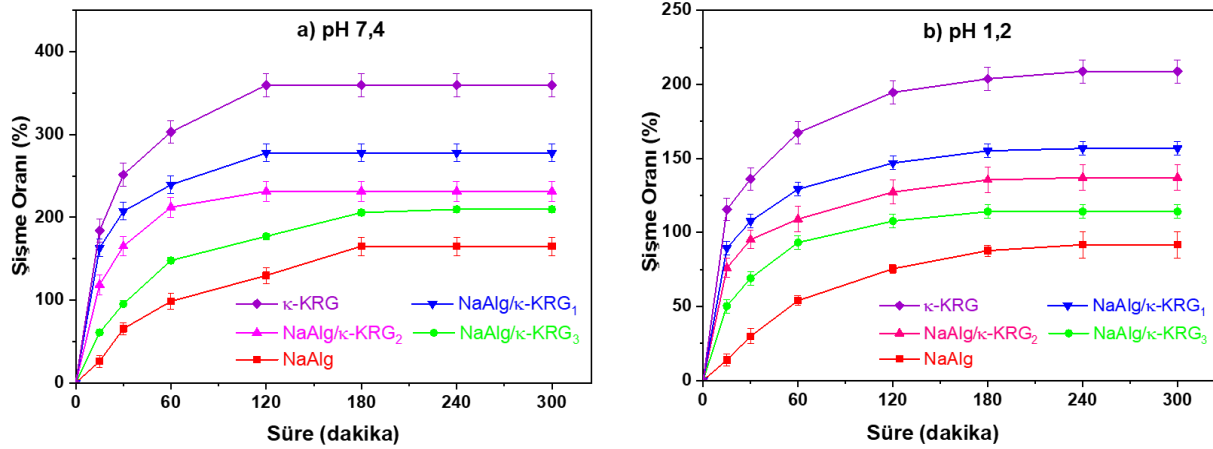
Şekil 4. NaAlg/κ-KRG<sub>2</sub> (A), NaAlg/κ-KRG<sub>2</sub> (50X) (B), NaAlg/κ-KRG<sub>2</sub> (1.00 K X) (C)

### 3.1.5 Kürelerin şişme çalışmaları

NaAlg ve κ-KRG küreleri ile karışım oranları farklı NaAlg/κ-KRG<sub>1</sub>, NaAlg/κ-KRG<sub>2</sub> ve NaAlg/κ-KRG<sub>3</sub> kürelerin şişme oranları pH 7,4 fosfat tamponu ve pH 1,2 HCl tamponlarında 37 °C'de 5 saat incelendi. Sonuçlar Şekil 5a (pH 7,4) ve 5b (pH 1,2) sunulmuştur. Kürelerin şişme oranı 3 saatten sonra sabitlenmiştir. κ-KRG, NaAlg/κ-KRG<sub>1</sub>, NaAlg/κ-KRG<sub>2</sub>, NaAlg/κ-KRG<sub>3</sub> ve NaAlg kürelerinin şişme oranları 5 saatlik süre sonunda sırası ile pH 7,4'te %359,84, %277,84, %231,47, %209,77 ve %165,15, pH 1,2'de sırası ile %208,75, %156,69, %137,06, %114,04 ve %91,69 olarak bulunmuştur. Karışımdaki NaAlg miktarı arttıkça κ-KRG miktarı azalmaktadır. Artan NaAlg miktarına rağmen şişme oranının azalması κ-KRG'nin NaAlg'den daha yüksek şişme kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir. pH 7,4 ve pH 1,2'de şişme profili incelendiğinde pH 7,4 tamponunda şişmenin daha yüksek olduğu



görülmektedir. Sodyum aljinat, pH > 5'te negatif yüklü karboksil gruplarının varlığı nedeniyle doğada anyonik bir yapıdadır. Bu negatif yüklü gruplar, NaAlg'nin asidik ortamda büzülmesine ve bazik veya nötr ortamda şişmesine sebep olur (Şahin&Şanlı, 2022).



Şekil 5. Kürelerin a) pH 7,4'te; b) pH 1,2'de şişme oranı

### 3.2. Kürelerin tutuklanma verimi ve ilaç yükleme kapasitesi

NaAlg@NF,  $\kappa$ -KRG@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>1</sub>, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>2</sub>, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>3</sub>, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>4</sub> ve NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>5</sub> kürelerinin tutuklanma verimi ve ilaç yükleme kapasiteleri hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 2'de sunulmuştur. Karışım oranları farklı olan NaAlg@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>1</sub>, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>2</sub>, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>3</sub>,  $\kappa$ -KRG@NF kürelerinin tutuklanma verimi sırasıyla %36,48±0,52, %59,59±1,38, %56,17±1,33, 49,33±1,38 ve 84,22±1,68, ilaç yükleme kapasitesi sırasıyla %1,73±0,02, %2,84±0,06, 2,67±0,06, 2,35±0,06 ve %4,01±0,08 bulunmuştur. Karışım oranındaki  $\kappa$ -KRG miktarının artması ile şişme artmıştır bu sonuç tutuklanma verimi ile orantılıdır.  $\kappa$ -karagenan yapısında bulunan -O- ve OH grupları ile nifedipinin yapısında bulunan -C=O ve -N-H grupları arasındaki hidrojen bağı etkileşimi tutuklanma verimini artırmaktadır. Artan  $\kappa$ -KRG miktarı hidrojen bağı etkileşimini artırdığı için tutuklanma verimi artmaktadır. İlaç miktarı farklı olan NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>2</sub>, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>4</sub> ve NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>5</sub> kürelerinin içerisindeki ilaç miktarı arttıkça tutuklanma veriminin sırası ile 59,59±1,38, 55,52±0,10 ve 42,80±0,24 azaldığı bulunmuştur. Küre içerisindeki ilaç oranının artmasıyla, yapıya su girişini azaltacak ve nifedipinin küreden difüzyonu zorlaştıracağı için tutuklanma verimi azalmıştır (İnal vd., 2008). İlaç yükleme kapasitesi artan  $\kappa$ -KRG miktarı ile artmaktadır. Artan  $\kappa$ -KRG miktarı ile nifedipin arasında oluşan hidrojen bağı sayısının artması yüklenen ilaç miktarını arttırmıştır (İnal vd., 2008).

Tablo 2. Kürelerin Tutuklanma Verimi, İlaç Yükleme Kapasitesi ve Ortalama Küre Çapı

Kod	Tutuklanma Verimi (%)	İlaç Yükleme Kapasitesi (%)	Ortalama Küre Çapı ( $\mu$ m)
NaAlg	-	-	2205,3±186,6
$\kappa$ -KRG	-	-	2428,1±148,1
$\kappa$ -KRG	-	-	2428,1±148,1
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>1</sub>	-	-	2342,2±177,4
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>2</sub>	-	-	2285,8±143,1
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>3</sub>	-	-	2211,5±112,9
NaAlg@NF	36,48±0,52	1,73±0,02	2311,2±119,3
$\kappa$ -KRG@NF	84,22±1,68	4,01±0,08	2518,6±100,7
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>1</sub> @NF	59,59±1,38	2,84±0,06	2474,0±153,3
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>2</sub> @NF	56,17±1,33	2,67±0,06	2381,5±118,3
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>3</sub> @NF	49,33±1,38	2,35±0,06	2299,3±170,6
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>4</sub> @NF	55,52±0,10	5,13±0,01	2418,1±128,7
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>5</sub> @NF	42,80±0,24	7,45±0,04	2522,1±118,4

### 3.3. Kürelerin ortalama çapı

Farklı karışım oranlarındaki boş kürelerin (NaAlg,  $\kappa$ -KRG, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>1</sub>, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>2</sub>, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>3</sub>), farklı karışım oranındaki aynı miktarda ilaç yüklü kürelerin (NaAlg@NF,  $\kappa$ -KRG@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>1</sub>@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>2</sub>@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>3</sub>@NF) ve aynı karışım oranındaki farklı miktarda ilaç yüklü kürelerin (NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>4</sub>@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>5</sub>@NF) çapları

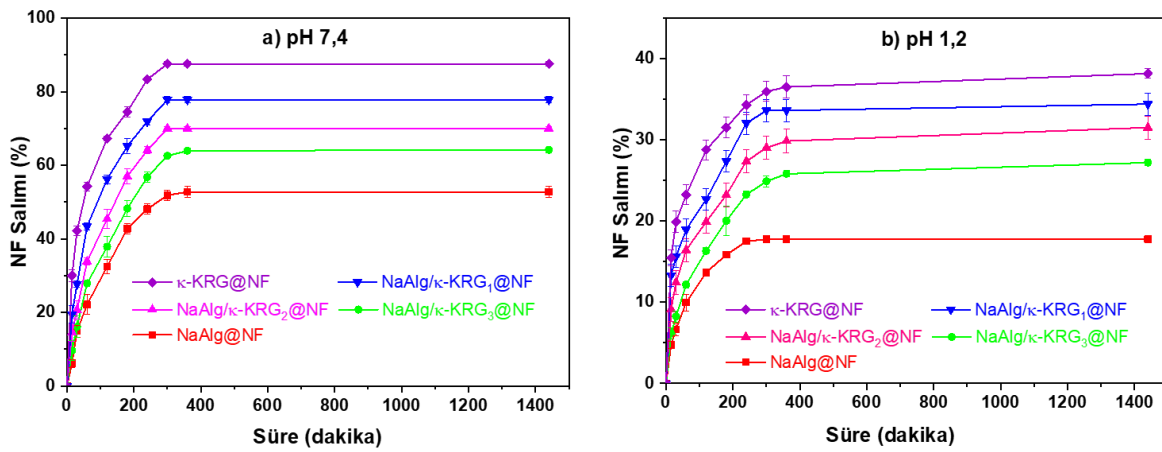


ölçülmüştür. Sonuçlar Tablo 2’de sunulmuştur. Tablo 2 incelendiğinde; boş ve ilaç yüklü karışım oranları farklı kürelerde NaAlg miktarının artması ile çapın azaldığı daha sıkı bir yapı oluştuğu görülmektedir. Ayrıca yapıya ilaç girmesi ve ilaç miktarının artması küre çapının artmasına neden olmuştur. Benzer sonuçlar farklı çalışmalarda rapor edilmiştir (Işıklan vd., 2012).

### 3.4. Kürelerin *İn Vitro* salım çalışmaları

#### 3.4.1 Polimer oranının ilaç salımına etkisi

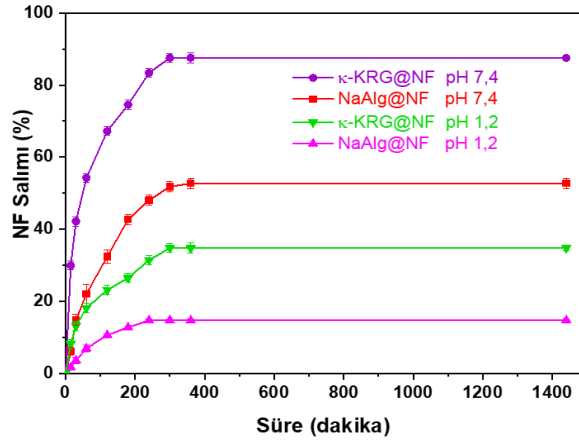
NaAlg@NF,  $\kappa$ -KRG@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>1</sub>@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>2</sub>@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>3</sub>@NF kürelerinin *in-vitro* salım çalışmaları fosfat (pH 7,4) ve HCl (pH 1,2) tampon ortamında 37 °C’de incelenmiştir. Sonuçlar Şekil 6a (pH 7,4) ve 6b (pH 1,2)’de sunulmuştur. NaAlg@NF,  $\kappa$ -KRG@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>1</sub>@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>2</sub>@NF, ve NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>3</sub>@NF kürelerinin 24 saat sonunda pH 7,4 fosfat tamponunda salımı sırasıyla %52,76, %87,54, %77,80, %69,96 ve %64,17, pH 1,2 HCl tamponunda salımı sırasıyla %17,76, %37,16, %33,40, %31,51 ve %27,10 bulunmuştur.  $\kappa$ -KRG kürelerinin salımı ve karışım halindeki kürelerin salımı kıyaslandığında  $\kappa$ -KRG kürelerinin salımı daha yüksektir.  $\kappa$ -KRG miktarının artması NaAlg miktarının azalması ile ilaç salımı artmıştır. Salım sonuçları şişme sonuçlarını desteklemektedir.  $\kappa$ -KRG miktarının artması ile artan şişme ilaç salımını daha kolay hale getirmiştir.  $\kappa$ -KRG miktarının artması hidrofilikliğin artmasına ve salımının NaAlg’den daha yüksek olmasına sebep olmuştur.  $\kappa$ -KRG’a ait (C-O) ve (-OH) gruplarının varlığı su ile  $\kappa$ -KRG arasındaki hidrofilik etkileşimleri artırmış ve bundan dolayı, NaAlg’ye göre şişme oranı ve ilaç salımı daha yüksek bulunmuştur (Işıklan&Küçükbalcı, 2016; Hu vd., 2015).



Şekil 6. NaAlg@NF,  $\kappa$ -KRG@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>1</sub>@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>2</sub>@NF ve NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>3</sub>@NF Kürelerinin a) pH 7,4’te; b) pH 1,2’de Salım Yüzdeleri

#### 3.4.2 pH’nın ilaç salımına etkisi

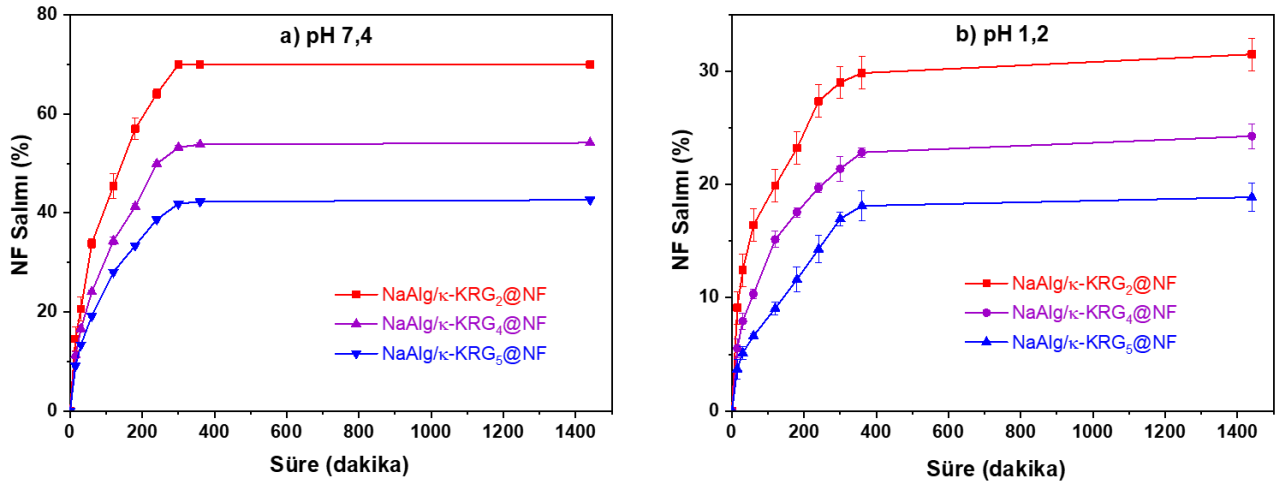
İlaç salımına pH’nın etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar Şekil 7’de sunulmuştur. NaAlg@NF ve  $\kappa$ -KRG@NF kürelerinin 37 °C’de pH 7,4 fosfat tamponunda ve pH 1,2 HCl tampon ortamlarında 24 saat süresince ilaç salımı ölçülmüştür. NaAlg@NF ve  $\kappa$ -KRG@NF kürelerinden NF’nin salımı pH 7,4 fosfat tamponunda hızlı, pH 1,2 HCl tamponunda yavaş gerçekleşmiştir. NaAlg@NF ve  $\kappa$ -KRG@NF kürelerinin 24 saat sonunda salımları pH 7,4 fosfat tamponunda sırasıyla %52,76 ve %87,54 ve pH 1,2 HCl tamponunda sırasıyla %17,76 ve %38,17 bulunmuştur. Bu sonuç hem NaAlg hemde  $\kappa$ -KRG polimerlerinin asidik ortamda daha az şişmesine atfedilmektedir (Kulkarni vd., 2000). Sodyum aljinat düşük pH’larda aljinik asite dönüşür. Sodyum aljinat üzerindeki (-COOH) ve (-OH) grupları arasında oluşan hidrojen bağ etkileşimlerinden dolayı küreler daha sıkı bir yapıda oluşur ve daha az şişerler. Yüksek pH’larda ise -COOH grupları kısmen iyonlaşır ve oluşan karboksilat anyonları arasında oluşan elektrostatik itme kuvvetinden dolayı şişme artmaktadır (Lee&Yuan 2000).  $\kappa$ -KRG polimerleri yüksek pH’larda şişme eğilimindedir (Geyik&Işıklan, 2020a; Işıklan vd., 2011). Şişme oranının artması ilacın kolay difüze olmasına neden olmuştur ve ilaç salımı artmıştır.



Şekil 7. NaAlg@NF ve  $\kappa$ -KRG@NF Kürelerinin pH 7,4 ve pH 1,2'de Salım Yüzdeleri

### 3.4.3 İlaç miktarının salıma etkisi

Kürelere 10, 25 ve 50 mg NF yüklenerek NF miktarının salım üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar Şekil 8a (pH 7,4) ve 8b (pH 1,2)'de sunulmuştur. NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>2</sub>@NF (10 mg), NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>4</sub>@NF (25 mg) ve NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>5</sub>@NF (50 mg) formülasyonlarda pH 7,4'te NF salımı sırasıyla %69,96, %54,17 ve 42,61, pH 1,2'de NF salımı sırasıyla %31,51, %24,28 ve %18,88 bulunmuştur. NF miktarı arttıkça ilaç salımı pH 7,4 ve pH 1,2'de azalmıştır. İlaç miktarının artması ile kürelerdeki NF miktarı artmaktadır. Tablo 2'de artan ilaç miktarı ile ilaç yükleme kapasitesinin arttığı görülmektedir. Bunun sonucu olarak da çözücü girişinin zorlaşmasından ve şişmenin azalmasından dolayı ilaç salımının azaldığı düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda benzer sonuçlar rapor edilmiştir (Işıklan vd., 2011; Soppimath vd., 2001).



Şekil 8. NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>2</sub>@NF, NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>4</sub>@NF ve NaAlg/ $\kappa$ -KRG<sub>5</sub>@NF Kürelerinin a) pH 7,4'te; b) pH 1,2'de Salım Yüzdeleri

### 3.5. Kinetik Hesaplamalar

Kürelerdeki nifedipinin taşıma mekanizmasını açıklamak için, salım profilleri Peppas (1985) eşitliği ile belirlendi ve NF'nin salım verileri,  $0 \leq M_t/M_\infty \leq 0,60$  için zamanın bir fonksiyonu olarak Eşitlik 4 ile hesaplandı.

$$\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = kt^n \quad (4)$$

Kürelerin içerisinde bulunan ilaç dağılmış ya da çözünmüş şekilde bulunmaktadır. İlacın difüze olması için çözücü ortamına ihtiyaç vardır. Çözücü kürenin içine girince küre şişer ve şişen küreye hapsolmuş ilacın çözücü ortamına geçmesine izin verir. Birbirine zıt yönde hareket eden ilaç ve çözücü ters yönde hareketlerle difüzenir ve böylece ilaç salımı gerçekleşir. Fick Yasasına göre belirlenen salım sistemi 3 şekilde gerçekleşir. n değerine göre salım mekanizması belirlenir. n değeri 0,43 ile 0,85 arasında ise hem difüzyon kontrollü hem de şişme kontrollü ilaç salımı gerçekleştiğini gösterir. n değeri 0,85'in üzerinde ise, jel şişmesi sırasında polimer gevşemesi ile ilgili Durum-II taşınımını, n değeri 0,43'ün altında ise, polimerden ilaç salımının Fick difüzyonu şeklinde meydana geldiğini göstermektedir (Şanlı&Işıklan, 2006). Sonuçlar Tablo 3'te sunulmuştur. Sonuçlar incelendiğinde kürelerden pH 1,2

tamponunda NF salımının Fick Tipi gerçekleştiği ve pH 7,4 tamponunda NF salımının Fick difüzyonuna uymayan şekilde gerçekleştiği görülmektedir.

**Tablo 3.** Kürelerin Salım Kinetiği

Kod	pH	$k \times 10^3$ (dak <sup>-n</sup> )	n	r	Difüzyon Mekanizması
NaAlg@NF	1,2	1,83	0,4200	0,9942	Fick Tipi
$\kappa$ -KRG@NF	1,2	23,56	0,2803	0,9956	Fick Tipi
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>1</sub> @NF	1,2	15,78	0,3073	0,9793	Fick Tipi
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>2</sub> @NF	1,2	7,15	0,3779	0,9938	Fick Tipi
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>3</sub> @NF	1,2	2,31	0,4207	0,9985	Fick Tipi
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>4</sub> @NF	1,2	0,98	0,4295	0,9973	Fick Tipi
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>5</sub> @NF	1,2	2,46	0,4211	0,9913	Fick Tipi
NaAlg@NF	7,4	0,98	0,7028	0,9668	Fick Yasasına Uymayan
$\kappa$ -KRG@NF	7,4	28,17	0,3557	0,9894	Fick Tipi
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>1</sub> @NF	7,4	8,82	0,4626	0,9875	Fick Yasasına Uymayan
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>2</sub> @NF	7,4	3,67	0,5426	0,9947	Fick Yasasına Uymayan
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>3</sub> @NF	7,4	1,56	0,6167	0,9909	Fick Yasasına Uymayan
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>4</sub> @NF	7,4	3,13	0,5284	0,9933	Fick Yasasına Uymayan
NaAlg/ $\kappa$ -KRG <sub>5</sub> @NF	7,4	2,55	0,5262	0,9992	Fick Yasasına Uymayan

## Referanslar

- Bulut, E. (2021). Zn<sup>2+</sup> İyonları ile Çapraz Bağlı Sodyum Karboksimetil Selüloz Kürelerden Flurbiprofenin Kontrollü Salımı. Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 21(3), 538-548. doi.org/10.35414/akufemubid.888787
- Cankat, K., Yağız, H., & Zihni, M. (2006). Niedipin Tedavisine Bağlı Ortaya Çıkan Diş Eti Büyümesi (Olgu Sunumu). Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 1, 59-62.
- Conde-Agudelo, A., Romero, R., & Kusanovic, J. P. (2011). Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 204(2), 134. doi.org/10.1016/j.ajog.2010.11.038
- Fami, M. J., Ho, N. T., & Mason, C. M. (1998). Another report of adverse reactions to immediate-release nifedipine. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 18(5), 1133-1135. doi.org/10.1002/j.1875-9114.1998.tb03945.x
- Friedrich, H., Nada, A., & Bodmeier, R. (2005). Solid state and dissolution rate characterization of co-ground mixtures of nifedipine and hydrophilic carriers. Drug Development and Industrial Pharmacy, 31(8), 719-728. doi.org/10.1080/03639040500216097
- Geyik, G. (2020).  $\kappa$ -karagenan kopolimerlerin sentezlenmesi ve taşıyıcı sistemlerinin geliştirilmesi. Doktora Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
- Geyik, G., & Işıklan, N. (2020a). pH/temperature-responsive poly (dimethylaminoethyl methacrylate) grafted  $\kappa$ -carrageenan copolymer: Synthesis and physicochemical properties. Journal of Applied Polymer Science, 137(48), 49596. doi.org/10.1002/app.49596
- Geyik, G., & Işıklan, N. (2020b). Synthesis, characterization and swelling performance of a temperature/pH-sensitive  $\kappa$ -carrageenan graft copolymer. International Journal of Biological Macromolecules, 152, 359-370. doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.129
- Geyik, G., & Işıklan, N. (2023). Chemical modification of  $\kappa$ -carrageenan with poly (2-hydroxypropylmethacrylamide) through microwave induced graft copolymerization: Characterization and swelling features. International Journal of Biological Macromolecules, 235, 123888. doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123888
- Haghighimaneh, S., & Farahnaky, A. (2011). Ice cream powder production and investigation of its rheological and organoleptic properties. International Journal of Food Engineering, 7(4), 1-10. doi.org/10.2202/1556-3758.2200

- Hu, X., Wei, W., Qi, X., Yu, H., Feng, L., Li, J., & Dong, W. (2015). Preparation and characterization of a novel pH-sensitive Salecan-g-poly (acrylic acid) hydrogel for controlled release of doxorubicin. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(13), 2685-2697. doi.org/10.1039/C5TB00264H
- İlgin, Ö. T. (2008). Karagenan Jellerinde Termal Ve Hacimsel Faz Geçişleri. Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- İlter, I., Akyıl, S., Koç, M., & Kaymak-Ertekin, F. (2016). Alglerden elde edilen stabilize edici maddeler. *Akademik Gıda*, 14(3), 315-321.
- İnal, M., Yiğitoğlu, M., & Işıklan, N. (2008). Controlled release of indomethacin from crosslinked alginate beads. *e-Polymers*, 8(1), 017. doi.org/10.1515/epoly.2008.8.1.177
- Işıklan, N., Inal, M., Kurşun, F., & Ercan, G. (2011). pH responsive itaconic acid grafted alginate microspheres for the controlled release of nifedipine. *Carbohydrate Polymers*, 84(3), 933-943. doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.12.054
- Işıklan, N., & Erol, Ü. H. (2020). Design and evaluation of temperature-responsive chitosan/hydroxypropyl cellulose blend nanospheres for sustainable flurbiprofen release. *International Journal of Biological Macromolecules*, 159, 751-762. doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.071
- Işıklan, N., & Küçükbalcı, G. (2012). Microwave-induced synthesis of alginate-graft-poly (N-isopropylacrylamide) and drug release properties of dual pH-and temperature-responsive beads. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 82(2), 316-331. doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.07.015
- Işıklan, N., & Küçükbalcı, G. (2016). Synthesis and characterization of pH-and temperature-sensitive materials based on alginate and poly (N-isopropylacrylamide/acrylic acid) for drug delivery. *Polymer Bulletin*, 73, 1321-1342. doi.org/10.1007/s00289-015-1550-x
- Kulkarni, A. R., Soppimath, K. S., Aminabhavi, T. M., Dave, A. M., & Mehta, M. H. (2000). Glutaraldehyde crosslinked sodium alginate beads containing liquid pesticide for soil application. *Journal of Controlled Release*, 63(1-2), 97-105. doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00176-5
- Lee, W. F., & Yuan, W. Y. (2000). Thermoreversible hydrogels X: Synthesis and swelling behavior of the (N-isopropylacrylamide-co-sodium 2-acrylamido-2-methylpropyl sulfonate) copolymeric hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 77(8), 1760-1768. doi.org/10.1002/1097-4628(20000822)77:8<3C1760::AID-APP13%3E3.0.CO;2-J
- Li, H., Yan, G., Wu, S., Wang, Z., & Lam, K. (2004). Numerical simulation of controlled nifedipine release from chitosan microgels. *Journal of Applied Polymer Science*, 93(4), 1928-1937. doi.org/10.1002/app.20652
- Liew, J. W. Y., Loh, K. S., Ahmad, A., Lim, K. L., & Wan Daud, W. R. (2017). Synthesis and characterization of modified κ-carrageenan for enhanced proton conductivity as polymer electrolyte membrane. *Plos One*, 12(9), e0185313.
- Mallick, S., Gupta, B. K., & Ghosal, S. K. (2000). Assessment of bioavailability of experimental controlled release microcapsules of nifedipine. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 57(3), 175-180.
- Mansoor, A. F., & von Hagen Keefer, L. (2002). The dangers of immediate-release nifedipine for hypertensive crises. *P&T CRE Credit*, 27(7), 362-365.
- Özakar, E., Yapar, E. A., & Çetin, M. (2014). Nifedipin-Yüklü Partiküler İlaç Taşıyıcı Sistemlere Genel Bir Bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (2), 73-95.
- Pourjavadi, A., Barzegar, S., & Zeidabadi, F. (2007). Synthesis and properties of biodegradable hydrogels of κ-carrageenan grafted acrylic acid-co-2-acrylamido-2-methylpropanesulfonic acid as candidates for drug delivery systems. *Reactive and Functional Polymers*, 67(7), 644-654. doi.org/10.1016/j.reactfuncpolym.2007.04.007
- Ramesh Babu, V., Krishna Rao, K., Sairam, M., Naidu, B. V. K., Hosamani, K. M., & Aminabhavi, T. M. (2006). pH sensitive interpenetrating network microgels of sodium alginate-acrylic acid for the controlled release of ibuprofen. *Journal of Applied Polymer Science*, 99(5), 2671-2678. doi.org/10.1002/app.22760

- Safi, S., Morshed, M., Hosseini Ravandi, S., & Ghiaci, M., (2007). Study of electrospinning of sodium alginate, blended solutions of sodium alginate/poly (vinyl alcohol) and sodium alginate/poly (ethylene oxide). *Journal of Applied Polymer Science*, 104(5), 3245-3255. doi.org/10.1002/app.25696
- Sedayu, B. B., Cran, M. J., & Bigger, S. W. (2019). A review of property enhancement techniques for carrageenan-based films and coatings. *Carbohydrate Polymers*, 216, 287-302. doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.04.021
- Song, Y., Liu, L., Shen, H., You, J., & Luo, Y. (2011). Effect of sodium alginate-based edible coating containing different anti-oxidants on quality and shelf life of refrigerated bream (*Megalobrama amblycephala*). *Food Control*, 22(3-4), 608-615. doi.org/10.1016/j.foodcont.2010.10.012
- Soppimath, K. S., Aminabhavi, T. M., Agnihotri, S. A., Mallikarjuna, N. N., & Kulkarni, P. V. (2006). Effect of coexcipients on drug release and floating property of nifedipine hollow microspheres: A novel gastro retentive drug delivery system. *Journal of Applied Polymer Science*, 100(1), 486-494. doi.org/10.1002/app.23192
- Soppimath, K. S., Kulkarni, A. R., & Aminabhavi, T. M. (2001). Chemically modified polyacrylamide-g-guar gum-based crosslinked anionic microgels as pH-sensitive drug delivery systems: preparation and characterization. *Journal of Controlled Release*, 75(3), 331-345. doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00404-7
- Stanley, N. (1987). Production, properties and uses of carrageenan. Production and utilization of products from commercial seaweeds. *FAO Fisheries Technical Paper*, 288, 116-146.
- Suganya, T., Varman, M., Masjuki, H., & Renganathan, S. (2016). Macroalgae and microalgae as a potential source for commercial applications along with biofuels production: a biorefinery approach. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 55, 909-941. doi.org/10.1016/j.rser.2015.11.026
- Şahin, M. O., & Şanlı, O. (2022). Biyouyumlu Polimerik Kürelerden 5-Fluorourasilin Kontrollü Salımı. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 22(2), 366-376.
- Şanlı, O., & Işıklan, N. (2006). Controlled release formulations of carbaryl based on copper alginate, barium alginate, and alginic acid beads. *Journal of applied polymer science*, 102(5), 4245-4253. doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.02.155
- Uhrich, K. E., Cannizzaro, S. M., Langer, R. S., & Shakesheff, K. M. (1999). Polymeric systems for controlled drug release. *Chemical Reviews*, 99(11), 3181-3198.