

Kontrollü İlaç Salım Hidrojel Sistemleri ve Uygulama Çalışmaları

Şerife Betül Baker

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Kimya Anabilim Dalı

Ağustos 2012

Hydrogels As Controlled Drug Release Systems and Application Studies

Şerife Betül Baker

**MASTER OF SCIENCE THESIS**

Department of Chemistry

August 2012

Kontrollü İlaç Salım Hidrojel Sistemleri ve Uygulama Çalışmaları

Şerife Betül BAKER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca  
Kimya Anabilim Dalı  
Fizikokimya Bilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Prof. Dr. Vural BÜTÜN

Ağustos 2012

## ONAY

Kimya Anabilim Dalı Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Şerife Betül Baker'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "Kontrollü İlaç Salım Hidrojel Sistemleri ve Uygulama Çalışmaları" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

**Danışman** : Prof. Dr. Vural BÜTÜN

**İkinci Danışman** :

**Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:**

**Üye** : Prof. Dr. Vural BÜTÜN

**Üye** : Doç. Dr. Lütfi GENÇ

**Üye** : Doç. Dr. Gülay BAYRAMOĞLU

**Üye** : Doç. Dr. Necmettin CANER

**Üye** : Doç. Dr. Selma Y. UYSAL

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Nimetullah BURNAK

Enstitü Müdürü

## ÖZET

Bu çalışma kapsamında, akrilat ve metakrilat bazlı hidrojenlerin sentezi, karakterizasyonu, kontrollü ilaç salım sistemleri ve nanopartikül sentezinde konak olarak kullanımları ele alınmıştır.

Çalışmanın ilk bölümünde farklı bileşimlerde akrilat ve metakrilat bazlı hidrojenlerin sentezleri, akrilik asit, 2-(dimetilamino) etil metakrilat monomerleri, amonyum persülfat kimyasal başlatıcısı ve farklı oranda metilenbis(akrilamid) çapraz bağlayıcısı kullanılarak serbest radikal polimerizasyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Üretilen hidrojenlerin sulu ortamda şişme davranışları farklı pH ortamlarında incelenmiştir. Tüm hidrojenlerin % şişme değerlerinin zamanla arttığı gözlenmiş, asidik ortamda %0,1 çapraz bağlayıcı içeren P(DMA/AA) hidrojenlerin şişme değerinin diğer hidrojenlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde EtOH/H<sub>2</sub>O karışımında sentezlenen hidrojele EtOH/H<sub>2</sub>O karışımında oda sıcaklığında ilaç etken madde, meloksikam, yüklemesi yapılmıştır. İlaç yüklü hidrojel ile salım çalışmaları fosfat tampon çözeltisinde (pH 7,4) 37 °C'de gerçekleştirilmiş ve kontrollü salım profili elde edilmiştir.

Son bölümde en iyi şişme oranına sahip %0,1 çapraz bağlayıcı içeren P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel bünyesinde, gümüş (Ag), platin (Pt), altın (Au) nanopartiküllerin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bazik pH değerlerinde (pH 8 civarı) akrilik asit anyonik özellik göstermektedir. Bu sayede bazik çözeltide bulunan hidrojele Ag kaynağı olarak AgNO<sub>3</sub> ilave edilerek akrilik asitin COO<sup>-</sup> grupları ile Ag<sup>+</sup> iyonları arasında kompleksleşme sağlanmış, ortama ilave edilen NaBH<sub>4</sub> indirgeyicisi ile Ag nanopartikülleri sentezlenmiştir. Benzer şekilde P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel yapısında bulunan DMA bloğunun asidik pH değerlerinde (pH 5 civarı) katyonik özellik göstermesinden faydalanarak yapıya Pt ve Au gibi metallerin yüklenmesi sağlanmış ve istenilen ebatlarda (5-30 nm) hidrojel bünyesinde nanopartikül sentez çalışmaları başarı ile gerçekleştirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hidrojel, DMA/AA hidrojel, nanopartikül, kontrollü ilaç salımı, meloksikam

## SUMMARY

In this study, hydrogels based on (meth)acrylates were synthesized and their characterization studies were carried out by using various techniques. Additionally, their usage have been examined as controlled drug releasing systems and as host for the synthesis of nanoparticles.

In the first part, novel hydrogels by differing comonomer compositions and degree of cross-linking were synthesized via using free radical polymerization, by using ammonium persulfate as initiator, methylenebis(acrylamide) as cross-linker. After that, the time dependent swelling behaviour of selected hydrogels were investigated at different solution pHs. It was observed that all hydrogels swelled very well, but, the P(DMAA/AA) hydrogel having 0,1% MBA cross-linker showed a higher swelling behaviour than the others in acidic media.

In the second part, meloxicam drug-active substance were loaded into the hydrogel that synthesized in EtOH/H<sub>2</sub>O mixture at room temperature. Release study from drug loaded hydrogel was carried out in phosphate buffer solution (pH 7,4) at 37 °C and a controlled release profile was obtained.

In the final part, we have successfully synthesized metal nanoparticles (nano-Ag, -Au, -Pt) in the %0,1 cross-linked P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hydrogel having the best swelling degree. Acrylic acid residues of hydrogel had anionic character in basic pH values (around pH 8), Thus, by addition of AgNO<sub>3</sub> as a source of Ag<sup>+</sup> into basic aqueous media containing the hydrogel, complexation between Ag<sup>+</sup> cation and COO<sup>-</sup> was carried out. Finally, after addition of NaBH<sub>4</sub> reducing agent, silver nanoparticles were obtained in hydrogel system. Similarly, Pt and Au nanoparticles were also obtained in P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hydrojel system under acidic conditions in which PDMA had cationic character and give great complexation with aurat or platinate anions.

**Keywords:** Hydrogel, P(DMA/AA) hydrogel, nanoparticles, controlled drug release, meloxicam

## TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, bilimi sevdiiren, tüm tez çalışmalarım boyunca moral veren, motive eden değerli hocam, danışmanım sayın Prof. Dr. Vural BÜTÜN'e, tezimin yürütülmesindeki desteklerinden ve katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kontrollü ilaç salım sistemleri konusundaki değerli katkılarından ve desteğinden dolayı sayın Doç. Dr. Lütfi GENÇ'e,

Her zaman yanımda olan, beni cesaretlendiren ve her konuda maddi, manevi desteklerini esirgemeyen babam Hasan BAKER ve annem Fatma BAKER'e,

Beni her zaman ve her koşulda özveriyle, güvenle destekleyen, dostluğu, içten sevgisi ve fedakarlığıyla yanımda olan, gücümü kaybettiğim anlarda destek olan, tezimin gerçekleştirilmesinde benimle birlikte tüm sıkıntılara katlanarak büyük sabır gösteren, hayatımda çok önemli bir yere sahip ev arkadaşım, iş arkadaşım, dostum, yoldaşım Damla ÜLKER'e,

Kilometrelerce uzaktan, Hamburg'tan, tezime katkıda bulunan değerli dostum Mete ÖZKURT'a,

Tezime katkısı olamasa da dostluğu, arkadaşlığı, yakın ilgisi için Muhittin Ozan KARAMAN'a

Niçin teşekkür ettiğimi bilmesemde Miroslav İvov FİLİPOV'a,

Bir de hayatımda olduğu için Hasan SEZGİN'e

Ve tez çalışmalarım boyunca büyük küçük katkısı olan tek tek ismini sayamayacağım tüm dostlarıma, polimer grup üyelerine,

sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>ÖZET</b> .....	v
<b>SUMMARY</b> .....	vi
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	vii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	xi
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	xv
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	xvi
<b>1. GİRİŞ VE ARAŞTIRMANIN AMACI</b> .....	1
<b>2. TEMEL BİLGİLER</b> .....	5
2.1. Hidrojeller .....	5
2.1.1. Hidrojellerde suyun konumu.....	7
2.1.2. Hidrojellerde temel etkileşimler .....	8
2.1.2.1. Van der Waals etkileşimi .....	8
2.1.2.2. Hidrojen bağları.....	9
2.1.2.3. Hidrofobik etkileşimler.....	9
2.1.2.4. İyonik etkileşimler .....	10
2.1.3. Hidrojellerin sınıflandırılması .....	10
2.1.4. Hidrojellerin şişme davranışı .....	12
2.1.4.1. Hidrojellerde şişme derecesinin ölçümü.....	13
2.1.4.2. Şişme derecesini etkileyen faktörler.....	13
2.1.5. Çevresel faktörlere duyarlı hidrojeller.....	14
2.1.5.1. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller .....	15
2.1.5.2. pH-duyarlı hidrojeller .....	16
2.1.5.3. Hem sıcaklık-, hem pH-duyarlı hidrojeller .....	17



**İÇİNDEKİLER (devam)****Sayfa**

2.1.5.4. Manyetik alana duyarlı hidrojeller.....	18
2.1.5.5. Elektrik alana duyarlı hidrojeller.....	18
2.1.5.6. Çözücüye duyarlı hidrojeller.....	19
2.1.6. Hidrojellerin avantajları.....	19
2.1.7. Hidrojellerin kullanım alanları.....	20
2.2. Kontrollü ilaç salım sistemleri .....	21
2.2.1. Hidrojellere etken madde yüklenmesi .....	24
2.2.2. Kontrollü salım sistemlerinin sınıflandırılması.....	25
2.2.3 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin avantajları .....	27
2.2.4. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin dezavantajları.....	27
2.3. Nanometal partikül sentezi .....	28
2.4. İlgili çalışmalara örnekler.....	29
<b>3. DENEYSEL YÖNTEMLER.....</b>	<b>35</b>
3.1. Hidrojel sentez ve karakterizasyonu.....	35
3.1.1. Yöntem .....	35
3.1.2. Kimyasal maddeler .....	38
3.1.3. Hidrojel sentezi.....	39
3.1.3.1. PDMA hidrojel sentezi.....	40
3.1.3.2. PAA hidrojel sentezi .....	40
3.1.3.3. P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) hidrojel sentezi .....	41
3.1.3.4. EtOH/H <sub>2</sub> O karışımında P(DMA/AA) hidrojel sentezi .....	41
3.1.4. Karakterizasyon yöntemleri.....	42
3.1.4.1. Taramalı ve geçirimli elektron mikroskobu (TEM).....	42
3.1.4.2. UV-görünür bölge spektroskopisi.....	43
3.1.4.3. Hidrojellerin farklı ortamlarda şişme değerlerinin belirlenmesi .....	43
3.2. Kontrollü ilaç salım çalışmaları ve karakterizasyonu .....	43
3.2.1. Model ilaç meloksikam.....	44
3.2.1.1 MLX titrasyonu.....	45

## **İÇİNDEKİLER (devam)**

## **Sayfa**

3.2.2. İlaç Yükleme Çalışması.....	46
3.2.2.1. Yöntem .....	46
3.2.2.2. UV spektrofotometrik yöntemle etken madde kalibrasyon doğruları.....	48
3.2.3. Kontrollü salım çalışmaları.....	49
3.3. Hidrojel bünyesinde nanometal sentezi ve karakterizasyonu.....	49
3.3.1. Ag nanopartikül sentez yöntemi.....	53
3.3.2. Au ve Pt nanopartikül sentez yöntemi.....	54
3.3.3. Au/Ag ve Pt/Ag nanopartikül sentez yöntemi .....	55
3.3.4. Tem analizi .....	55
<b>4. DENEYSEL BULGULAR VE YORUM.....</b>	<b>56</b>
4.1. Hidrojel karakterizasyonu .....	56
4.1.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin farklı ortamlarda ve farklı pH'larda zamanla değişiminin incelenmesi .....	57
4.1.1.1. PDMA hidrojel sentezi.....	57
4.1.1.2. PAA hidrojel sentezi .....	58
4.1.1.3. P(DMA/AA) hidrojel sentezi .....	60
4.1.1.4. EtOH/H <sub>2</sub> O karışımında sentezlenen P(DMA/AA) hidrojel.....	62
4.2. Kontrollü ilaç salım çalışmaları.....	64
4.2.1. İlaç yükleme .....	64
4.2.2. Kontrollü salım çalışmaları.....	67
4.3. Hidrojellerde nanopartikül sentezi .....	70
4.3.1. P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) hidrojel bünyesinde Ag nanopartiküllerin sentezi .....	70
4.3.2. P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) hidrojel bünyesinde Au nanopartiküllerin sentezi .....	71
4.3.3. P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) Hidrojel bünyesinde Pt nanopartiküllerin sentezi .....	72
4.3.4. P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) hidrojel bünyesinde Ag/Pt nanopartikül sentezi .....	72
4.3.5. P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) hidrojel bünyesinde Ag/Au nanopartikül TEM analizi....	73
<b>5. SONUÇLAR.....</b>	<b>75</b>
<b>6. KAYNAKLAR DİZİNİ .....</b>	<b>77</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 1. Polimer bilim ve teknolojisinin ortak alanları .....	1
Şekil 2.1. a) Jelin kuru ve şişmiş hali; b) jel şişmesinin şematik gösterimi .....	5
Şekil 2.2. Hidrojelin şematik gösterimi .....	7
Şekil 2.3. Hidrojeldeki temel etkileşimler .....	8
Şekil 2.4. Interpenetrating network hidrojel tipleri .....	11
Şekil 2.5. Uyarıya duyarlı hidrojellerin şematik gösterimi .....	14
Şekil 2.6. PNIPAM jelinin sıcaklık artışıyla büzülmesi .....	15
Şekil 2.7. pH-duyarlı jellerin şematik gösterimi.....	16
Şekil 2.8. İlaç-plazma konsantrasyonunun zamanla değişimi; a) standart dozaj şekli; b) kontrollü salım yapan dozaj şekli .....	22
Şekil 2.9. Çeşitli ilaç salım biçimlerinin etken madde kan düzeyi-zaman eğri türleri .	23
Şekil 3.1. Hidrojel eldesinin şematik gösterimi .....	36
Şekil 3.2. Hidrojel oluşum mekanizması .....	36
Şekil 3.3. MBA varlığında çapraz bağlanan zincirler .....	37
Şekil 3.4. P(DMA/AA) hidrojelin pH-duyarlılığı.....	44
Şekil 3.5. Meloksikam'ın molekül formülü .....	44
Şekil 3.6. Meloksikam titrasyonu .....	45

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

### Sayfa

<b>Şekil 3.7.</b> MLX yükleme şematik gösterimi .....	47
<b>Şekil 3.8.</b> a) İlaç yüklenen jel (BB13); b) ilaç yüklü jel (BB13) .....	47
<b>Şekil 3.9.</b> a) İlaç yükleme yapılmadan önce; b) ilaç yükleme yapıldıktan sonra kuru jel .....	48
<b>Şekil 3.10.</b> MLX'ın EtOH/H <sub>2</sub> O ortamında kalibrasyonu .....	48
<b>Şekil 3.11.</b> a) PtCl <sub>6</sub> <sup>=</sup> - <sup>+</sup> NR <sub>4</sub> kompleksleşmesi ve Pt nanopartikül-hidrojel hibrit sistem şematik gösterimi, b) AuCl <sub>4</sub> <sup>-</sup> - <sup>+</sup> NR <sub>4</sub> kompleksleşmesi ve Au nanopartikül -hidrojel hibrit sistem şematik gösterimi, c) Ag <sup>+</sup> -COO <sup>-</sup> kompleksleşmesi ve Ag nanopartikül-hidrojel hibrit sistem şematik gösterimi.....	51
<b>Şekil 3.12.</b> a) Au nanopartikül içeren hidrojel ile Ag <sup>+</sup> kompleksleşmesi (sol) ve nanoAg ve nanoAu içeren hibrit sistem şeması, b) Pt nanopartikül içeren hidrojel ile Ag <sup>+</sup> kompleksleşmesi (sol) ve nanoAg ve nanoPt içeren hibrit sistem şeması.....	52
<b>Şekil 3.13.</b> a) AgNO <sub>3</sub> çözeltisinde bekletildikten sonra (Ag <sup>+</sup> jel kompleksi); b) NaBH <sub>4</sub> ile indirgendikten sonra (Ag metal nanopartikül) .....	53
<b>Şekil 3.14.</b> a) H <sub>2</sub> AuCl <sub>4</sub> çözeltisinde bekletildikten sonra (AuCl <sub>4</sub> <sup>-</sup> jel kompleksi); b) NaBH <sub>4</sub> ile indirgendikten sonra (Au metal nanopartikül) .....	54
<b>Şekil 3.15.</b> a) K <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub> çözeltisinde bekletildikten sonra (PtCl <sub>6</sub> <sup>=</sup> jel kompleksi); b) NaBH <sub>4</sub> ile indirgendikten sonra (Pt metal nanopartikül-hidrojel) .....	55

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

### Sayfa

<b>Şekil 4.1.</b> %5 MBA içeren PDMA hidrojel (BB1) .....	57
<b>Şekil 4.2.</b> %5 MBA içeren PDMA hidrojelinin (BB1) pH şişme davranışı.....	58
<b>Şekil 4.3.</b> PAA hidrojelleri a) %0,1 MBA içeren hidrojel (BB8); b) %0,5 MBA içeren hidrojel (BB7); c)%1 MBA içeren hidrojel (BB6) .....	59
<b>Şekil 4.4.</b> %0,1 MBA içeren PAA hidrojele (BB8) ait farklı pH'larda şişme davranışı.....	59
<b>Şekil 4.5.</b> P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) hidrojelleri a) % 1MBA, b) %0,5MBA, c) %0,1 MBA ...	60
<b>Şekil 4.6.</b> %0,1 MBA içeren P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) hidrojele (BB11) ait şişme grafiği .....	61
<b>Şekil 4.7.</b> P(DMA <sub>0,3</sub> /AA <sub>0,7</sub> ) hidrojel (BB13) .....	62
<b>Şekil 4.8.</b> P(DMA <sub>0,3</sub> /AA <sub>0,7</sub> ) hidrojele (BB13) ait şişme grafiği .....	63
<b>Şekil 4.9.</b> P(DMA/AA) hidrojinin (BB13) a) ilaç yüklenmeden önce; b) ilaç yüklenmesinden sonraki şematik gösterimi; c) ilaç yüklenmesinden önceki jel görüntüsü; d) ilaç yüklenmesinden sonraki jel görüntüsü .....	64
<b>Şekil 4.10.</b> EtOH/H <sub>2</sub> O ortamında içerisinde P(DMA <sub>0,3</sub> /AA <sub>0,7</sub> ) jeli (BB13) bulunduran yükleme çözeltisinin zamanla absorbans değişimi .....	65
<b>Şekil 4.11.</b> Jeldeki MLX miktarının zamanla değişimi.....	67

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

### Sayfa

<b>Şekil 4.12.</b> P(DMA <sub>0,3</sub> /AA <sub>0,7</sub> ) 1,1435 g kuru jelin EtOH/H <sub>2</sub> O’da şişmesi ve pH 7,4 fosfat tampon çözeltisinde 1,344 mg yüklenmesi sonraki MLX salımı.....	69
<b>Şekil 4.13.</b> a) Salım öncesi ilaç yüklü jel; b) salım sonrası jel.....	69
<b>Şekil 4.14.</b> P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) jel bünyesinde üretilen nanoAg TEM görüntüsü.....	71
<b>Şekil 4.15.</b> P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) jel bünyesinde üretilen nanoAu TEM görüntüsü .....	71
<b>Şekil 4.16.</b> P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) jel bünyesinde üretilen nanoPt TEM görüntüsü.....	72
<b>Şekil 4.17.a)</b> P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) hidrojel bünyesinde sentezlenen Pt nanopartikül; b)P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) hidrojel bünyesinde sentezlenen Pt/Ag nanopartiküllerin TEM görüntüleri .....	73
<b>Şekil 4.18.a)</b> P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) hidrojel bünyesinde sentezlenen Ag nanopartikül; b)P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) hidrojel bünyesinde sentezlenen Ag/Au nanopartiküllerinn TEM görüntüleri .....	74

## ÇİZELGELERLER DİZİNİ

### Sayfa

<b>Çizelge 2.1.</b> Yaygın olarak hidrojel sentezinde kullanılan monomerler .....	6
<b>Çizelge 2.2.</b> pH-duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında en çok kullanılan monomerler .....	17
<b>Çizelge 3.1.</b> Kullanılan monomerlerin kimyasal özellikleri .....	38
<b>Çizelge 3.2.</b> PDMA hidrojel sentez reçeteleri .....	40
<b>Çizelge 3.3.</b> PAA hidrojel bileşenleri .....	41
<b>Çizelge 3.4.</b> P(DMA/AA) hidrojel bileşenleri ..	41
<b>Çizelge 3.5.</b> P(DMA/AA) hidrojel bileşenleri .....	42
<b>Çizelge 4.1.</b> Sentezlenen jellerin fiziksel özellikleri .....	56
<b>Çizelge 4.2.</b> Yüklenmeden önce ve sonra yükleme ve kör çözelti ile ilgili hesaplanan değerler .....	65
<b>Çizelge 4.3.</b> Salınan MLX miktarları ve %ilaç salım değerleri .....	68

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b><u>Simgeler</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
%Ş	Yüzde şişme değeri
AA	Akrilik asit
AAm	Akrilamid
APS	Amonyum persülfat
CLT	Klorotiazid
DEAm	2-(dietylakrilamid)
DMA	2-(dimetil amino)etil metakrilat
DMAAm	2-(dimetilakrilamid)
EG	Etilen glikol
EGDMA	Etilen glikol dimetakrilat
EtOH	Etil alkol
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Magnetit
FOSA	2-(N-etilperflorooktansülfonamid)etil akrilat
FTIR	Forier dönüşümlü enfraruj spektrofotometresi
HDEEMA	Hidroksidietoksietil metakrilat
HEEMA	Hidroksietoksietil metakrilat
HEMA	Hidroksietil metakrilat
HPMA	N-(2-hidroksipropil) metakrilamid
IA	İtakonik asit
IPN	İçiçe geçmiş ağ yapı
LCST	Düşük kritik çözünme sıcaklığı
M <sub>A</sub>	Molekül kütlesi
MAA	Metakrilik asit
MBA	N,N'-metilenbis(akrilamid)
MDEEMA	Metoksidietoksietil metakrilat
MEEMA	Metoksietoksietil metakrilat
MEMA	Metoksietil metakrilat

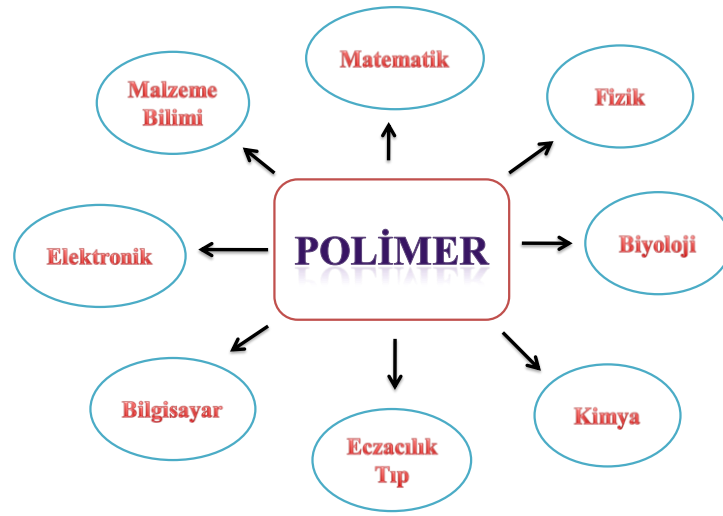


## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<b><u>Simgeler</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
MeOH	Metil alkol
MLX	Meloksikam
NIPAM	N-izopropilakrilamid
NVP	N-vinil-2-pirolidon
P(CS/DMAAm)	Poli[kitosan/2-(dimetilakrilamid)]
P(DEAm/DMAAm)	2-(dietilakrilamid)/2-(dimetilakrilamid)
P(DMA/AA)	Poli[2-(dimetil amino)etil metakrilat/akrilik asit]
P(DMAAm/FOSA)	2-dimetilakrilamid/2-(N-etilperflorooktan sülfonamid) etil akrilat
P(DMAAm-g-PVA)	Poli(N,N-dimetilakrilamid)-g-poli(vinilalkol)
P(NIPAM/BMA/DEA)	Poli(N-izopropilakrilamid/bütülmetakrilat/2- (dietilaminoetil) metakrilat
P(NIPAM/AA/HEMA)	Poli[(N-izopropilakrilamid)/(akrilikasit)/(2- hidroksietil metakrilat)]
P(NIPAM/AA)	Poli(N-izopropilakrilamid/akrilik asit)
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
PEGA	Poli(etilenglikol akrilat)
PEGDA	Poli(etilenglikoldiakrilat)
PEGDMA	Poli(etilenglikoldimetakrilat)
PEGMA	Poli(etilenglikolmetakrilat)
PHEMA	Poli(2-hidroksietil metakrilat)
PNIPAM	Poli(N-izopropilakrilamid)
PVP/PNIPAM	Poli(N-izopropilakrilamid)/poli(vinilpirolidon)
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
TEM	Geçirimli elektron mikroskobu
VAc	Vinil asetat
VPTT	Hacim faz geçiş sıcaklığı

## 1. GİRİŞ VE ARAŞTIRMANIN AMACI

Son dönemde Polimer Bilim ve Teknolojisi, çoğu bilim dalının (fizik, kimya, biyoloji, tıp, mühendislik) ortak çalışma alanı olarak, tüm dünyada kabul görmüş, birçok araştırmaya konu olmuş bir araştırma alanıdır.



Şekil 1. Polimer bilim ve teknolojisinin ortak alanları

Polimerler basitçe, tekrarlanan birimlerin kimyasal bağlarla birbirine bağlanmasıyla oluşan büyük makromoleküller olarak tanımlanabilir. Polimer molekülü içinde tekrarlanan bu küçük, basit kimyasal birime tekrarlanan birim anlamına gelen *mer*, polimeri elde etmek için başlangıçta kullanılan küçük moleküllü organik maddelere de *monomer* adı verilmektedir. Polimerler insanların el ele tutuşmasıyla oluşan zincire benzetilebilirler. Monomerler, bir araya gelerek lineer, dallanmış, ağ yapılı polimerleri oluşabilir.

Günlük hayatta kullandığımız pek çok malzeme polimerik yapılardan oluşmaktadır. Plastik, kauçuk, sentetik lif, boyalar, yapıştırıcılar bunlara örnek olarak verilebilir. Doğada canlıların yaşam sürecinde önemli rol oynayan pek çok organik

polimer olduğu gibi, pek çok inorganik polimer de bulunur. Ayrıca laboratuvarlarda çeşitli yöntemler kullanılarak çok sayıda yapay polimer üretilmektedir. Laboratuvarlarda üretilen bu yapay polimerler günümüzde birçok sanayi ürününün üretiminde kullanılmaktadır. Ayrıca polimerler nanoteknoloji alanında da yapıtaşı olarak ilk akla gelen alt yapı malzemeleridir. Özellikle son yıllarda nanometallerin sentezinde, nanometal ebatlarının kontrollü olarak ayarlanılmasında ve üretilen nanometal partiküllerin stabilizasyonunda polimerler yoğun şekilde kullanılmaktadırlar.

İlk ticari polimer (1907) selüloid termoplastiğidir. 1900'lü yılların ilk yarısında naylon, teflon, polistiren, polietilen gibi polimerler keşfedilmiştir. 1950'lerde polipropilen, 1957'de polikarbonatlar ve 1960-70'lerde ise metal yerini alabilen iletken polimerler bilim dünyasında ve hayatımızda yerini almıştır. 1980'lerden sonra teknolojinin de gelişmesiyle polimer sektörü için ciddi bir alan açılmıştır.

Önceleri eşya yapımında ya da endüstride çok temel uygulamalarda kullanılan polimerler, bugün uzay teknolojisindeki araştırmalardan, biyotıp alanında yapay organ yapımına, tarımsal alanda gübrelerin denetimli salımlarında kullanımlarından, kontakt lens yapımına kadar değişen çok geniş bir aralık içerisinde kullanılmaktadırlar. Polimer sentezi ve kullanımı her geçen gün daha da artarak gerek üniversitelerde, gerekse endüstride araştırmacıların yoğun ilgileri ile karşı karşıya kalmaktadır. Gelişen polimer bilimi içinde son zamanlarda polimerik jeller; özellikle hidrojeller kullanım alanlarının genişliğinden dolayı öne çıkmaktadır (Küçük, 2002).

Hidrojeller diğer biyomateryallere kıyasla canlı dokulara büyük ölçüde benzerlik göstermeleri, yüksek oranda su içermeleri, çok yumuşak ve elastik materyal oluşları ve organizmada pH, sıcaklık, değişimlerine cevap vererek salımı gerçekleştirebilmeleri ve hedeflendirilebilmeleri gibi özellikleri nedeniyle etken madde taşınmasında etkin ve güvenilir maddeler olarak 21. yüzyılın biyomateryali şeklinde belirtilmektedirler.

Polimer jeller, suda çözünmeyip kendi kuru kütlelerinin en az %20'si kadar su absorplayabilen, çapraz bağlı, üç boyutlu, hidrofilik polimerik yapılardır (Bryne, et al., 2002).

Hidrojeller yapılarında hem hidrofobik (suyu sevmeyen), hem de hidrofilik (suyu seven) grup bulundurabilen, homopolimer veya kopolimerlerden oluşan, ağ yapısı nedeniyle suda çözünmeyen fakat belli bir denge değerine kadar şişebilen, çapraz bağlı, üç boyutlu polimerlerdir. Çapraz bağların varlığı polimer zincirlerinin çözünmeksizin jel halinde şişmesini sağlamaktadır. Fiziksel çapraz bağlı jellerin çevresel değişimlere duyarlı olduğu bilinmektedir (Demirkol, 2006).

Hidrojellerin üç boyutlu yapısı kimyasal bağlar ya da iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir (Duran, et al., 2000).

Hidrojeller biyolojik uyumluluklarının yanı sıra, yapılarında su bulundurmaları, doğal dokulara benzer kauçuğumsu yapıları, düşük yüzey gerilimleri sayesinde yumuşak ve esnek olmaları gibi taşıdıkları birçok fiziksel özellik açısından insan dokusuna benzer yapıda olmaları nedeniyle tıpta ve farmosötik alanda oldukça yoğun şekilde kullanılmaktadırlar (Taşdelen, et al., 2005; Elvira, et al., 2002; Karadağ, et al., 1996). Kontak lens, biyosensörler için membran, yapay kalp, kas ve deri materyalleri, kontrollü ilaç salım sistemleri kullanım alanlarından sadece bazılarıdır (Peppas and Wright, 1998; Roseman and Carderelli, 2001).

Ağ yapı iskeletine çeşitli komonomerlerin katılmasıyla çevresel faktörlere duyarlı hidrojeller hazırlanabilmektedir. Hidrojeller çeşitli çevresel parametlerde meydana gelen büyük değişimlere cevap verirler. Değişen çevresel koşullar ile örgü yapılarında, geçirgenliklerinde veya mekanik dayanıklılıklarında değişimler gözlenebilmektedir. Dış çevrede meydana gelen pH, sıcaklık, iyonik şiddet, çözücü bileşimi, elektrik alan, manyetik alan gibi çevresel değişimlere karşı şişme ya da büzülme tepkisi verebilen hidrojellere akıllı jeller (uyarı-cevap polimerleri, akıllı polimerler) denilmektedir.

Sunulan bu çalışmada serbest radikalik polimerizasyon yöntemi ile değişik oranlarda tersiyer amin metakrilat bazlı zayıf bazik yapıda 2-(dimetil amino)etil metakrilat (DMA) ve zayıf asidik yapıda akrilik asit (AA) içerikli hidrojellerin, P(DMA/AA), farklı çapraz bağlayıcı oranlarında üretilmesi, şişme-büzülme

davranışlarının incelenmesi, seçilen bazı hidrojellerin hem ilaç yüklemeye hem de nanopartikül sentezinde kullanılması hedeflenmiştir.

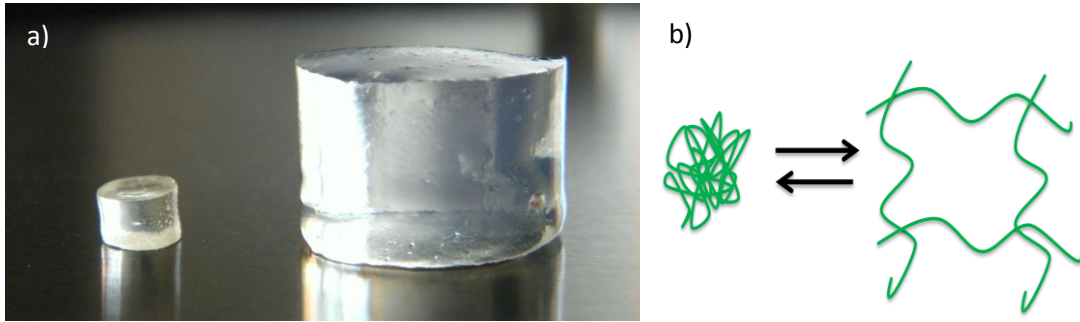
Hidrojellerin ilaç etkinliğini belirlemede, model ilaç olarak meloksikam (MLX) seçilmiştir. Seçilen hidrofobik meloksikam ile farklı ortamlarda ilaç yükleme çalışmaları yapılmıştır. Meloksikamın çözünürlüğünün yüksek olduğu etil alkol-su (EtOH/H<sub>2</sub>O) karışımında yükleme gerçekleştirilmiş ve kontrollü etken madde salımı sağlanmıştır.

P(DMA/AA) hidrojel bünyesinde; gümüş (Ag), platin (Pt), altın (Au) gibi metallerin nanopartikülleri üretilmiştir. Bazı pH değerlerinde (pH 8 civarı) akrilik asit anyonik özellik göstermektedir. Bu sayede bazı çözeltilerde bulunan hidrojele Ag<sup>+</sup> kaynağı olarak AgNO<sub>3</sub> ilave edilerek akrilik asitin COO<sup>-</sup> grupları ve DMA'nın nötral tersiyer amin grupları ile Ag<sup>+</sup> iyonları arasında elektrostatik etkileşim sağlanmaktadır. Ortama ilave edilen NaBH<sub>4</sub> ile hidrojel bünyesinde istenilen ebatlarda Ag nanopartikül sentezi başarı ile gerçekleştirilmiştir. (Vimala, et al., 2009; Xiang and Chen, 2007). Bu durum hidrojel renk değişimi ve TEM görüntüleri ile de doğrulanmaktadır. Benzer şekilde P(DMA/AA) hidrojel yapısında bulunan DMA bloğunun asidik (pH 5 civarı) ortamda katyonik özellik göstermesinden faydalanarak yapıya Pt ve Au gibi metallerin tuzları kullanılarak metal yüklenmesi ve nanometal partikül eldesi başarı ile gerçekleştirilmiştir.

## 2. TEMEL BİLGİLER

### 2.1. Hidrojeller

Hidrojeller yüksek miktarlarda su veya biyolojik sıvıları absorplayabilen, fiziksel veya kimyasal bağlarla çapraz bağlanmış yapılardır. Hidrofilik polimer zincirlerinden oluşan üç boyutlu ağ yapısına sahiptirler. Ağ yapısı, homopolimer ya da kopolimerlerden oluşabilmektedir. Hidrojeller yapılarında bulunan çapraz bağlar sebebiyle suda çözünmez; ancak hidrofilik grupların etkisiyle şişme eğilimi gösterir.



**Şekil 2.1.** a) Jelin kuru ve şişmiş hali; b) jel şişmesinin şematik gösterimi

Hidrojeller buldukları ortamlarla etkileşim içindedirler. En önemli özellikleri şişme öncesi ve sonrasında orijinal şekillerini koruyabilmeleridir (Şekil 2.1) (Hoffman, 2002; Gupta, et al., 2002) .

Hidrojeller biyolojik olarak uyumludur ve buldukları ortama zarar vermemektedir. Hidrojellerin bu özelliğinden yararlanarak birçok uygulama alanı geliştirilmiştir. Örneğin kontakt lens olarak kullanılacak bir hidrojel sentezi sırasında jelin kimyasal yapısı ve bileşimi gözde bulunan suyun absorplanmasına izin vermeyecek şekilde ayarlanmalıdır. Bu durumu sağlamak için kontakt lens tarafından absorplanmış suyun spesifik bir şişme değerinin altında olmaması gerekir. Aksi takdirde jel içinde bulunan tüm su molekülleri, bağlı suya karşılık gelir bu da yapıda hiç

serbest su bulunmadığını gösterir. Dolayısıyla yapıda mutlaka serbest su molekülleri bulunmalıdır. Bulunmadığı takdirde kontakt lens göze yerleştirildiği zaman jel, gözdeki suyu absorblayarak gözün susuz kalmasına, beslenememesine ve kurummasına sebep olur.

Hidrojel, yapılarında çok fazla miktarda su bulundurmaları sayesinde, yumuşak ve esnek yapıya sahiptirler. Bu ve benzeri taşıdıkları birçok fiziksel özellikler ile canlı dokularla benzerlik göstermektedirler. Çizelge 2.1’de yaygın olarak hidrojel sentezinde kullanılan monomerler verilmiştir (Peppas, et al., 2000) .

**Çizelge 2.1.** Yaygın olarak hidrojel sentezinde kullanılan monomerler

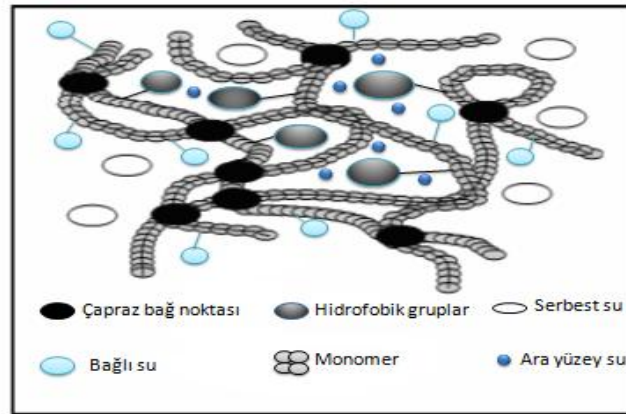
<b>Monomer kısaltması</b>	<b>Monomer</b>
HEMA	Hidroksietil metakrilat
HEEMA	Hidroksietoksietil metakrilat
HDEEMA	Hidroksidietoksietil metakrilat
MEMA	Metoksietil metakrilat
MEEMA	Metoksietoksietil metakrilat
MDEEMA	Metoksidietoksietil metakrilat
EGDMA	Etilen glikol dimetakrilat
NVP	N-vinil-2-pirolidon
NIPAM	N-izopropil akrilamit
VAc	Vinil asetat
AA	Akrilik asit
MAA	Metakrilik asit
HPMA	N-(2-hidroksipropil) metakrilamit
EG	Etilen glikol
PEGA	Poli(etilenglikol akrilat)
PEGMA	Poli(etilenglikol metakrilat)
PEGDA	Poli(etilenglikol diakrilat)
PEGDMA	Poli(etilenglikol dimetakrilat)

### 2.1.1. Hidrojellerde suyun konumu

Bir jelin hidrojel olabilmesi için yapısında  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-NR_2$ ,  $-SO_3H$  vb. gibi polar ve hidrofilik fonksiyonel grupları içermesi gerekmektedir. Hidrojelin yapısında bulunan bu gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağlarını oluşturur. Bağlı durumuna geçen su ile çevrilen hidrofilik gruplardan jelin hacmi ve kütlesi artar ve jel şişmeye başlar. Jel yapısında bulunan hidrofilik grupların artması, hidrojen bağı etkisini arttıracığından jelin şişmesini de arttıracaktır.

Şişmiş bir jelde üç tür suyun varlığından söz edilir (Şekil 2.2);

- i. Bağlı su
- ii. Ara yüzey suyu
- iii. Serbest ya da kütle su



**Şekil 2.2.** Hidrojelin şematik gösterimi

*Bağlı Su:* Jel yapısında bulunan  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-NR_2$ ,  $-SO_3H$  vb. gibi polar gruplar ile hidrojen bağı yapabilen sudur.

*Ara Yüzey Suyu:* Polimerin hidroforbik (su sevmeyen) grupları çevresinde toplanan sudur. Hidrojen bağı gibi bir bağdan söz edilememekle beraber hidroforbik

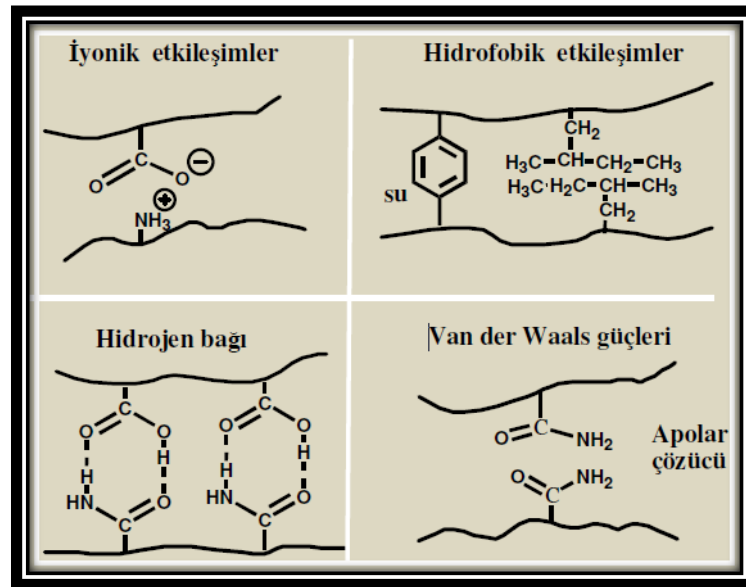


gruplar çevresinde hidrojen bağından daha zayıf bir bağlanma olabileceği düşünülmektedir.

*Serbest ya da Kütle Su:* Çapraz bağlı polimerlerin gözeneklerini dolduran bu su, normal su gibi davranır. Yani bir bağ söz konusu olmadan fiziksel olarak su molekülleri gözenekler içinde yer alırlar ve polimerle etkileşmezler.

### 2.1.2. Hidrojellerde temel etkileşimler

Hidrojellerin üç boyutlu yapısı kimyasal bağlar yada iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir (Şekil 2.3) (Duran, et al., 2000).



Şekil 2.3. Hidrojeldaki temel etkileşimler

#### 2.1.2.1. Van der Waals etkileşimi

Hidrofilik özellikteki jellerin sudaki şişme davranışları incelenmiştir. Jeldeki faz geçişinin polimer-polimer arasındaki etkileşimin, polimer-çözücü arasındaki hidrofilik etkileşim ile yer değiştirmesi sonucunda oluştuğu bulunmuştur. Burada polimer-polimer çekiciliğinde görev alan etken van der Waals etkileşimidir.

### **2.1.2.2. Hidrojen bağları**

Hidrojen bağları, polimer-polimer etkileşimini arttıran önemli diğer bir etkidir. Polimer zincirlerinde bulunan -COOH veya -NH<sub>2</sub> vb. gibi fonksiyonel grupları taşıyan iç içe geçmiş aę yapılarında (interpenetrating network, IPN) yoğun bir şekilde hidrojen bağları etkileşimi görölür. Burada bağ, oksijen ve azot gibi elektronegativitesi yüksek atomlara kovalent bağlı hidrojenin, başka bir moleküldeki oksijen ve azot gibi çiftleşmemiş elektronlara sahip atomlarla etkileşerek bir hidrojen köprüsü oluşturmaları şeklinde ortaya çıkar.

Bu etkileşim polimer zincirlerini birbirine yakınlaştırarak polimer-polimer yapılarının arasına çözücü moleküllerinin girmesine engel olur. Bu durumdaki jel büzölme yönünde davranış gösterir (Yörük, 2006).

Sıcaklık artışı ile polimer ve su arası oluşan hidrojen bağları zayıflar ve etkilerini kaybeder. Kritik sıcaklıkta ise polimer-su arası etkileşim yerini polimer-polimer ve su-su etkileşimlerine bırakır. Bu durumda hidrojin faz geçişi sağlanmış olur (Kurisic and Filipovic, 2006; Shahalom, et al., 2006).

### **2.1.2.3. Hidrofobik etkileşimler**

Yapısında hidrofobik yan gruplar taşıyan jeller suyu yapıdan uzaklaştırma eğilimindedir. Bu grupların polar olmama özellikleri nedeniyle sıcaklığın artışı grupların birbirini çekmesine neden olur. Birbirini çeken polimer zincirleri yapının daralmasına yani büzölmesine sebep olur. Kritik sıcaklıkta bu etkileşimler hidrofobik grup-su etkileşiminden baskın hale gelir ve jel büzölmeğe başlar. Jelin büzölmesi ile su molekülleri hidrofobik gruplar etrafında kafes etkisi yaparlar. Bu etkiye hidrofobik hidratasyon denir. Sıcaklığın yükselmesi kafes etkisindeki hidrofobik grupların çevresindeki su moleküllerinin azalmasına neden olur. Bu durum hidrofobik etkileşimleri güçlendirir. Hidrofobik etkileşimler hidrojellerdeki sıcaklığa duyarlılığın başlıca sebebidir.

#### **2.1.2.4. İyonik etkileşimler**

Jel sistemlerinde en önemli kuvvet iyonik etkileşimlerdir. Sebebi ise iyonik etkileşimlerin jellerin faz geçişini sağlama açısından en kuvvetli etkiye sahip olması olarak özetlenebilir. Bu etkileşimler hidrojel oluşturulan monomerlerin üzerinde bulunan iyonize olabilen fonksiyonel gruplardan kaynaklanır. İyonize durumda zıt veya aynı yüklü iyonların, çekme veya itmesi sonucu, büzülme veya şişmeye katkıda bulunması şeklinde açıklanır. Şişme veya büzülme davranışı ortam pH'sına duyarlılık olarak da açıklanabilmektedir. Bu etkileşimi kanıtlamak üzere çalışmalarımızda kullandığımız çapraz bağlı poliakrilik asit bazik ortamda, asidik ortamdan daha fazla su absorplar. Bu da akrilik asidin karboksil grubunun bazik ortamda iyonize vaziyette olmasından ve aynı yüklü iyonların birbirini itmesinden dolayı oluşan genleşme/genişlemeden kaynaklanmaktadır.

#### **2.1.3. Hidrojellerin sınıflandırılması**

Hidrojeller; hazırlama yöntemine, fiziksel yapılarına, iyonik yüklerine veya çapraz bağlanma gücüne göre sınıflandırılabilirler.

##### 1) Hazırlama yöntemine göre hidrojel türleri:

*Homopolimer hidrojeller*, tek bir hidrofilik monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşmuş yapılardır.

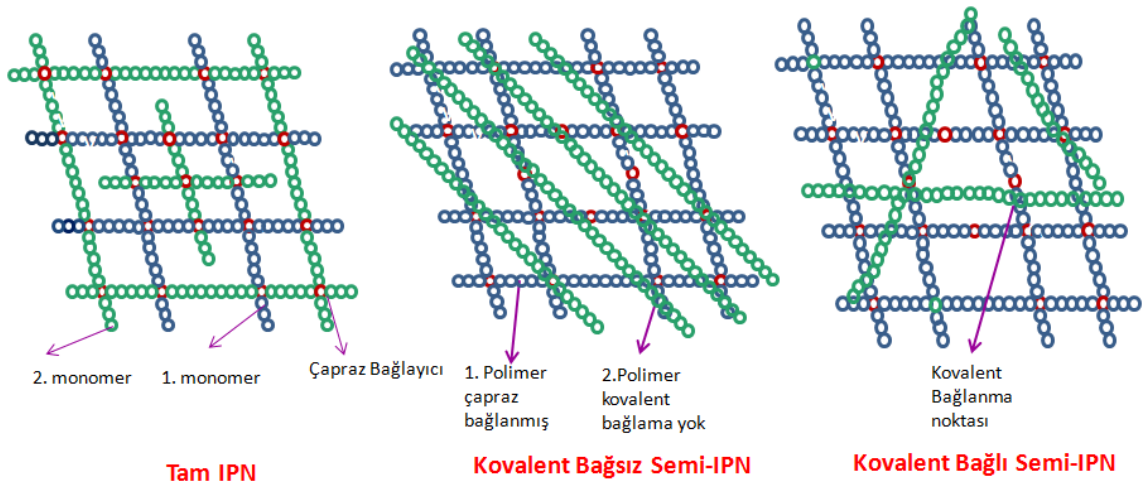
*Kopolimer hidrojeller*, monomerlerden birinin hidrofilik yapıda olduğu, iki monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşmuş yapılardır.

*Çoklu polimer hidrojeller*, üç veya daha fazla monomerden oluşan yapılardır. Bu tür hidrojellere hem pH'ya hem de sıcaklığa duyarlı olan poli[(N-izopropilakrilamid)-(akrilik asit)-(2-hidroksietil metakrilat)], P(NIPAM-AA-HEMA), örnek olarak verilebilir.

*IPN (interpenetrating) hidrojeller*, çapraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesiyle oluşmuş yapılardır. Bu yapılardan en az biri diğerinin varlığında sentezlenir ve/veya çapraz bağlanır (Şekil 2.4).

Örneğin; polioksietilen ve poliakrilik asitten hazırlanan IPN yapılar mevcuttur. Öncelikle çapraz bağlı polioksietilen hazırlanır, daha sonra bu örgü akrilik asit, başlatıcı ve çapraz bağlayıcı içeren karışımda şişirilirken polimerizasyon da gerçekleşir. IPN'yi oluşturan iki polimerik örgünün birbiriyle uyumlu olması IPN oluşumunu artırır, faz oluşumunu engeller. Ayrıca IPN'yi oluşturan polimerler arasında kimyasal bağ bulunmadığından her iki bileşen de kendi özelliklerini korur ve aranan şartlara sahip bir yapı oluşumunu sağlayabilir (Swami, 2004).

Yarı-IPN tipi hidrojelde polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğeri içermez. Bu tür hidrojelde misafir polimer zincirleri, ev sahibi ağ yapının içinde kovalent bağlı ya da bağımsız olarak yer alabilirler (Lorenzo, et al., 2005).



**Şekil 2.4.** İnterpenetrating network hidrojel tipleri

## 2) Fiziksel yapılarına göre hidrojel türleri

*Amorf hidrojeller*, makromolekül zincirlerinin gelişigüzel yerleştiği hidrojellerdir.

*Yarıkristalin hidrojeller*, yapı içerisinde makromolekül zincirlerinin düzenli yerleştiği yoğun kısımlar (kristalit) mevcuttur.

*Hidrojen bağlı yapılar*, 3 boyutlu yapı hidrojen bağlarıyla oluşmuşlardır.

### 3) İyonik yüklerine göre hidrojel türleri

*Nötral hidrojeller*, yüksüzdürler.

*Anyonik hidrojeller*, genellikle negatif yüklü asidik veya anyonik monomerlerin homopolimerlerinden ya da bir anyonik monomerle bir nötr monomerin kopolimerinden oluşur. Anyonik hidrojeller dış ortam pH'sına bağlı olarak denge şişme davranışlarında ani değişimler gösterirler.

*Katyonik hidrojeller*, pozitif yüklü bazik veya katyonik monomerlerin homopolimerlerinden ya da bir katyonik monomerle bir nötr monomerin kopolimerinden oluşurlar (Swami, 2004).

*Amfolitik hidrojeller*, hem pozitif hem de negatif yüklüdürler.

### 4) Çapraz bağlanma gücüne göre hidrojel türleri

*Kimyasal bağlı jeller*, hidrojeller, kovalent bağlarla bağlanmış ağlardan meydana geldiğinde kimyasal bağlı jeller olarak isimlendirilir. Stiren, akrilamid gibi jeller, bu tür jellere örnek olarak verilebilir. Kovalent bağlarla çapraz bağlı jeller veya hidrojen bağları ile oluşturulan jeller bu grupta yer almaktadır.

*Fiziksel kuvvetlerle bağlı jeller*, örneğin jöle. Bunlar Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik ve iyonik etkileşimler gibi zayıf kuvvetlerle bir arada tutulan jellerdir (Hoffman, 2002).

Hidrojeller ortam koşullarına duyarlılıkları açısından da sıcaklığa duyarlı hidrojeller, pH-duyarlı hidrojeller, elektriksel alana duyarlı hidrojeller, manyetik alana duyarlı hidrojeller vb. gibi sınıflandırılabilirler (Gümüşderelioğlu, vd., 2001).

#### **2.1.4. Hidrojellerin şişme davranışı**

Hidrojellerin en önemli ve belirleyici özelliklerinden birisi yapılarına çözücü olarak gösterdikleri şişme özelliğidir. Şişmeyi polimerin yapısında belirli bir hacmin ani değişimi olarak tanımlayabiliriz. Çözücü molekülleri yapı da bulunan boşluklara girerken polimerin süper moleküler yapılarının arasını zorla açılmasını sağlayarak çözücü moleküllerinin polimer molekülleri arasına girmesine neden olur ve böylelikle

yapılar arası şişme oluşturur. Çözücü moleküllerin yapı moleküllerinin içine girmesi ile makromoleküller zorla açılır ve böylece yapı içi şişme meydana gelir. Polimer içerisinde bulunan çözücü içeriği artarken, polimer yapısı yavaş yavaş birbirinden ayrılır ve çözeltilde, içinde çözücü bulunan oynak bir polimerik ağ yapı meydana gelir. Polimer zincirleri yeterli miktarda birbirlerinden uzaklaştıkları zaman, çözücü molekülleri polimer içine yavaş yavaş difüzlennmeye başlarlar. Burada daha derişik bir çözeltili tabakası ile daha seyreltik bir çözeltili tabakası bir arada bulunur. Bir süre daha geçtikten sonra, bu iki tabakanın derişimleri birbirine eşit olur ve tek fazlı homojen bir sistem ortaya çıkar.

*Hidrojellerden şişmeye bağlı etken madde salımı:* Hidrojellerden etken madde salımı genel olarak hidrojellerin şişme oranına ve çapraz bağlanma sıklığına bağlıdır. Çapraz bağlanmanın fazla olduğu hidrojellerde sıkı bir yapı olduğundan zincir hareketi kısıtlanmakta ve bu durum şişmeyi engellemektedir. Oysa çapraz bağlanmanın az olduğu hidrojellerde zincirler serbest hareket edebilmekte ve şişme kolaylaşmaktadır. Dolayısıyla şişme oranının yüksek olduğu hidrojel taşıyıcı sistemlerinden fizyolojik ortamlarda etken madde salımı da hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir (Kim, et al., 1992).

#### **2.1.4.1. Hidrojellerde şişme derecesinin ölçümü**

Hidrojin şişme derecesinin ölçülmesinde bir kaç çeşit yöntem mevcuttur. Bu yöntemlerden en sık kullanılan ve bizim de deneylerimizde kullandığımız yöntem olan, şişmeden önce ve sonra tartım alınarak ve ağırlıkça oran bulunarak yapılan ölçümdür.

$$\text{Su içeriği (\%)} = \frac{(W - W_0)}{W_0} \times 100$$

W: Hidrojin şişmiş haldeki ağırlığı

W<sub>0</sub>: Hidrojin kuru ağırlığı

#### **2.1.4.2. Şişme derecesini etkileyen faktörler**

*Çapraz bağların oranı:* Şişme derecesini etkileyen en önemli etken çapraz bağların oranıdır. Çünkü yüksek oranda çapraz bağlanmış hidrojel daha sıkı bir yapıya

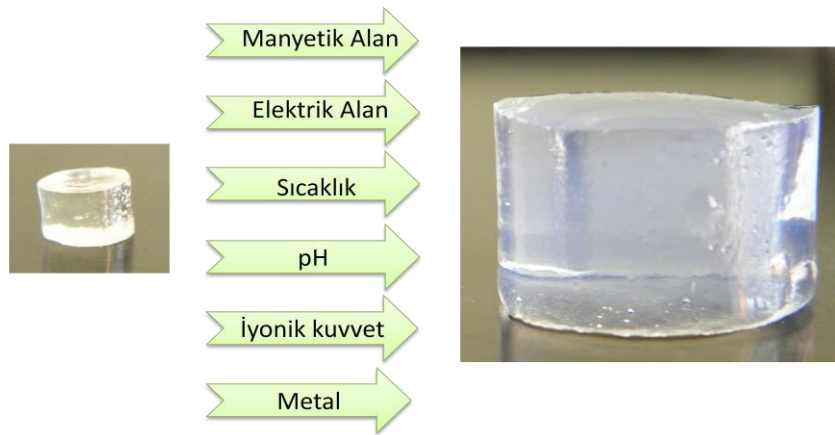
sahip olduğundan polimer zincirin hareketliliğini azaltarak şişme oranını da azaltmaktadır.

*Kimyasal yapı:* Daha fazla hidrofilik grup içeren hidrojeller, hidrofobik fonksiyonel grup taşıyan hidrojellere oranla daha fazla su tutmaktadır. Bunun nedeni hidrofobik grupların su ortamında bir araya gelip yüzey alanlarını küçülterek su moleküllerinin temasından bu şekilde korunmalarıdır.

*Çevresel faktörler:* Hidrojeller pH, sıcaklık, elektrik alan, manyetik alan gibi pek çok çevresel faktöre bağlı olarak şişme-büzülme davranışı gösterirler (Qui and Park, 2001).

### 2.1.5. Çevresel faktörlere duyarlı hidrojeller

Bazı özel hidrojeller taşıdıkları fonksiyonel gruplar sayesinde, içerdikleri inorganik maddeler sayesinde ya da yapılarından kaynaklanarak bazı çevresel etkilere hacim değiştirerek yanıt verirler. Hidrojelleri etkileyen çevresel faktörleri pH, sıcaklık, iyonik kuvvet, manyetik alan, elektrik alan ve metal şeklinde sıralamak mümkündür (Şekil 2.5). Hidrojeller çevresel etkilere maruz bırakıldıklarında ‘faz geçişi’ adı verilen belli bir noktadan sonra cevap vermektedirler. Bu faz geçişi ani olabildiği gibi çok uzun süreli de olabilmektedir. Faz geçiş özelliği sayesinde hidrojellerin yapay kas ve ilaç salım proseslerinde kullanılması öngörülmektedir (Gupta, et al., 2002; Gümüşderelioğlu, vd., 2001).



**Şekil 2.5.** Uyarıya duyarlı hidrojellerin şematik gösterimi

### 2.1.5.1. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller

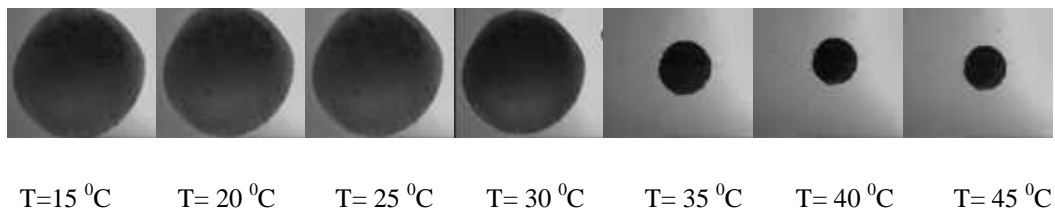
Hidrojellerde sıcaklığa bağlılık göz önüne alındığında, sıcaklıkla şişen ve büzülen olmak üzere iki tür jel düşünülebilir.

Sıcaklıkla şişen hidrojeller genellikle yapılarında  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , vb. hidrofilik gruplar bulunduran akrilamid, akrilik asit, metakrilik asit monomerlerinden oluşmaktadır.

Sıcaklıkla büzülen hidrojeller genellikle yapılarında  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  gibi daha hidrofobik gruplar bulunduran, N'-dietilakrilamid, N-izopropilakrilamid, N-t-bütül akrilamid monomerlerinden oluşmaktadır.

Üzerinde çalışılan en önemli sıcaklığa duyarlı hidrojeller; poli(N-izopropilakrilamid) , PNIPAM, ve bunun kopolimerleridir. NIPAM sıcaklığa duyarlı hidrojellerin temel yapı taşı olan bir monomerdır.

PNIPAM hidrojeli kritik sıcaklığının üzerinde ısıtıldığında orjinal hacminin % 30'una kadar büzüşebilmektedir (Şekil 2.6). Aşağıdaki şekilde sıcaklık artışına karşı ani hacim değişiklikleri görülmektedir (Tanrıverdi, 2005).



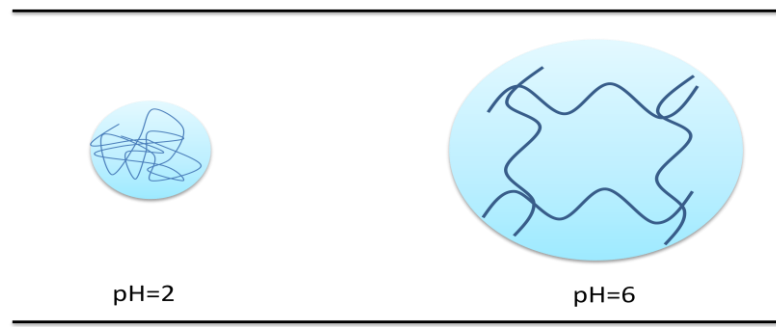
**Şekil 2.6.** PNIPAM jelinin sıcaklık artışıyla büzülmesi

Sıcaklığa duyarlı hidrojeller kontrollü ilaç salımında yoğun şekilde kullanılmaktadır. Çünkü ilaç salımında önemli olan ilaçların gerekli organlara istenilen dozlarda ve belli sürede verilmesidir. Sıcaklığa duyarlı hidrojellerin kullanımıyla ilaç molekülleri jel örgüsünde hapsedilebilir ve sıcaklıktaki değişimine uygun olarak ortama kontrollü salınabilir.



### 2.1.5.2. pH-duyarlı hidrojeller

pH-duyarlı hidrojeller; pH değişimiyle jelin özelliklerinin değiştiği ve pH'ya bağlı şişme-büzülme davranışının gözlemlendiği iyonik ağ yapıdadır (Şekil 2.7). Bu iyonik ağ şeklindeki yapılar, zincirlerine takılı anyonik veya katyonik gruplar içermektedirler. Anyonik ve/veya katyonik gruplar içeren hidrojeller ortam pH'sına göre iyonize ve nötr durumda bulunabilirler. Bu da ortam pH'sına duyarlı olmalarını açıklar.



Şekil 2.7. pH-duyarlı jellerin şematik gösterimi

Örneğin çalışmalarımızda kullandığımız akrilik asit (AA), bazik pH'larda ortama proton vererek iyonik hale geçer, asidik ortamlarda nötr yani deiyonize halde bulunmaktadır. Yine çalışmamızda kullandığımız bir diğer monomer 2-(dimetil amino)etil metakrilat (DMA) bazik pH değerinde nötr iken asidik pH'da proton alarak iyonik hale geçer. Her iki monomerin nötr/iyonik formlarının farklı hidrasyon derecesine sahip olacağı aşikardır.

pH-duyarlı hidrojellerin ortam pH'sına verdiği tepki mekanizması kaynaklarda şöyle açıklanmıştır. Ortam pH'sına ve bileşenlerinin türüne göre nötr vaziyette şişme denge değerine ulaşmış bir hidrojel örnek alındığında; ortam pH'sının değişmesi ile iyonize olamaya başlayan jel, ortama verdiği iyonlar sayesinde jel içerisindeki osmotik basıncı artırır, ayrıca iyonize olan gruplar aynı yükte olduğundan birbirini itmeye başlayacaktır. Üç boyutlu ağ yapıda bu olay genleşme ile sonuçlanmaktadır ( Zhou, et al., 2003; Gümüşderelioğlu, vd., 2001).

pH-duyarlı hidrojellerin kontrollü salım proseslerinde kullanıldığı bilinmektedir. Çalışmalarımızda kullandığımız P(DMA/AA) hidrojelin hem AA hem de DMA bloğunun pH-duyarlılığı bu hidrojeli kontrollü salım çalışmaları için uygun hale getirilmiştir. Ayrıca pH-duyarlı hidrojeller iyonlaşabilen fonksiyonel grupları sayesinde arıtma ve ayırma proseslerinde kullanılmaktadırlar (Mandrachia, et al., 2004; Aikawa, et al., 1998). pH-duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında en çok kullanılan monomerler Çizelge 2.2’de verilmiştir.

**Çizelge 2.2.** pH-duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında en çok kullanılan monomerler

Tür	Monomer	pH-duyarlı gruplar
Asidik	Akrilik asit	—COOH
Asidik	Metakrilik asit	—COOH
Asidik	Sodyum stiren sülfonat	—SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>
Asidik	Sülfoksietil metakrilat	—SO <sub>3</sub> -H
Bazik	Aminoetil metakrilat	—NH <sub>2</sub>
Bazik	2-(dimetil amino)etil metakrilat	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Bazik	2-(dietil aminoetil) metakrilat	—N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Bazik	Vinilpridin	—C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N
Bazik	Trimetilamonyum klorür	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>

### **2.1.5.3. Hem sıcaklık-, hem pH-duyarlı hidrojeller**

Bu tür hidrojellerde hem sıcaklığa duyarlı hem de pH-duyarlı işlevsel gruplar birlikte bulunmaktadır. pH-duyarlılığı polimer yapısındaki —COOH, —NH<sub>2</sub> grupları sağlarken; sıcaklığa duyarlılık ise PNIPAM örneğinde olduğu gibi hidrofilik ve hidrofobik gruplar tarafından sağlanmaktadır. Hidrojel uygun ortama geldiğinde, her grup kendi işlevini gerçekleştirir.

#### **2.1.5.4. Manyetik alana duyarlı hidrojel**

Manyetik alana duyarlı jellere özel olarak ferrojel denilmektedir. Ferrojel hazırlanırken diğer jellerdeki gibi özel bir monomer seçimi yoktur. Burada önemli olan jelin çapraz bağlı yapılar içermesidir. Sonradan katılan dolgu maddeleriyle jele manyetik özellik verilmektedir. Genellikle dolgu maddesi olarak çözelti ortamında elde edilen  $Fe_3O_4$  kullanılır.

Polivinil alkol jeli yaygın olarak çalışılan ferrojeldir. Bu jel; hazırlanan polimer çözeltisiyle  $Fe_3O_4$  çözeltisinin karıştırılıp daha sonra kurutulmasıyla hazırlanır. Burada katılan dolgu maddesi ve çapraz bağ yoğunluğu jelin özelliklerini belirlemektedir (Varga, et al., 2005).

#### **2.1.5.5. Elektrik alana duyarlı hidrojel**

Elektrik alana duyarlı hidrojel; jellerin yeni gelişen çalışma alanlarından biridir. Manyetik alana duyarlı hidrojellerde olduğu gibi; elektrik alana duyarlı hidrojellerde de özel bir monomer seçimi yoktur. Manyetik alana duyarlı jel sentezinde IPN ve semi-IPN yapılar oluşturulur (Kim, et al., 2002).

Bir jelin elektrik alana duyarlılığını incelemek için şu yollar izlenir;

- i. Jel sentezlenir, gerekli koşullarda kurutulur.
- ii. Kurutulan jel; bir elektrolit içinde (ör: NaCl) şişirilir, belli boyutlarda kesilir.
- iii. Petri kabına belli derişimlerde NaCl çözeltisi konur. Bu çözeltiye aralarında belli bir mesafe bulunan bir çift elektrot yerleştirilir. Jel bu iki elektrodun tam ortasına konulur.
- iv. Petri kabının altına beyaz bir kâğıt konulur ve jelin yeri işaretlenir. Elektrik alan uygulandığında jelin anoda veya katoda gittiği belirlenir ve sapma açısı ölçülür.

Kitosan/poli(allilamin) IPN jeli, kitosan/poli(akrilonitril) semi-IPN jeli, poli(PVA)/poli(akrilik asit) IPN jelleri üzerinde yaygın olarak çalışılan elektrik alana duyarlı jellerdir.

### **2.1.5.6. Çözücüye duyarlı hidrojeller**

Günümüzde yaygın olmamakla beraber; çözücü bileşiminin değiştirilmesi ile faz geçişine uğrayan hidrojeller sentezlenmektedir. Jelin çözücüye olan duyarlılığı jel yapısındaki gruplar ile çözücü molekülleri arasındaki benzerliğe dayanmaktadır. Grupların benzer olması jelin çözücüye duyarlılığını artırmaktadır. Bunun yanında çözücü bileşimine duyarlı bir jel aynı zamanda gerekli şartları sağlıyorsa diğer uyarıcılara (pH, sıcaklık, iyon vb.) karşı da duyarlı olabilmektedir.

### **2.1.6. Hidrojellerin avantajları**

Hidrojellerin ortaya çıkışı ilk kez poli(2-hidroksietil metakrilat)'ın (PHEMA) kontakt lenslerde kullanımının Wichterle ve Lim tarafından önerildiği 1960 tarihine dayanmaktadır. Sonrasında hidrojeller çeşitli biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Diğer sentetik polimerlerle karşılaştırıldığında hidrojellerin üstünlüklerini şöyle sıralayabiliriz; (Peppas, et al., 2000; Narasimhan and Peppas, 1997; Peppas, 2004; Kim, et al., 1992)

- i. Yumuşak, elastik yapıları ve yüksek oranda su içerikleri nedeniyle fiziksel özellikleri açısından diğer biyomateryallerle kıyaslandıklarında canlı dokulara büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.
- ii. Hidrojellerden etken madde salımı tamamlanıncaya kadar biyolojik aktivite korunmaktadır.
- iii. Protein ve peptid taşıyıcısı olarak kullanıldığında ise degradasyonlarını önleyerek hedefe varmalarını sağlamaktadırlar.
- iv. Farklı büyüklükte moleküllerin yüklenebilmesi ve salınabilmesi nedeniyle çeşitli veriliş yolları ile etken madde salım sistemleri olarak kullanılma olasılığı sağlamaktadırlar.
- v. Akıllı polimerlerdir. Bir materyalin akıllılığı, bir uyarıyı alma, iletme veya işleme ve buna karşılık yararlı bir etki şeklinde cevap oluşturma kabiliyetini ifade etmektedir. Hidrojeller çeşitli çevresel uyarıyı algılayabilmekte ve

fiziksel veya kimyasal davranışlarında değişiklikler göstererek bu uyarılara cevap verebilmektedir.

### **2.1.7. Hidrojellerin kullanım alanları**

Günümüzde hidrojeller biyomedikal alanlar öncelikli olmak üzere pek çok alanda kullanılmaktadır. İyonik şiddet, elektromanyetik ışıma, pH ve sıcaklık gibi dış çevre koşullarındaki değişimlere hacimlerini yüzlerce kat artıp azaltarak kontrollü bir şekilde cevap verebilmeleri sayesinde biyomedikal, farmasötik teknoloji ve tarımsal alanda geniş kullanım alanları bulmuştur.

- i. Yüksek oranda su tutucu olmaları ile peçete, çocuk bezi gibi temizlik ürünlerinin yapımında,
- ii. Jel elektroforezi ve jel kromatografisi gibi moleküler ayırma işlemlerinde ‘moleküler elek’ görevini üstlenirler,
- iii. Gübrelerin ve tarım ilaçlarının denetimli salımlarında, kontrollü ilaç salımında,
- iv. Seyreltik sulu çözeltilerden büyük moleküllerin ayrılmasında,
- v. Endüstride yağ ve petrol içerikli sulu atıklardan saflaştırma ve suyun uzaklaştırılması işlemlerinde,
- vi. Hastane atıklarından suda çözünebilen ya da hidrojele uyumlu olarak soğurabileceği bazı fizyolojik (kan ve üre vb.) sıvıların soğurulmasında,
- vii. Akrilamid/metakrilik asit hidrojelleri sulu çözeltilerden bazı ağır metal iyonlarının adsorbsiyonunda,
- viii. Sulu çözeltideki bazı bazik boyaların adsorbsiyonunda ve tekstil endüstrisinin önemli çevresel problemlerinden biri olan çözme işleminde,
- ix. Biyomalzeme olarak ilk uygulaması mekanik kararlılığının iyi oluşu, yüksek oksijen geçirgenliği ve uygun refraktif indise sahip oluşları nedeniyle kontak lenslerde,
- x. Tedavi amaçlı göz damlaları,

- xi. Homojen materyal olarak; kulak zarı tıkacı, sentetik kıkırdak, yemek borusu yapımı gibi biyotıp alanlarında, biyomühendislik, eczacılık, veterinerlik, gıda endüstrisi ve denetimli salım teknolojisinde,
- xii. Yanık tedavisinde hidrojellerden faydalanılmaktadır.

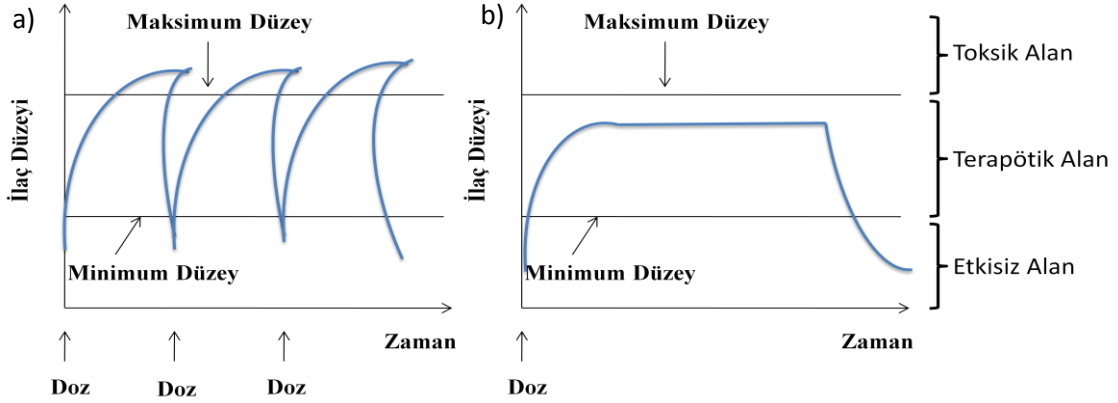
“Smart jel” adıyla 1996 yılında piyasaya sürülen ticari jel, oda sıcaklığında yumuşak ve esnek olup, vücut ısısına maruz bırakıldığında katılaştıran bir yapıdır. Bu jel, ayakkabıların (özellikle patenlerin) içine yerleştirilerek, ayağa gerekli desteği ve konforu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (Gümüşderelioğlu, 2001).

Makroskopik düzeyde hidrojeller katıdır fakat moleküler düzeyde incelendiğinde bir çözelti gibi davranmaktadırlar. Hidrojeller yüksek miktarda su içermelerine karşın suda çözünmediklerinden, ilaç salım sistemleri, biyosensörler, lensler, yara kaplama materyalleri gibi geniş bir biyomedikal uygulama alanına sahiptirler (Hoffman, 2002).

## **2.2. Kontrollü ilaç salım sistemleri**

Uzun yıllar ilaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmek olmuştur. Ancak araştırmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi alternatif arayışları başlatmıştır. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir ve bu beklentilere en iyi yanıt veren kontrollü salım sistemleridir (Gürsoy, 2002).

İlacın veriliş şeklini değiştirmek için geliştirilen sistemlerin başında genellikle polimerlerin kullanıldığı ilaç salım sistemleri gelmektedir. Klasik ilaç kullanım şekillerinde ortaya çıkan sorunlar göz önüne alınırsa, kontrollü salım yapan polimer sistemlere ilginin son yıllarda önemli ölçüde artmasının nedeni kolayca anlaşılabilir. Halen, etken maddelerin verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerin çoğunda sık ve tekrarlanan dozlar gerekmektedir.



**Şekil 2.8.** İlaç-plazma konsantrasyonunun zamanla değişimi; a) standart dozaj şekli; b) kontrollü salım yapan dozaj şekli

Şekil 2.8'de görüldüğü gibi, standart uygulamalarda ilaç plazma konsantrasyonu etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin (toksik sınır) üstüne çıkabilmektedir. Minimum düzey olarak tarif edilen etkili düzeyin altındaki ve maksimum düzey olarak tarif edilen güvenilir düzeyin üstündeki bölgeler boşa harcanmış etken madde miktarını ifade etmektedir. Ayrıca, ilaç konsantrasyonunun etkili düzeyin altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması ilaç kullanıcı hasta için zararlı durumlar yaratabilir.

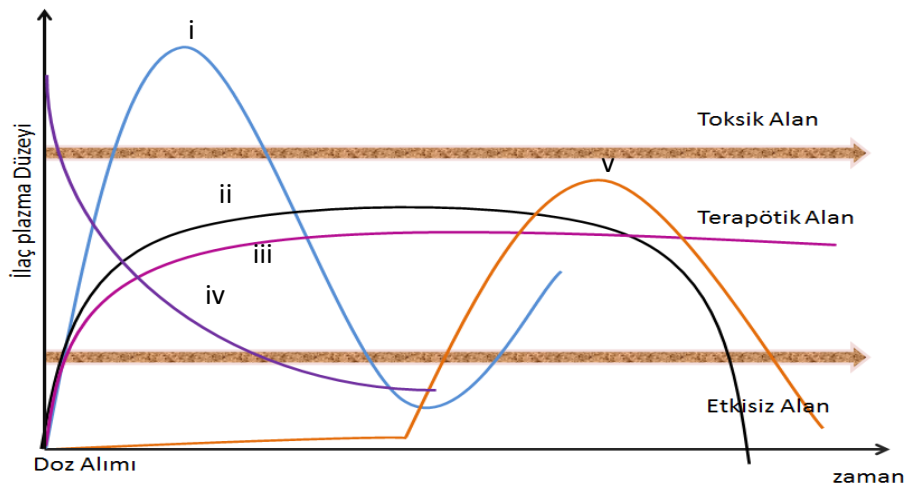
Etken maddelerin katı polimer taşıyıcılarla birlikte kullanılması çalışmalarına 1950'lerde tarım ilaçları ile başlanmıştır. 1960'ların ortalarında bu denemeler tıp alanına da girmiştir. İlk çalışmalarda etken madde diyaliz tüpü veya silikon kauçuk tüp içine konmuş veya bir polietilen matriks içinde homojen dağıtılmıştır. 1970'lerde çalışmalar büyük moleküllü ( $M_A > 600$ ) ilaçların katı polimerlerden sürekli salımı yönünde geliştirilmiştir. Etilen-vinil asetat kopolimeri ve değişik hidrojellerin kullanıldığı çalışmalar bu konudaki başarılı örneklerdir.

Son on yılda polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı çalışmalarda ilaçların, çok uzun süreler (bazı durumlarda bir yıldan fazla) sürekli salınabileceği gösterilmiştir. Bu sistemlerde serbestleşme hızı polimerik taşıyıcı tarafından kontrol edildiği için ilaç kullanımında hastalar arasında görülen farklılıklar azalmıştır. Değişik polimer sistemler kullanılarak veya polimer-ilaç sistemini hazırlama yöntemi değiştirilerek, çok farklı serbestleşme hızları elde edilebilmektedir.

Hidrojeller kontrollü etken madde salımını, jel yapısının çevresindeki etkenlere bağlı olarak kontrol etmektedir. Dolayısıyla etken madde salımı şişme kontrollüdür ve bölgeye özgün salım yapılabilmektedir. Özellikle pH-duyarlı hidrojeller oral uygulanan kontrollü salım formülasyonlarında en sık kullanılan polimerlerdir. Ayrıca ilaç taşıyıcı sistemlerin sentezlerinde uygun monomerler, koşullar, çapraz bağlanma oranları sağlanarak istenilen yer ve zamanda salım kontrolü mümkündür (Qui and Park, 2001; Peppas, et al., 2000).

Geleneksel yöntemlerden farklı olan salım sistemleri (modified release systems) iki grup altında toplanır:

- 1) Geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release systems)
- 2) Uzatılmış salım sistemleri (extended release systems)
  - i. Kontrollü salım sistemleri (controlled release systems)
  - ii. Sürekli salım sistemleri (sustained release systems)



**Şekil 2.9.** Çeşitli ilaç salım biçimlerinin etken madde kan düzeyi-zaman eğri türleri: enjeksiyon (iv), standart dozaj (i), kontrollü salım (iii), sürekli salım (ii), geciktirilmiş salım (v)



Salım sistemleri ile ilgili genel bazı özellikler şöyle sıralanabilir;

*Geciktirilmiş salım sistemleri:* Etken maddenin salımını geciktiren sistemlerdir. Bu sistemler salımı belli bir bölgede yapmaktadırlar. Genellikle mide sıvısından etken maddeleri korumak için intestinal bölgede salım yapabilen enterik kaplı tabletler için kullanılır.

*Sürekli salım sistemleri:* Bu sistemler etken maddenin plazma veya doku düzeyine etkisini klasik ilaç şekillerine göre daha uzun devam ettirebilirler. Ancak sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilenebildiği için salım mekanizmasını önceden belirlemek güçtür.

*Kontrollü salım sistemleri:* Kontrollü salım sistemlerinin salım hızları önceden planlanabilir ve etken madde salımı sürekli etkili sistemlerden ciddi farkları olduğunu gösterir.

Her ilacın kan serumundaki tedavi edici etkisinin sınırları vardır. Bu sınır maksimum ve minimum derişim değerine sahip belli bir aralıktır. Bu iki derişim değeri arasındaki miktar ‘terapötik aralık’ yani tedavi edici alan olarak tanımlanmaktadır. İlaç maksimum değer üzerinde toksik etki gösterirken, minimum değer altında ise etki etmemektedir. Geleneksel ilaç alım şekilleri, etken maddeyi birden salıveren sistemlerdir. Fazla değışmeyen bir dozlama aralığı ile etken maddenin verilmesi ve sürekli terapötik aralıkta kalması sağlanmalıdır. Fakat geleneksel ilaç alım şekillerinde her doz ile vücuttaki etken madde miktarı değışmektedir. Bu değışimin giderilmesi için etken maddenin salım hızının yavaşlatılması gerekmektedir. İdeal ilaç taşıyıcı sistemler, etken maddeyi istenen doku veya organa istenen hızda taşınmalıdır. Etken maddeyi istenen doku veya organa taşıyan sistemler “hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler” olarak isimlendirilmektedir.

### **2.2.1. Hidrojellere etken madde yüklenmesi**

Etken maddelerin hidrojele yüklenmesi genelde iki şekilde olmaktadır. İlkinde hidrojel monomeri etken maddeyle, bir sentez başlatıcısıyla ve gereği varsa çapraz bağlayıcıyla karıştırılarak polimerizasyona bırakılır, bunun sonucunda matris içinde etken madde hapsedilerek yükleme yapılmış olur. Fakat bu yöntemin en büyük

dezavantajları, etken maddenin fonksiyonel gruplarının polimer sentezinden etkilenmesi, polimerizasyonun inhibe edilmesi, stabilitesinin bozulması ve reaksiyona girmeyen monomerlerin *in vivo* toksisitelere sebep olmasıdır (Colo, et al., 2006; Kim, et al., 1992).

Deneysel çalışmalarımızda kullandığımız ikinci yöntem de ise önceden kimyasal (ve ya fiziksel olarak, radyasyon ile) çapraz bağlanmış hidrojel polimerleri uygun etken madde çözeltisinde dengeye ulaşıncaya kadar şişmeye bırakılmaktadır. Hidrojeller yıkandıktan sonra uygun bir sıcaklıkta kurutulmaktadır. Burada değinilmesi gereken önemli bir nokta, çözeltisi hazırlanan etken maddenin hangi ortamda ve ne kadar çözündüğünün önceden bilinmesi ve kullanılan çözücünün hidrojinin şişmesine uygun olacak şekilde seçilmesidir.

### **2.2.2. Kontrollü salım sistemlerinin sınıflandırılması**

Bu sistemler uygulama yerine göre (örneğin oküler, nazal, oral, transdermal, implant sistemleri) sınıflandırılabilirler gibi etken madde salım mekanizmalarına göre de şu şekilde sınıflandırılabilirler:

#### 1) Difüzyon kontrollü sistemler

*Depo (membran) sistemler:* Bu sistemlerde etken madde çekirdeği şişen ya da şişmeyen bir polimer filmle çevrilmiştir ve polimerden etken maddenin difüzyonu hız sınırlayıcı adımdır.

*Matris sistemler:* Bu sistemlerde etken madde, bir polimer içinde çözülmüş ya da partiküller şeklinde disperse edilmiştir.

#### 2) Kimyasal olarak kontrollü sistemler

*Vücutta aşınan sistemler:* Etken madde polimer içinde homojen olarak dağıtılmıştır. Etken madde difüzyonla salınırken polimer faz kütlesi erozyon nedeniyle azalmaktadır.

*Polimer zincire takılı sistemler:* Etken madde polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmıştır ve aradaki bağı hidrolitik ya da enzimatik olarak kopması sonucunda etken madde salınmaktadır.

### 3) Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

*Şişme kontrollü sistemler:* Etken maddelerin şişme kontrollü salımı, bir penetrantın varlığında polimerlerin camsı/kağuşuğumsu geçişlerini ve bu geçişle birlikte gevşemelerini kullanarak sağlanmaktadır.

*Ozmotik kontrollü sistemler:* Ozmotik kontrollü sistemlerde etken madde yarıgeçirgen bir membran içindedir ve genellikle konsantrasyonu, doyumluk sınırının üstündedir. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarıgeçirgen membranın gözeneklerinden içeriye girmekte ve böylece etken madde çözünmekte ve oluşan hidrostatik basınç nedeni ile etken madde sistemden dışarıya salınmaktadır .

### 4) Manyetik kontrollü sistemler

Manyetik etken madde taşıyıcılarına dıştan bir manyetik alan uygulandığında istenilen zamanda hedef bölgeye etrafındaki dokulara hiç zarar vermeden yüksek konsantrasyonlarda salım yapabilmektedir (Hu, et al., 2006).

### 5) Mekanik kontrollü sistemler

*Ultrasonik sistemler:* Gen tedavilerinde, antikanser ilaçların taşınmasında ve transdermal etken madde taşınması uygulamalarında kullanılmaktadır. Ultrasonik enerji vasıtasıyla ajanların istenilen dokuya penetrasyonunun gerçekleştirilmesinde, dokunun permeabilitesinin artırılması veya etken maddenin kimyasal özelliğinin değiştirilmesi rol oynamaktadır (Liu, et al., 2006).

### 6) Ortama duyarlı sistemler (pH, sıcaklık)

### 7) Elektrik ve nükleer enerji kullanan sistemler

Kanser tedavisinde sıkça kullanılan yeni sistemlerdir. Özellikle etken madde salımı yapan cihazlarda elektrik enerjisi kullanılmaktadır. Bu amaçla son yıllarda mikroelektro mekanik sistemler geliştirilmiştir (MEMS). Bu sistemler sayesinde

polimerik taşıyıcılara nazaran dozlama aralıklarında daha etken bir zamanlama elde edilmiştir (Voskerician, et al., 2002).

### **2.2.3 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin avantajları**

Kontrollü salım sistemlerinin uygulanması artık birçok alana yayılmıştır. Örnek olarak tıp, tarım, besin ve temizlik malzeme alanları verilebilir. Bu sistemlerin tıp uygulamalarında klinik açıdan önemli yanları şunlardır:

İlacın plazma düzeyinin, istenilen süre ve terapötik değerinde sabit kalmasını sağlar.

İlacın sistematik yolla verilmesinin neden olacağı zararlı yan etkiler bir polimer-ilaç sisteminin yerel uygulaması ile azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir.

*In vivo* yarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanması önlenir.

Büyük dozda ilacın parenteral yolla birçok seferde verilmesi yerine, kontrollü salım sistemleri ile sürekli, az miktarlarda verilmesi uygulamalardan doğacak sıkıntıları ortadan kaldırır.

Hasta daha kolay uyum sağlayabilir.

Hastaneler açısından ilaç dağıtımını ve süresini minimuma indirmekte, reçete hazırlama işlemleri azalmakta, dolayısıyla ekonomik avantajlar sağlamaktadır.

Kullanılan toplam etken madde miktarını azaltmaktadır.

### **2.2.4. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin dezavantajları**

İlaç salım sorununun ideal çözümü, toksik düzeye çıkmadan istenilen süre etkili düzeyde uygulanan dozaj şeklidir. Ancak, bir özel klinik uygulamada kontrollü salım sistemlerinin yararları yanı sıra doğabilecek zararları da göz önüne alınmalıdır. Sakıncalar arasında şunlar sayılabilir:

- i. Kullanılan polimer maddenin toksikliği veya biyolojik açıdan uyumsuzluğu,
- ii. Vücutta aşınan tip polimerden zararlı yan ürünlerin oluşması,

- iii. Polimer fiyatı veya üretim yöntemi nedeniyle belirli bir polimer ilaç formülasyonu için gereken harcama,
- iv. Kontrolün bozulmasına yol açan çatlaklar veya başka faktörler nedeniyle sistemin güvenilirliğinin garanti edilememesi,
- v. Sistem yerleştirildikten sonra istendiği an ilaç salımını durdurmanın güç olmasıdır.

### 2.3. Nanometal partikül sentezi

Nanoteknoloji terimi, nanometre ( $1 \text{ nm}=10^{-9} \text{ m}$ ) ölçülerinde en az bir boyutlu materyallerin üretilmesi ve kullanımı ile bu materyalleri oluşturan atomlarla diğer materyaller arasındaki yapı özelliklerini tanımlamak için kullanılmaktadır. Nanometrik boyutta materyallerin özellikleri yığın haldeki materyallerin özelliklerinden önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir. Nanometrik ölçüdeki yapı özelliklerinin amaca uygun şekilde kontrolü, yeni bilim kadar yeni araçlara ve teknolojilere de öncülük edebilir.

Nanopartikül sentezi, kullanım alanı dikkate alınarak çekirdek-kabuk polimerik yapılarda, mikrojellerde, hidrojeller bünyesinde ve pek çok sistemde gerçekleştirilebilmektedir. Metal yüklü manyetik jeller potansiyel uygulamalarından dolayı manyetik alana duyarlı hale getirilebilmektedir. Polimerik yapı bünyesinde sentezlenen nanopartiküller, aktüatör, sensör, kataliz, manyetik ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilir (Şahiner, 2007).

Son dönemde yaygın olarak, gümüş (Ag), altın (Au) ve platin (Pt) nanopartikül sentezi önem kazanmıştır. Ag nanopartiküller potansiyel bir antibakteriyel ajandır. NanoAg insan vücuduna zarar vermeden mikroorganizmaların solunum enzimlerini deforme ederek ölümlerine sebep olmaktadır. Bu yüzden içme sularından bakterilerin arındırılmasında sterilizör olarak kullanılır.

Benzer şekilde antimikrobiyel özelliği sayesinde nanoAg tekstil endüstrisinde, yer kaplamalarında ve boyalarda da kullanılmaktadır. Ag mikroorganizmalara karşı kaplandığı yüzeyde kalıcı ve uzun süreli direnç oluşturmaktadır. Bu özelliği ile yapay

insan uzuvlarında kaplama maddesi olarak kullanılmaktadır. Gümüşün antibakteriyel özelliğine dayanan bir çok uygulamada gümüş nanopartiküller veya kompozitler kullanılmaktadır (Bulut, 2007).

Altın nanometaller biyomedikal alanda yoğun şekilde kullanılmaktadır. Genelde işaretleme, görüntüleme ve hedeflendirme için, taşıyıcı ve sensor olarak kullanılırlar. Nano-Au ışığın görünür bölgesindeki plazmon rezonanslarından dolayı ışınları çok iyi emer ve ışımasını sağlar. Bu da optik olarak kullanılmalarını mümkün kılar. Altın nanopartiküller süper elektronik ve optik özellikleri, biyolojik olarak inert olmaları ve biyoyumlulukları ile dikkat çekmektedir (Kumar, et al., 2011; Chen, et al., 2012). Koloidal altında, parçacık boyutuna bağlı olarak altın nano parçacıkları, kırmızıdan mora kadar değişen renklere sahiptirler. Nano parçacıkların büyüklüğü azaldıkça parçacıkların renkleri de kırmızıya kayar.

Pt nanopariküller yüzey morfolojisi ve büyüklük özelliklerinden dolayı vitaminlerin sentezi, kozmetikte ve farmakolojide çeşitli organik reaksiyonlarda katalizör görevi yapabilmektedirler. (Nguyen, et al., 2011).

## 2.4. İlgili çalışmalara örnekler

Hidrojeller ile ilgili literatürde var olan çalışmalara bakıldığında, hidrojellerin, homo- ya da kopolimerlerden meydana gelen, çözünmez, suda kuru ağırlıklarının %10-20'sinden binlerce katına kadar şişebilen, hidrofilik polimer ağ örgüsü yapılar olduğunu ve bu polimerik hidrojellerin pH, sıcaklık, manyetik alan, elektrik alan gibi çevresel parametrelere duyarlılık göstererek şişme-büzülme davranışı sergiledikleri görülmektedir.

Hidrojel sentezinde NIPAM monomeri en çok kullanılan monomerdir. Literatürde pek çok makalede PNIPAM bazlı hidrojel incelenmiştir. Biswas ve arkadaşları tarafından PNIPAM hidrojinin sentezi, şişme-büzülme davranışlarında ortamın etkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmada PNIPAM hidrojeller EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında farklı oranda sentezlenmiştir. İlk olarak düşük kritik çözünme sıcaklığının (LCST) altında sıcaklık artışının jeller üzerine etkisi gözlenmiş ve sıcaklık artışı ile

PNIPAM jellerin şişme özelliğinin azaldığı rapor edilmiştir. İkinci olarak etanol oranının azalması ile jel yapısında bulunan gözeneklerin daraldığı ve bu daralma ile orantılı olarak 20 °C de incelenen jellerin etanol miktarı azaldığında şişme özelliğinin de azaldığı belirtilmiştir. Karışımdaki etanol miktarı azaldıkça jel gözeneklerinin küçüldüğü SEM görüntüleri ile kanıtlanmıştır. Şişmenin azalması PNIPAM zincirleri arasında ki serbest su moleküllerinin jel bünyesinden ayrılması ile açıklanmaktadır. Saf suda ve etanolde yapılan şişme çalışmalarında etanol ortamında şişmenin daha çok olduğu ortaya koyulmuştur. Biswas ve arkadaşları sentezledikleri tüm jellerin şişme, büzülme ve tekrar şişme davranışlarını bağlayıcı yoğunluğu, polimer zincir ve çözücü etkileşimi, PNIPAM hidrojelinde NIPAM zincirlerinin EtOH/H<sub>2</sub>O karışımındaki konumlanışı ile açıklamaktadırlar (Biswas, et al., 2011).

Yine Biswas ve arkadaşları bir diğer çalışmalarında, farklı bileşimlerde MeOH/H<sub>2</sub>O karışımında PNIPAM hidrojel sentezlemiş ve benzer şekilde MeOH/H<sub>2</sub>O bileşiminin gözenek büyüklüğüne etkisini ve sıcaklığın jellerin şişme davranışına etkisini ortaya koymuşlardır. Sentezlenen tüm jellerle ilaç salım çalışmaları yapılmış ve hepsinde hemen hemen aynı salım profili gözlemlendiği çalışmada rapor edilmiştir (Biswas, et al., 2012).

Literatürde MLX'in çözünürlüğü ile ilgili Delgado ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılan çalışmadan faydalanarak ilaç yükleme çalışmalarında kullanılan EtOH/H<sub>2</sub>O ortamı belirlenmiştir. Bu çalışmada; EtOH/H<sub>2</sub>O kosolvent karışımında 20-40 °C'de MLX'in çözünürlüğü belirlenmiştir. MLX'in çözünürlüğünün kosolvent karışımın bileşimine bağlı olduğu, MLX yapısındaki hidroksil gruplarının hidrojen bağı yapması ile ilaç moleküllerinin çözünmesini sağladığı belirtilmiştir. Bu durumun MLX'in etanolce zengin karışımlarda sergilediği yüksek çözünürlük davranışının nedenlerinden biri olduğu, bir diğer neden ise, büyük çözünen girişini engelleyen su moleküllerinin, kendi aralarında güçlü bir etkileşim içerisinde olması olduğu çalışmada rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalar çözücü sisteminin entalpi, entropi değerlerinin belirlenmesiyle desteklenmiştir. Bu raporda sunulan veriler, antiinflamatuvar ilaçlara dair fizikokimyasal bilgileri güçlendirmektedir (Delgado, et al., 2011)

Literatürde 2-(dimetil amino)etil metakrilat monomeri kullanılarak gerçekleştirilen hidrojel sentezi bulunmamaktadır. Bu nedenle metakrilat türevli kopolimerik yapıların sentezi ile ilgili literatür çalışmaları incelenmiştir. Bu çalışmalardan biri Lu ve arkadaşları tarafından iyonik olmayan 2-(diethylakrilamid) (DEAm)/2-(dimetilakrilamid) (DMAAm) kopolimerinin 4 farklı bileşimde (%70-30, %60-40, %50-50, %40-60 %W/W) sentez ve karakterizasyonu ile gerçekleştirilmiştir. P(DEAm/DMAAm) hidrojinin faz geçiş sıcaklığının, komonomer bileşiminden güçlü şekilde etkilendiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Hidrojelde DMAAm monomerinin yüzdesi arttıkça faz geçiş sıcaklığı da artmıştır. Çalışmada P(DEAm/DMAAm) hidrojinin şişme ve faz geçiş sıcaklığı (VPTT) değerlerinin değişimi birçok etki göz önünde bulundurularak test edilmiştir. P(DEAm/DMAAm) hidrojinin şişme ve VPTT oranının hidrofilik/hidrofobik dengeye bağlı olarak hidrojel bileşiminden güçlü şekilde etkilendiği, P(DEAm/DMAAm) hidrojinin dinamik VPTT'sinin sıcaklık oranının artmasıyla arttığı ve NaCl etkisinin P(DEAm/DMAAm) hidrojinin VPTT'sinin azalmasına neden olduğu rapor edilmiştir (Lu, et al., 2011)

Başka bir çalışma Babu ve arkadaşları tarafından yağ içinde su emülsiyon tekniği ile pH-duyarlı yarı-IPN ağ yapısında poli(kitosan/2-(dimetilakrilamid)), P(CS/DMAAm), mikroküreleri sentezlenerek gerçekleştirilmiştir. P(CS/DMAAm) mikrokürelerin matrisine kan basıncını düşüren ilaç klorotiazid (CLT) yüklenmiş ve pek çok değişkenin (pH, sıcaklık, çapraz bağlayıcı yoğunluğu vs.) salım üzerine etkisi incelenmiştir. pH 1,2 ve 7,4'te suda gerçekleştirilen salım çalışmalarında pH 7,4'te ilaç salımının 12 saatte neredeyse %100'e ulaşırken pH 1,2'de %50'lerde kaldığı gözlenmiştir. Çalışmada mikrokürelerde DMAAm'nin miktarının artmasının şişmeyle bağlantılı olarak mikroküreye ilaç alımını azalttığı ve salımı etkilediği gözlenmiş, ilaç salımının pH 7,4'te kontrollü şekilde 12 saatte gerçekleştiği rapor edilmiştir (Babu, et al., 2008)

Hidrojinlerin biyolojik kullanım alanları arasında ilk akla gelen kontakt lenslerdir. Bu konuda, Xinming ve arkadaşları jellerin kontakt lens yapımında kullanımı ile ilgili bir çalışma yapmış ve bu hidrojinlerin ne gibi özellikler taşıması gerektiğini ortaya koymuşlardır. Yapılan çalışmada ilaç taşıyıcı ve salıcı sistem olarak



kullanılan kontakt lensler ile göz damları ile alınan ilaçlar arası farklar incelenmiştir (Xinming, et al., 2008).

Akrilik asit bazlı polimerik hidrojeller ile ilgili yapılan literatür taramalarında Gutowska ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ilaç salım sistemleri incelenmiş ve hidrojellerin çevresel duyarlılık gösterdiği kanıtlanmıştır. Bu çalışmada; poli(N-izopropilakrilamid/akrilik asit), P(NIPAM/AA), ve poli(N-izopropilakrilamid/bütül metakrilat/2-(dietilamino)etil metakrilat, P(NIPAM/BMA/DEA), hidrojeli sentezlemiş ve jellerin sıcaklık, pH ve sıcaklık/pH faktörlerine bağlı şişme-büzülme davranışları incelenmiştir. P(NIPAM/AA) jeli 35-40 °C arasında sıcaklığa duyarlı bir salım profili oluştururken, P(NIPAM/BMA/DEA) jelinin 37 °C'de salım profili pH değişiminden güçlü şekilde etkilenmiştir. P(NIPAM/BMA/DEA) jeli pH 2'de geciktirilmiş salım sergilerken ve pH 7,4'te kontrollü salım sağlamıştır. Yapılan çalışma ile hidrojelden ilaç salımının jel bileşimine ve çevresel uyarıcılara bağlı olduğu kanıtlanmıştır (Gutowska, et al., 1997).

Çaykara ve arkadaşları dört farklı yük yoğunluğunda 2-(dimetilakrilamid), (DMAAm), akrilamid (AAm) ve itakonik asit (IA) bazlı iyonik hidrojel sentezlemiştir. Serbest radikalik polimerizasyon yöntemi ile metilenbis(akrilamid) (MBA) çapraz bağlayıcı ve amonyum persülfat (APS) başlatıcısı kullanılarak sentezlenen hidrojellerin farklı pH değerlerinde tampon çözeltilerinde şişme profilleri incelenmiştir (Çankaya ve Akçakaya, 2006).

Mullarney ve arkadaşları serbest radikalik polimerizasyonla artan 2-(N-etilperflorooktansülfonamid) etil akrilat (FOSA) bileşiminde 2-dimetilakrilamid/2-(N-etilperflorooktansülfonamid) etil akrilat, P(DMAAm/FOSA), kopolimer hidrojeli sentezlemiştir. Hidrojellerin dinamik şişme davranışı, artan FOSA bileşimiyle pH-duyarlılığı incelenmiş, jel ile kontrollü salım çalışmaları yapılmıştır. Göz antihistamini olan feniraminmaleat model ilaç olarak seçilmiştir. Jeller ince diskler şeklinde kesilip fosfat/asetat tamponunda (pH=6) bekletilerek ilaç yüklemesi yapılmış ve 37 °C'de pH 4, 6 ve 8 tampon çözeltilerinde salımı gerçekleştirilmiştir. Çalışmada artan ortam pH'sının hidrojelin şişebilirliğini azalttığı rapor edilmiştir. Hidrofobik yapıya sahip FOSA, pH'ın artmasıyla büzülme ve hidrofilik DMAAm ile hidrojen bağı yapmış olan ilacın

salım miktarını azaltmaktadır. Çalışmada hidrofilik monomer DMAAm ve hidrofobik monomer FOSA'nın kopolimerinden oluşan fiziksel çapraz bağlı hidrojel matriksinden ilaç etken maddenin salımının kontrollü olduğu ispatlanmıştır (Mullarney, et al., 2006).

Literatürde var olan çalışmalarda hidrojellerin canlı dokusuna benzer bir yumuşaklık ve esneklik gösterdikleri kanıtlanmıştır (Hoffman, et al., 2002; Peppas, et al., 2001). Tüm bu özelliklerinden dolayı hidrojeller pek çok alanda özellikle kontrolü ilaç taşıyıcı sistemler olarak sıkça kullanılmaktadırlar. Örneğin Geever ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sıcaklığa duyarlı poli(N-izopropilakrilamid)-poli(vinilpirolidon), PVP/PNIPAM, polimeri serbest radikalik polimerizasyon ile ışığa duyarlı başlatıcı 1-hidroksikloheksil fenilketon, poli(etilen glikol) dimetarilat çapraz bağlayıcı kullanılarak, düşük kritik çözünme sıcaklığına (LCST) yakın sıcaklıkta, özellikle akıllı ilaç taşıyıcı sistem uygulamalarına müsait vücut sıcaklığında sentezlemiştir. Hidrojellere fotopolimerizasyondan önce, sentez sırasında aktif ajan diklofenak sodyum ve prokain HCl gibi model ilaçlar hapsedilmiştir. İlacın kuru jelde LCST ve şişme davranışı üzerine etkisi karakterizasyon çalışmaları ile belirlenmiştir. Geever ve arkadaşlarına göre jel LCST üzerinde yavaş salım profili sergilemektedir. Yapılan çalışmada ilaç difüzyonunu sağlamak için jelin camsı kuru halden plastiğimsi jel yapısına geçmesi gerektiği ve bu yüzden ilaç salımının hidrasyon için gerekli sürede ertelendiği rapor edilmiştir. LCST üzerinde hidrofobik etkileşim olduğu için su emiliminin yavaş olduğu ve bu nedenle ilaç salımının yavaş gerçekleştiği belirtilmiştir. Geever ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada UV ışığına duyarlı 1-hidroksikloheksil fenilketon başlatıcısı kullanılarak fiziksel çapraz bağlı jeller sentezlemiştir. Ayrıca, fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı kopolimer hemen hemen aynı salım profili sergilemiştir. Bu nedenle kimyasal çapraz bağlayıcının ilaç taşıyıcı sistemler için gerekli olmadığı vurgulanmıştır (Geever, et al., 2006,2008).

Hidrojeller yapısında bulunan gruplar sayesinde anyonik ve/veya katyonik özellik göstererek pek çok metal ile kompleks oluşturarak hidrojel bünyesinde metal nanopartikül sentezine olanak tanımaktadır. Hidrojeller, ebatların kontrollü ayarlanmasında ve üretilen nanometal partiküllerin stabilizasyonunda kullanılmaktadırlar.

Babu ve arkadaşları PVA-(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> redoks tepkimesi aracılığıyla başlatılan serbest radikalik polimerizasyon yöntemi ile bir seri poli(2-dimetilakrilamid)-g-poli(vinilalkol), P(DMAAm-g-PVA), hidrojel sentezlemişlerdir. Bu hidrojeller kullanılarak oldukça stabil ve iyi bir dağılım gösteren Ag nanopartiküller sentezlenmiştir. PDMAAm ve PVA zincirleri azot ve oksijen atomları aracılığıyla Ag<sup>+</sup> ile kompleks oluşturarak ve zayıf koordinasyon bağı ile Ag nanopartikülleri için stabilizasyon ajanı olmuşlardır. Hidrojellerin ve Ag nanopartikül yüklü hidrojellerin karakterizasyonu FTIR, SEM, TEM ile yapılmıştır. TEM görüntüleri indirgeme yöntemine bağlı olarak küre biçiminde, 10-20 nm ebatlarında Ag nanopartikül varlığını kanıtlamıştır. Hidrojel ağı nanopartiküllerin indirgenmesine yardımcı olmuş, kimyasal etkilerden korumuş ve stabilizasyon sağlamıştır. Ortalama ebatlarda ve boyut dağılımında Ag nanopartikül morfolojisi ağ yoğunluğu değişimi, P(DMAAm-g-PVA) hidrojel yapısında DMAAm ve PVA bileşim oranı gibi faktörlere bağlı olarak başarılmıştır. Hidrojel ağındaki Ag<sup>+</sup> iyonları ile hidrojel arasında ki molekül içi ve moleküller arası etkileşimler Ag nanopartikül sentezinde önemli rol oynamıştır (Babu, et al., 2010).

## 3. DENEYSEL YÖNTEMLER

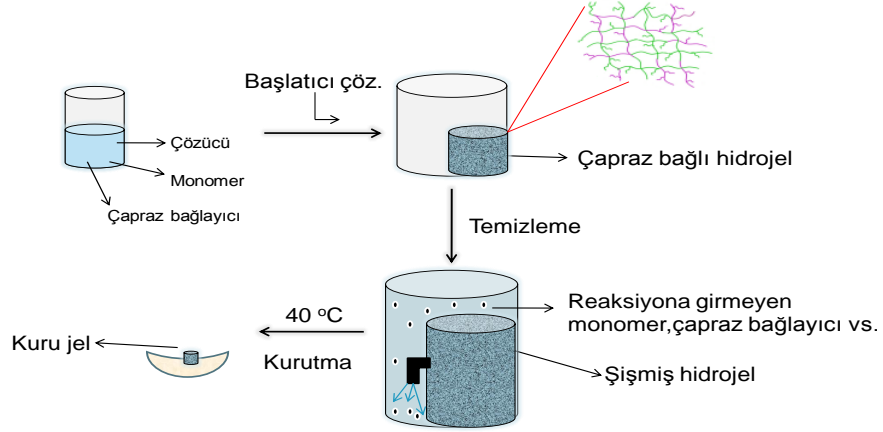
### 3.1. Hidrojel sentez ve karakterizasyonu

Hidrojel sentezinde kullanılan serbest radikal polimerizasyon türünde çok sayıda doymamış molekül birleşerek büyük bir molekülü oluşturmaktadır. Serbest radikali; bir ya da daha çok sayıda çiftleşmemiş elektron içeren atom ya da atom grupları olarak tanımlayabiliriz. Radikaller, pozitif ya da negatif yük taşımamalarına karşın, ortaklanmamış elektron ve tamamlanmayan oktet nedeniyle çok etkin taneciklerdir. Radikalik polimerizasyona yatkın bir monomerin polimerizasyonu, bu monomerin varlığında polimerizasyon ortamında serbest radikaller oluşturarak başlatılır. Bu tez çalışmamızda, amonyum persülfat (APS) başlatıcısı kullanılarak 2-(dimetil amino)etil metakrilat (DMA) ve akrilik asit (AA) monomerleri serbest radikaller haline dönüştürülmüş ve polimerizasyon gerçekleştirilmiştir.

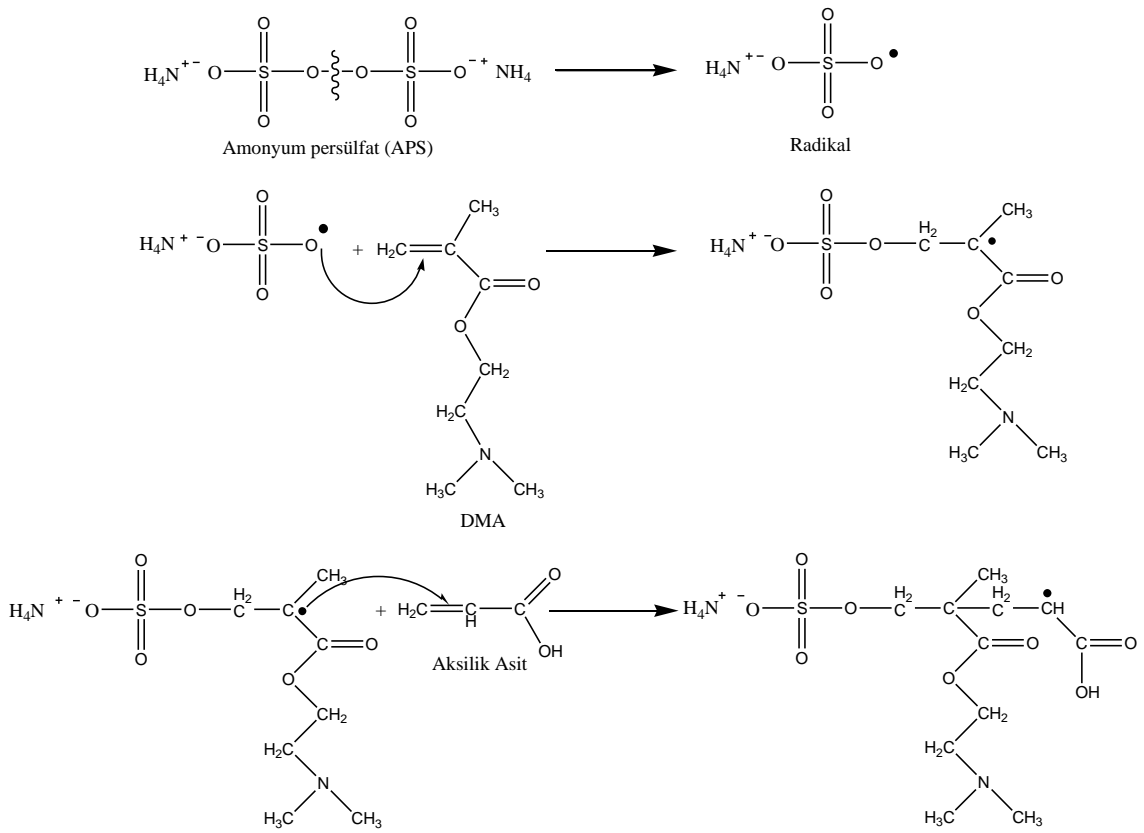
AA tipi monomerler hidrojel üretiminde sık kullanılan monomerlerdir. Kolayca polimerleşebilmesi, kopolimer oluşturabilmesi, biyouyumluluğu bu polimerin tercih edilmesine yol açmaktadır. Yapısındaki karboksil grubu ile AA monomeri hidrofilik ve iyonik hidrojel üretiminde en çok tercih edilen monomerlerdendir. P(DMA/AA) kopolimer hidrojel ilk kez tarafımızca sentezlenmiştir. AA bloğunda bulunan karboksil grupları ve DMA bloğunda bulunan azot grupları sayesinde, kopolimer hidrojel, hem asidik hem bazik pH-duyarlıdır. Hidrojelin bu özelliğinden faydalanarak hidrofobik/hidrofilik etken madde taşıyıcı ve salım sistemleri, anyonik ya da katyonik metal taşıyıcı yapılar sentezlenmektedir.

#### 3.1.1. Yöntem

Serbest radikal polimerizasyon yöntemi ile APS serbest radikal başlatıcısı ve farklı oranlarda N,N'-metilenbis(akrilamid) (MBA) çapraz bağlayıcısı kullanılarak AA ve DMA monomerleri ile ayrı ayrı PDMA, PAA, P(DMA/AA) hidrojelleri sentezlenmiştir. Hidrojel sentez aşamaları şematik olarak Şekil 3.1'de, reaksiyon mekanizması ise Şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Hidrojel eldesinin şematik gösterimi

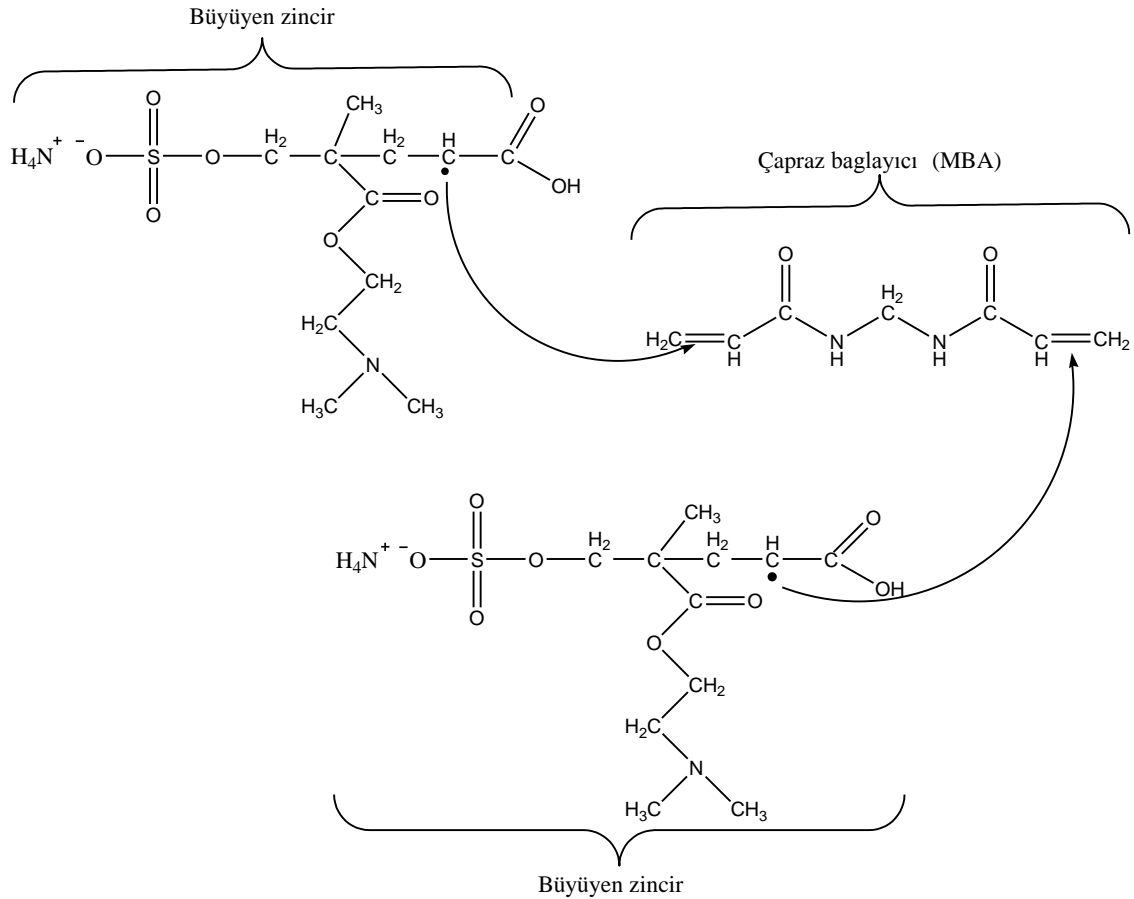


Şekil 3.2. Hidrojel oluşum mekanizması

Polimerizasyonda çözücü olarak çift distile su kullanılmıştır. Aksi belirtilmedikçe kullanılan tüm kimyasallar Aldrich'den alınmıştır. Kullanılan tüm cam malzemeler, sırasıyla asit ve baz banyolarında bekletilmiş, ardından su ve aseton ile temizlendikten sonra kullanılmıştır.

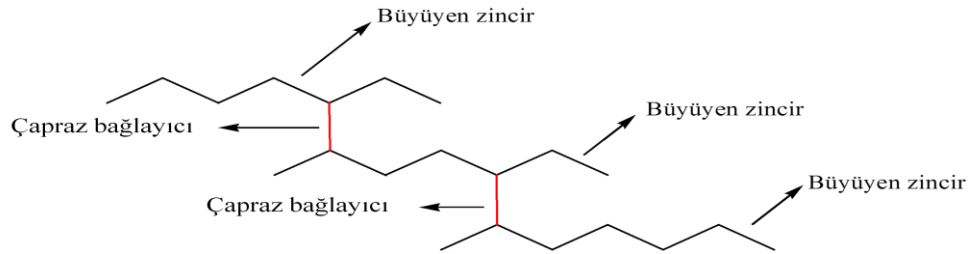
Yukarıda şematik olarak verilen reaksiyon mekanizmasında DMA ve AA monomerleri polimer zincirlerine rastgele katılmaktadır.

Ortamda bulunan çapraz bağlayıcı büyümekte olan polimer zincirlerinin aktif uçlarından reaksiyona katılır ve zincirler arasında bağlantı kurar. Bu şekilde çapraz bağlı ağ örgüsü oluşur (Şekil 3.3). Tüm reaksiyonlar eş zamanlı gerçekleşmektedir.



**Şekil 3.3.** MBA varlığında çapraz bağlanan zincirler

Daha basit hali ile Şekil 3.3'te verilen yapı aşağıdaki şekilde de ifade edilebilir.

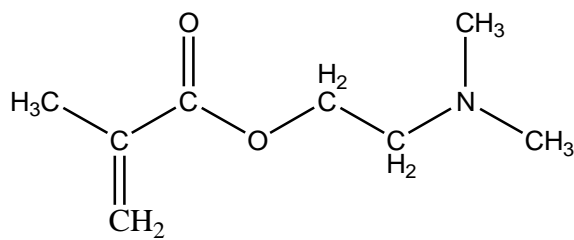


### 3.1.2. Kimyasal maddeler

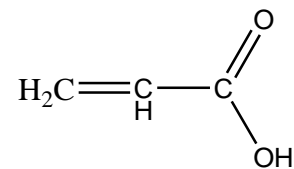
*Monomer:* Monomerlerin ısı, ışık veya metallere maruz kalma durumunda kolaylıkla polimerleşme özelliklerinden dolayı inhibitör varlığında saklanmaları söz konusudur. Reaksiyonda kullanılan 2-(dimetil amino)etil metakrilat (DMA) monomeri içerisinde bulunan hidrokinon metil eter inhibitörünü uzaklaştırmak amacıyla bazik alümina (Merck) kolondan geçirilerek inhibitör ve safsızlıklardan arındırılmıştır. Monomerler  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

**Çizelge 3.1.** Kullanılan monomerlerin kimyasal özellikleri

	<b>DMA</b>	<b>AA</b>
Lineer formülü	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$
Mol ağırlığı	157,21 g/mol	72,06 g/mol
Yoğunluğu	0,93 g/mL ( $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de)	1,051 g/mL ( $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de)

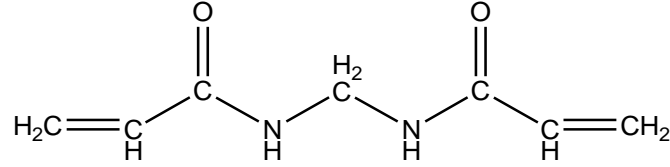


2-(dimetilamino)etil metakrilat (DMA)



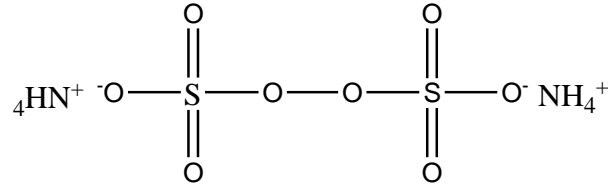
Akrilik asit (AA)

*Çapraz bağlayıcı:* Hidrojel sentez çalışmalarında N,N'-metilenbis(akrilamid) çapraz bağlayıcı kullanılmıştır.



N,N'-metilenbis(akrilamid) (MBA)

*Başlatıcı:* Polimerizasyonda başlatıcı olarak amonyum persülfat (APS) başlatıcısı (Merck) kullanılmıştır.



Amonyum persülfat (APS)

*Çözücü:* Çözücü olarak bazı hidrojel sentezlerinde çift distile su bazılarında ise etil alkol (Merck) çift distile su karışımı (EtOH/H<sub>2</sub>O) kullanılmıştır.

### 3.1.3. Hidrojel sentezi

Uygun hacimli cam şişe içerisinde, Çizelge 3.2-3.5'de verilen miktarlarda çözücü, monomer ve çapraz bağlayıcı karıştırılmıştır. Karışıma, çift distile su içerisinde çözülmüş başlatıcı içeren çözelti hızlıca ilave edilmiş ve vortex (Filsons) ile çözelti maksimum karıştırma hızında birkaç dakika karıştırılmıştır. Karıştırılan karışım bir ucu kapalı plastik pipetlere alınmış ve 60 °C'de su banyosunda yaklaşık 15 dakika tam jelleşme olması için bekletilmiştir. Jelleşmenin gerçekleştiği gözlemlendiğinde pipetler su banyosundan alınarak jeller pipetlerden çıkarılmıştır. 3 gün boyunca çift distile suda yıkanarak reaksiyona girmeyen kimyasallardan (monomer, çapraz bağlayıcı v.s) arındırılmıştır. Üçüncü günün sonunda jellerin bir kısmı 40 °C'de etüvde kurutulmuş, bir kısmı şişmiş jel halinde saklanmıştır. Hidrojel sentezlerinin tümünde aynı yöntem kullanılmıştır.



### 3.1.3.1. PDMA hidrojel sentezi

PDMA hidrojel sentezinde kullanılacak olan çapraz bağlayıcı, molce monomere göre çeşitli yüzdelerde hesaplanmış (Çizelge 3.2) ve sentez bu doğrultuda gerçekleştirilmiştir.

Çözücü, monomer ve çapraz bağlayıcı Çizelge 3.2'de belirtilen miktarda karıştırıldıktan sonra, 0,5 mL 0,012 M'lık APS çözeltisi bekletilmeden karışımlara ilave edilmiştir. Başlatıcı çözeltisinin hazırlandıktan sonra bekletilmesi başlatıcının aktifliğini yitirmesine sebep olmaktadır. Bu nedenle ilave işlemleri hızlı bir şekilde yapılmıştır. Karışımda ki toplam su miktarı DMA'nın gram miktarını geçmeyecek şekilde toplamda 1,9 mL olarak ayarlanmıştır. Karışım 40 °C'de su banyosunda yaklaşık 15 dakika tam jelleşme olması için bekletilmiştir.

**Çizelge 3.2.** PDMA hidrojel sentez reçeteleri (40 °C, DMA=2 mL, H<sub>2</sub>O=1,4 mL)

Deney Kodu	MBA (g)	MBA (%)
BB1	0,09	5,0
BB2	0,036	2,0
BB3	0,018	1,0
BB4	0,009	0,5
BB5	0,0018	0,1

### 3.1.3.2. PAA hidrojel sentezi

PAA hidrojel sentezinde kullanılacak olan başlatıcı, çapraz bağlayıcı, H<sub>2</sub>O gibi bileşenler monomere göre belli bir oranla hesaplanmış (Çizelge 3.3) ve sentez gerçekleştirilmiştir.

PDMA hidrojel prosesi aynen PAA hidrojel sentezinde de uygulanmıştır. Monomerlerin mol bazında %2'si oranında 0,055 g APS, 2 mL su içerisinde çözülmüş (0,012M) ve her bir karışıma 0,5 mL bu çözeltiden eklenmiştir. Karışımda ki toplam su miktarı AA'nın gram miktarını geçmeyecek şekilde toplamda 2,1 mL olarak ayarlanmıştır. Karışım 60 °C sıcaklıkta su banyosunda 15 dakika bekletilmiştir.

**Çizelge 3.3.** PAA hidrojel bileşenleri (60 °C, AA=2 mL, H<sub>2</sub>O=1,5 mL)

Deney Kodu	MBA (g)	MBA (%)
BB6	0,0450	1
BB7	0,0225	0,5
BB8	0,0045	0,1

### 3.1.3.3. P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel sentezi

P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel sentezinde kullanılacak olan bileşenler her iki monomere göre mol bazında belli bir oranla hesaplanmış (Çizelge 3.4) ve sentez buna göre gerçekleştirilmiştir.

Önce AA ve DMA monomerleri uygun hacimli cam şişede Çizelge 3.4'de verilen miktarlarda karıştırılmış ardından H<sub>2</sub>O ve MBA eklenmiştir. Son olarak monomerlerin molce %2'si oranında 0,055g APS, 2 mL su içerisinde çözülmüş ve her bir karışıma 0,5 mL bu çözülden eklenmiştir. Karışımdaki toplam su miktarı, toplam monomer gram miktarını geçmeyecek şekilde 2,8 mL olarak ayarlanmıştır. Karışımlar 60 °C sıcaklıkta su banyosunda 15 dakika bekletilmiştir.

**Çizelge 3.4.** P(DMA/AA) hidrojel bileşenleri (60 °C, DMA=2 mL, AA=0,8 mL, H<sub>2</sub>O=1,3 mL)

Deney Kodu	MBA (g)	MBA (%)
BB9	0,0180 g	1,0
BB10	0,0090 g	0,5
BB11	0,0018 g	0,1

### 3.1.3.4. EtOH/H<sub>2</sub>O karışımında P(DMA/AA) hidrojel sentezi

Literatürde, hidrojel sentezinde EtOH/H<sub>2</sub>O karışımının çözücü olarak kullanılmasının şişme üzerine etkisi incelenmiş ve şişme oranının değiştiği gözlemlenmiştir (Delgado, et al., 2011). Bu nedenle EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında

P(DMA/AA) hidrojel sentezi gerçekleştirilmiştir. EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında sentezlenen hidrojele, EtOH/H<sub>2</sub>O karışımında etken madde yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında yükleme çalışmalarının, H<sub>2</sub>O ya da fosfat tampon çözeltisinde yürütülen yükleme çalışmalarından daha başarılı olduğu gözlenmiştir.

P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojellerin yanı sıra P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) ve P(DMA<sub>0,7</sub>/AA<sub>0,3</sub>) oranlı hidrojeller de sentezlenmiştir. DMA/AA oranı değişimiyle P(DMA/AA) hidrojelinde yük dengesi bozulmuş ve jele daha fazla etken madde yüklenmesi sağlanmıştır.

İlk olarak P(DMA<sub>0,7</sub>/AA<sub>0,3</sub>) hidrojel (BB12) sentezlenmiştir. Sentezde DMA'nın mol bazında %0,1'i oranında MBA ve yine DMA'nın %2'si oranında başlatıcı (APS) kullanılmıştır. 0,055g APS 2 mL H<sub>2</sub>O içerisinde çözülmüş ve her bir karışıma ayrı ayrı 0,5 mL eklenmiştir P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) hidrojel (BB13) sentezinde ise AA'nın molce %0,1'i oranında MBA ve %2'si oranında başlatıcı (APS) kullanılmıştır.

**Çizelge 3.5.** P(DMA/AA) hidrojel bileşenleri (60 °C, DMA=2 mL, EtOH=1 mL, H<sub>2</sub>O=1,5 mL)

Deney Kodu	DMA (mL)	AA (mL)	MBA (g)	MBA (%)
BB12	(%70)	0,348 mL (%30)	0,00186	%0,1 <sup>a</sup>
BB13	(%30)	0,95 mL (%70)	0,00217	%0,1 <sup>b</sup>

a) DMA'nın mol bazında %1'i oranında MBA;

b) AA'nın mol bazında %1'i oranında MBA

### 3.1.4. Karakterizasyon yöntemleri

#### 3.1.4.1. Geçirimli elektron mikroskobu (TEM)

Nanopartikül sentezlenen hidrojellerin geçirimli elektron mikroskobu (TEM) görüntüleri JEOL 100 kullanılarak elde edilmiştir.

### **3.1.4.2. UV-görünür bölge spektroskopisi**

Elde ettiğimiz ilaç yüklü hidrojellerin ilaç yükleme miktarını ve salım oranlarını belirlemeye yardımcı olması amacıyla Perkin Elmer UV/vis Lambda 35 Spektrofotometre cihazı kullanılarak 200-500 nm'deki absorpsiyonları ölçülmüştür.

### **3.1.4.3. Hidrojellerin farklı ortamlarda şişme değerlerinin incelenmesi**

Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi oda sıcaklığında incelenmiştir. Etüvde 40 °C'de kurutulup sabit tartıma getirilen hidrojeller ilk tartımları alındıktan sonra ( $W_0$ ), su içerisinde farklı pH değerlerinde şişme testi yapılmıştır. Belirli zaman aralıklarında ortamdan alınan hidrojeller, süzgeç kağıdı ile yüzeyindeki su kurularak tartılmış ( $W$ ) ve tekrar şişme ortamına bırakılmıştır. Ölçümlere hidrojeller denge şişme değerine ulaşmaya kadar devam edilmiş ve kuru jellerin kütlelerindeki değişimler kaydedilmiştir. Her bir hidrojelin yüzde şişme (% Ş) değeri aşağıdaki eşitlikle hesaplanmış ve grafiğe geçirilmiştir.

$$\%Ş = \left( \frac{W - W_0}{W_0} \right) \times 100$$

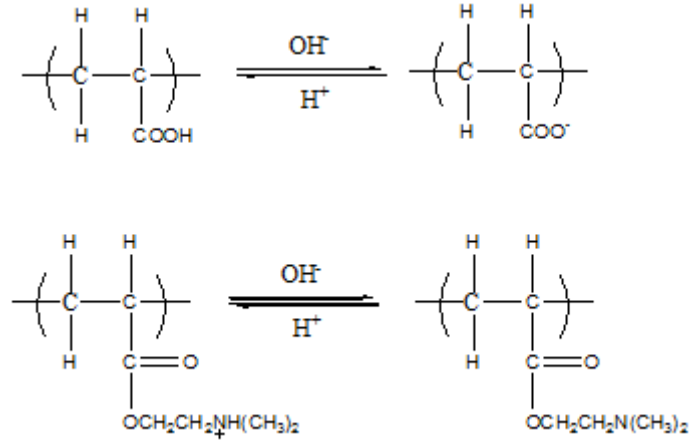
$W$  : Hidrojelin şişmiş haldeki ağırlığı,

$W_0$  : Hidrojelin kuru ağırlığı,

%Ş: Hidrojelin yüzde şişme değeri

## **3.2. Kontrollü ilaç salım çalışmaları ve karakterizasyonu**

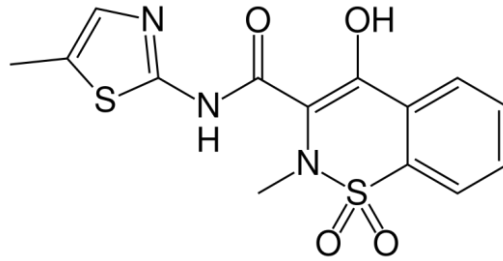
P(DMA/AA) hidrojel; sulu ortamda asidik pH'larda ( $\text{pH} < 7$ ) DMA üzerindeki azot grubunun proton alarak artı yüklü olmasına, bazik pH'larda AA üzerindeki karboksil grubunun proton vererek eksi yüklü olmasına olanak tanımaktadır. Farklı pH ortamlarında hem artı yüklü, hem eksi yüklü hale getirilebilen P(DMA/AA) hidrojel hidrofobik ve hidrofilik etken maddeler için uygun taşıyıcı sistem özelliği gösterebilmektedir. Asidik pH değerlerinde çözünen etken maddeler için DMA bloğunda bulunan azot gruplarının etkisi, bazik pH'larda çözünen etken maddeler için AA bloğunda bulunan karboksil gruplarının etkisi önem kazanmaktadır (Şekil 3.4). Bu çalışmada model etken madde olarak kullanılan meloksikam, bazik pH değerlerinde çözünen bir ilaç etken maddedir.



**Şekil 3.4.** P(DMA/AA) hidrojinin pH-duyarlılığı

### 3.2.1. Model ilaç meloksikam

Kimyasal yapısı 4-hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiyazol)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamid 1,1-dioksit şeklindedir. Kapalı formülü  $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ 'dir. Molekül kütlesi 351,40 g/mol'dür (Şekil 3.5).



**Şekil 3.5.** Meloksikam'ın molekül formülü

Meloksikam ilaç etken madde açık sarı renkli bir tozdur. Pratikte suda çözünmezken, dimetilformamitte çözünür, asetonda az, etanol ve metanol de ise çok az çözünmektedir. Sudaki çözünürlüğü yaklaşık 12  $\mu\text{g/mL}$ 'dir (El-Mahrouk, 2009).

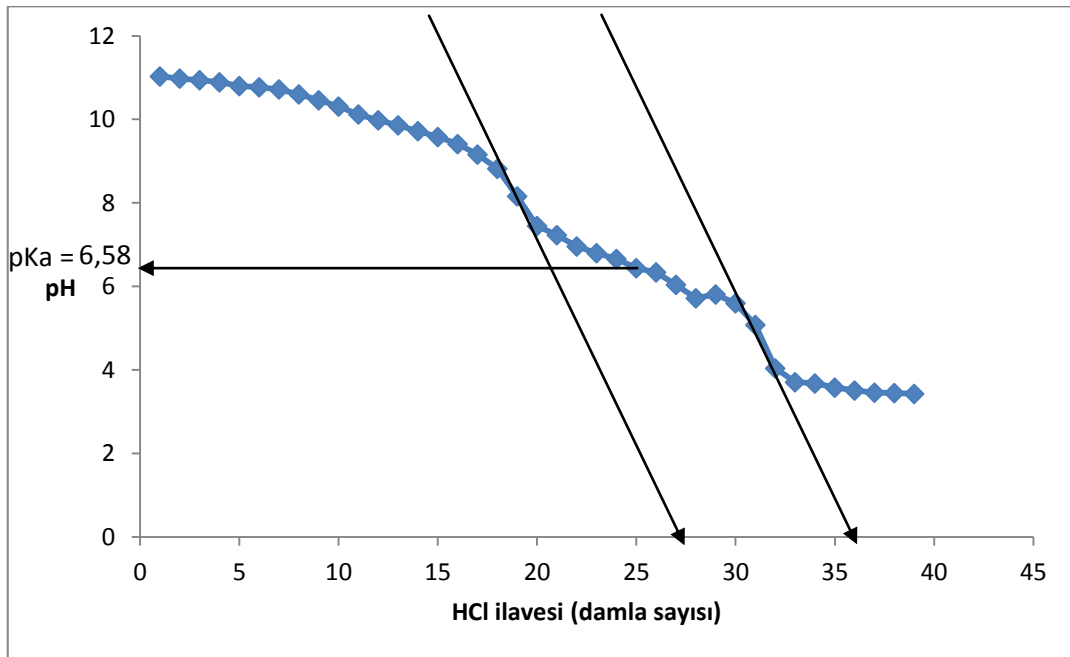
Meloksikamın çözünürlüğü: su < metanol = etanol < aseton şeklindedir.

Ameliyat sonrası ağrı, eklem ağrıları için kullanılan oldukça etkili bir ilaç etken maddedir. Mekloksikam en yaygın şekilde romatoid artrit ve osteoartrit semptomlarını azaltmak için kullanılır. Romatoid artrit, başta el ve ayak eklemleri olmak üzere birçok eklemi etkileyen, eklemlerde ileri derecede şekil bozukluğuna ve hareket kısıtlanmasına yol açan bir hastalıktır. Osteoartrit, halk arasında bilinen ismiyle kireçlenme, eklemlerde kıkırdak dokunun yapısında bozulma, kıkırdakta incelme, aşınma ve tahribatin ortaya çıktığı en sık görülen eklem hastalığıdır.

Meloksikam; nötr ve asidik ortamda hidrofobik yapıda olması, suda bazik pH değerlerinde çözünmesi vb. özelliklerinden dolayı bu çalışmada model ilaç olarak tercih edilmiştir.

### 3.2.1.1. MLX titrasyonu

MLX nötr suda çözünmediği için 0,01 g 40 mL MLX çift distile su çözeltisi, 1 M NaOH ile tam çözünme oluncaya kadar bazikleştirilmiştir. Çözünmenin olduğu pH değeri 11,07 olarak saptanmıştır. Her 5 dakikada bir 1 M HCl ilave edilerek MLX'in titrasyonuna ait grafik elde edilmiştir (Şekil 3.6) ( $pK_a=6,58$ ).



Şekil 3.6. MLX titrasyonu

### 3.2.2. İlaç Yükleme Çalışması

İlaç yükleme ve kontrollü salım çalışmaları için sentezlenen jeller arasından, %0,1 MBA içeren, esneklik, yumuşaklık, şişme gibi özelliklerinin istenildiği gibi olması neticesinde P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) hidrojel (BB13) tercih edilmiş ve çalışmalar bu jel üzerinden devam ettirilmiştir.

İlaç yüklemede kullanılan yöntem, çapraz bağlanmış hidrojel polimerleri yüklemenin yapılacağı etken madde çözeltisinde dengeye ulaşıncaya kadar şişmeye bırakmaktır.

Hidrojel etken madde yükleme çalışmaları H<sub>2</sub>O, fosfat tampon çözeltisi ve EtOH/H<sub>2</sub>O karışımında denenmiştir. Su ile yapılan yükleme çalışmalarında yükleme miktarının yok denecek kadar az olduğu gözlenmiş, salımın yapıldığı ortam olan fosfat tampon çözeltisinde ise yüklemenin olduğu fakat yetersiz olduğu görülmüştür. EtOH/H<sub>2</sub>O karışımında istenilen oranda yükleme sağlanmıştır.

#### 3.2.2.1. Yöntem

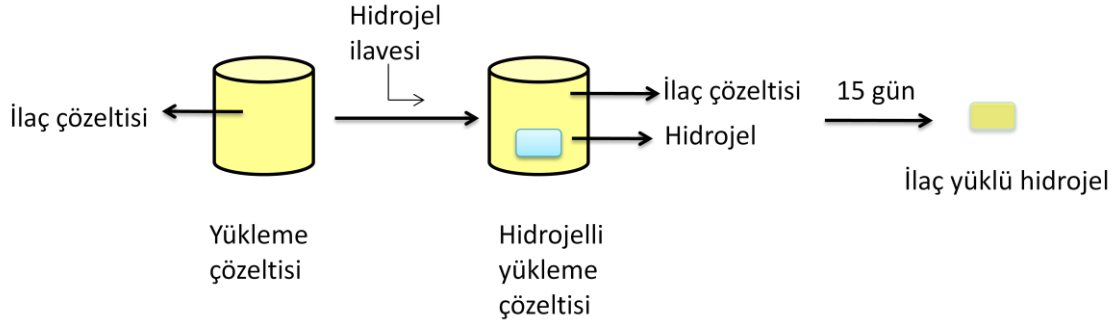
Şişmiş haldeki ağırlığı 1,1435g olan P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) hidrojeline etken madde yükleme çalışmaları, MLX'in çözünürlüğünün görece iyi olduğu ve biyolojik olarak insan vücudunda hasar yaratmayacak bir çözücü olan etanol ile su karışımında yapılmıştır (Şekil 3.7). EOH/H<sub>2</sub>O oranı farklı bileşenlerde denenmiş en iyi yüklemenin 10:1 oranında olduğu tespit edilmiştir.

Yükleme çözeltisi:

- 100 mL EtOH
- 10 mL H<sub>2</sub>O
- 0,005 g MLX

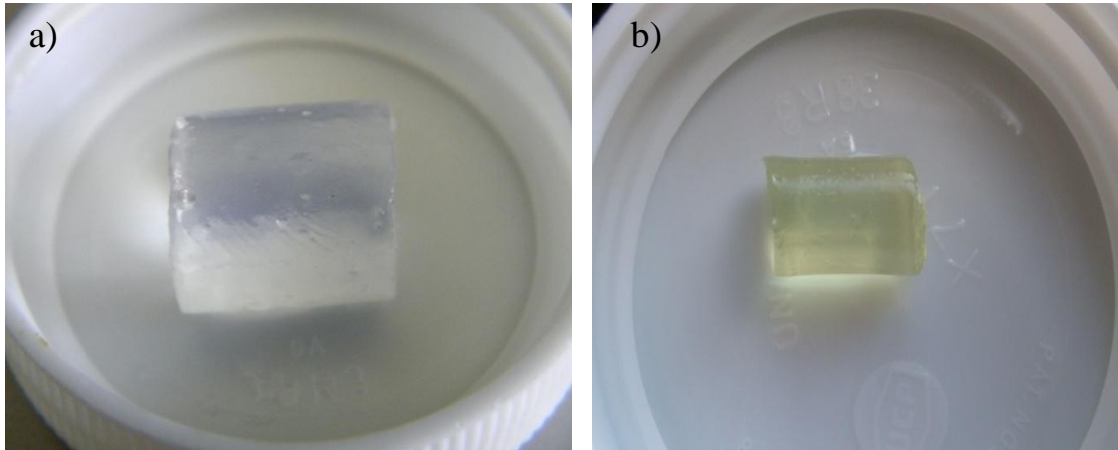
Etanol, su ve meloksikam uygun hacimli cam şişede tam çözünme oluncaya kadar karıştırılmıştır. Hazırlanan çözelti iki yarı şişeye 55 mL'lik hacimlerde paylaştırılmıştır. Çözeltilerden birinin içerisine önceden ağırlığı bilinen şişmiş haldeki

jel atılmış, diğeri yükleme çözeltisindeki zamanla absorbans değişimini belirlemek için kullanılmıştır. Çalışmalar oda sıcaklığında yürütülmüştür.



**Şekil 3.7.** MLX yükleme şematik gösterimi

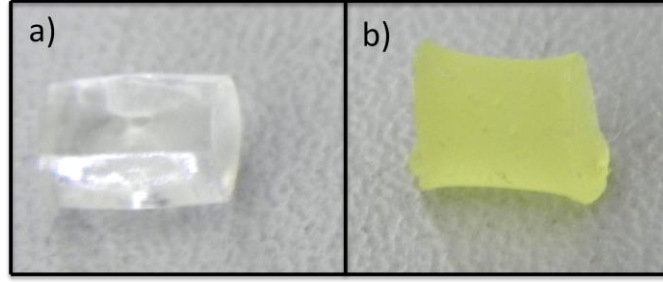
Hidrojel bulunan yükleme çözeltisinin ve jelsiz çözeltinin 15 gün boyunca belirli aralıklarla UV ölçümleri alınmıştır. Yükleme çözeltisinin absorbans değerlerinin sabitlenmesi ile hidrojinin maksimum ilâç çözeltisi absorpladığı belirlenmiş ve yükleme son verilmiştir. Jellere ait görüntüler Şekil 3.8'de verilmiştir.



**Şekil 3.8.** a) İlaç yükleme öncesi jel (BB13); b) ilaç yüklü jel (BB13)

Etken madde yükleme üzerine bir diğere deneme sıcaklık etkisi ile gerçekleştirilmiştir. Yükleme çözeltisi olarak 0,005 g MLX içeren 100 mL EtOH ve 10 mL H<sub>2</sub>O bileşenli çözelti karışımı kullanılmıştır. Bu çalışmada 40 °C etüvde kurutulan AA monomerinin molce %0,1'i oranında MBA içeren, P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) hidrojel kullanılarak yükleme yapılmıştır (Şekil 3.9).

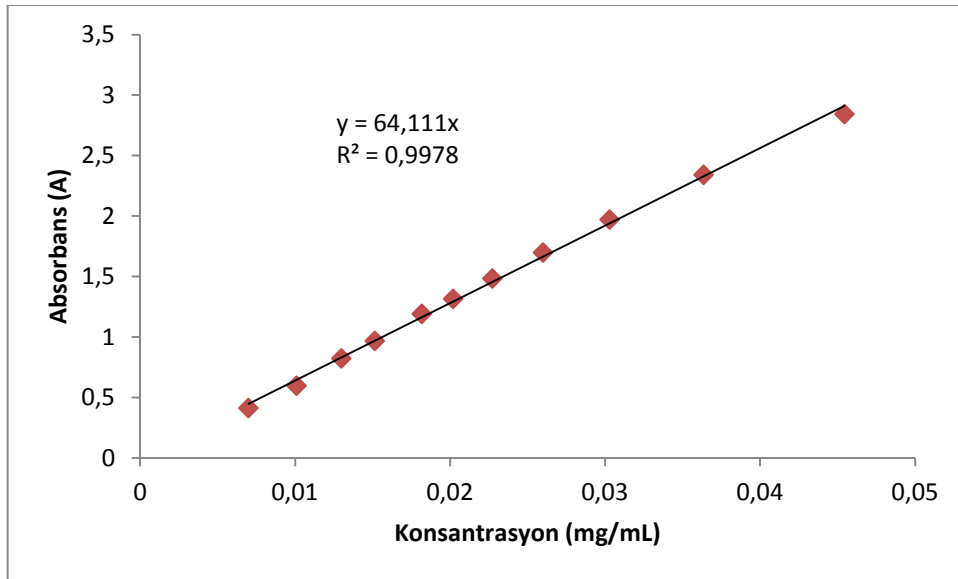




**Şekil 3.9.** a) İlaç yüklemeye yapılmadan önce; b) ilaç yüklemeye yapıldıktan sonra kuru jel

### **3.2.2.2. UV spektrofotometrik yöntemle etken madde kalibrasyon doğruları**

Hydrojelle etken madde yüklemeye çalışmasında etken maddenin taşıyıcı sisteme yüklenen miktarı önemli bir etkidir. Bu sebeple MLX'in etken madde yüklemeye çalışması öncesinde yüklemeye çözeltisinde kalibrasyon grafiği çıkarılmıştır. Kalibrasyon çözeltisi 100 mL EtOH, 10 mL H<sub>2</sub>O kullanılarak hazırlanmıştır. Hazırlanan çözelti içerisinde 0,01 g MLX çözülmüş ve MLX'in maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunda (362 nm) çözeltinin absorbans değeri kaydedilmiştir. Kalibrasyon çözeltisine EtOH/H<sub>2</sub>O karışımı ilave edilmiş, seyrelmeye bağlı olarak absorbanstaki düşüşle kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur (Şekil 3.10). Oluşturulan kalibrasyon grafiği ile kalibrasyon doğru denklemi belirlenmiştir.



**Şekil 3.10.** MLX'in EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında kalibrasyonu

### 3.2.3. Kontrollü salım çalışmaları

*In vitro* olarak yapılan salım çalışmaları için pH 7,4'e ayarlanmış fosfat tampon çözeltisi kullanılmıştır.

*Tampon Çözelti Hazırlama:* Uygun hacimli bir şişede 13,6 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (Riedel-de Haën) 500 mL su içerisinde çözülmüştür. Başka bir şişede 2 g NaOH (Riedel-de Haën) 100 mL suda çözülerek ilk karışıma eklenmiştir. Oluşan yeni çözelti bir süre karıştırılmış ve bu karışımın pH'ı 6M NaOH çözeltisi ile 7,4'e ayarlanmıştır. Çözeltinin hacmi 1 L'ye tamamlanmıştır.

EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında sentezlenen hidrojele yüklenen etken maddenin salım çalışmaları vücut ortamına benzer pH 7,4 fosfat tampon çözeltisinde 37 °C sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. UV ölçümleri sırasında çözelti karışımı manyetik karıştırıcıda 250-300 rpm hızında karıştırılarak salınan ilacın çözeltinin her yerine eşit dağılması sağlanmıştır. UV ölçümleri için tampon çözeltiden alınan numune, çözelti hacminin değişmemesi için ölçümden sonra tekrar çözeltiye ilave edilmiştir. İlk 4 saatte 30 dakikada bir, sonra ki 16 saatte 1'er saat arayla, toplamda 20 saatlik ölçüm yapılmıştır.

MLX yüklü hidrojelden ilaç salım miktarının belirlenmesi için, her ölçümde MLX'e ait maksimum absorbansın gözleendiği dalga boyuna karşılık gelen absorbans değerleri kaydedilerek, MLX kalibrasyon grafiğine göre salınan MLX miktarı hesaplanmış elde edilen değerler grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.12).

### 3.3. Hidrojel bünyesinde nanometal sentezi ve karakterizasyonu

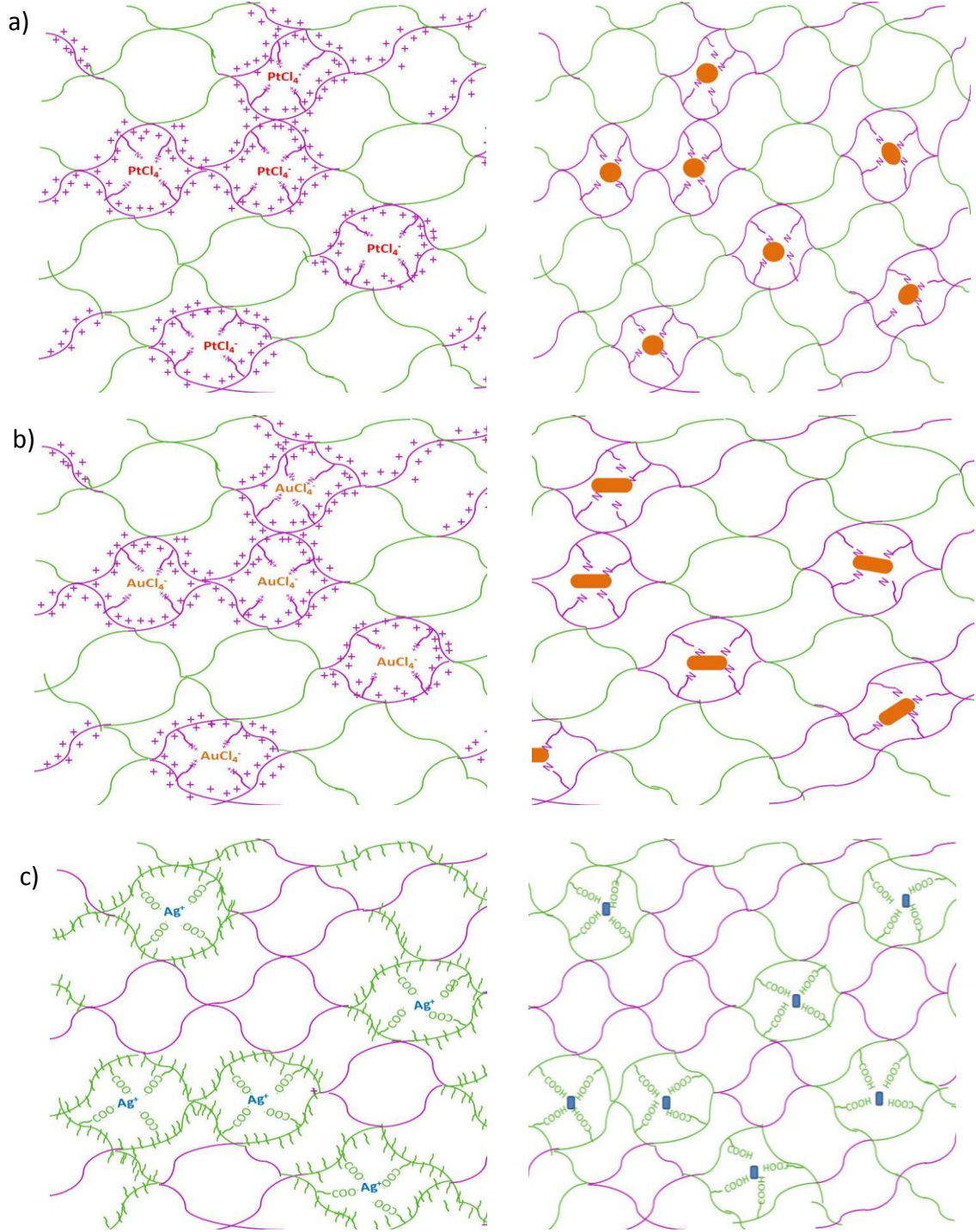
P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel asidik ortamda DMA kısımlarının proton alarak iyonik hal alması, bazik ortamda AA bloğunun proton vererek iyonlaşması sebebiyle farklı uygulamalara olanak tanımaktadır. Hem artı hem eksi yüke sahip olabilen P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel (BB11) özellikle metal nanopartikül sentezinde ebatların kontrollü ayarlanması ve üretilen nanometal partiküllerin stabilizasyonu için uygun ortam olarak düşünülmüş ve farklı metal nanopartiküllerin üretiminde bu jeller kullanılmıştır.

P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel bünyesinde nanopartikül sentezinde; gümüş (Ag), platin (Pt), altın (Au) gibi metaller hedef olarak seçilmiştir. Bazik pH değerlerinde (pH 8 civarı) akrilik asit anyonik özellik göstermektedir. Bu sayede bazik çözeltide bulunan hidrojele Ag kaynağı olarak AgNO<sub>3</sub> ilave edilerek akrilik asitin COO<sup>-</sup> grupları ile Ag<sup>+</sup> iyonları arasında kompleksleşme sağlanır. Ortama ilave edilen indirgeme ajanı NaBH<sub>4</sub> ile Ag nanopartikülleri sentezlenir.

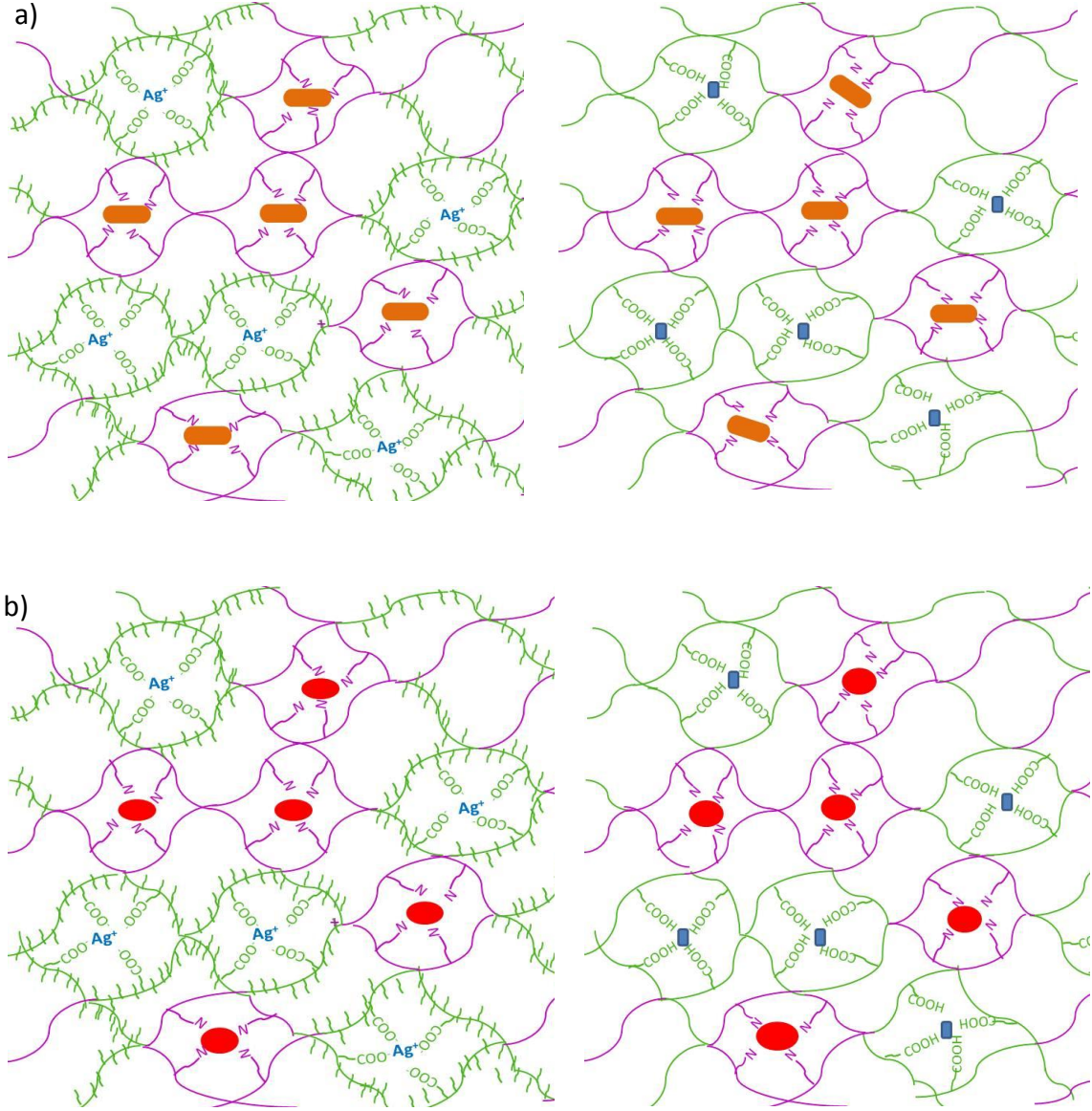
Benzer şekilde P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel yapısında bulunan DMA kısımlarının sulu (asidik) ortamda katyonik özellik göstermesinden faydalanarak Pt ve Au gibi metallerin hidrojele yüklenmesi ve nanometal partikül eldesi gerçekleştirilir.

Asidik ortamda Pt, Au nanopartikül, bazik ortamda Ag nanopartikül oluşumunun şematik gösterimi Şekil 3.11'de verilmiştir.

P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojeller yapılarında bulunan azot ve karboksil grupları sayesinde aynı anda hidrojel bünyesinde anyonik ve katyonik nanopartikül sentezine olanak tanır. Au ve Pt nanopartikülleri içeren jellere ikinci bir işlem uygulanarak bazik ortamda Ag nanopartikülleri yüklenebilir. Bunun için Au ve Pt nanopartikülleri içeren jeller ikiye bölünür. Bazik ortama atılan jellerin karboksil grupları proton vererek anyonik hale geçer. AgNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilerek COO<sup>-</sup> iyonları ile Ag<sup>+</sup> arasında kompleksleşme sağlanır. NaBH<sub>4</sub> ile Ag<sup>+</sup> iyonları indirgenir ve yapıda Au ve Pt nanopartikülleri ile birlikte Ag nanopartikülleri sentezlenir. Au/Ag ve Pt/Ag nanopartikül sentezleri şematik olarak Şekil 3.12'te verilmiştir.



**Şekil 3.11.** a)  $\text{PtCl}_6^{3-}-\text{NR}_4^+$  kompleksleşmesi ve Pt nanopartikül-hidrojel hibrit sistem şematik gösterimi, b)  $\text{AuCl}_4^- - \text{NR}_4^+$  kompleksleşmesi ve Au nanopartikül-hidrojel hibrit sistem şematik gösterimi, c)  $\text{Ag}^+ - \text{COO}^-$  kompleksleşmesi ve Ag nanopartikül-hidrojel hibrit sistem şematik gösterimi.



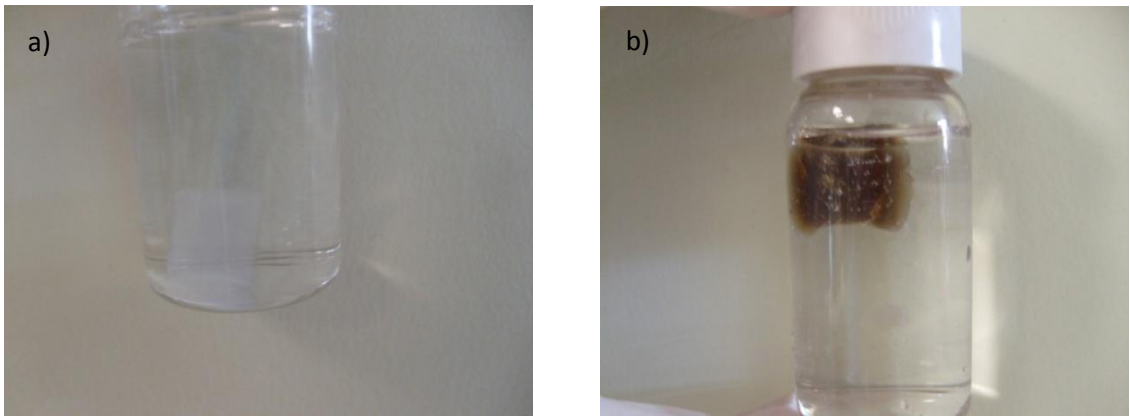
**Şekil 3.12.** a) Au nanopartikül içeren hidrojel ile  $\text{Ag}^+$  kompleksleşmesi (sol) ve nanoAg ve nanoAu içeren hibrit sistem şeması, b) Pt nanopartikül içeren hidrojel ile  $\text{Ag}^+$  kompleksleşmesi (sol) ve nanoAg ve nanoPt içeren hibrit sistem şeması

Nanopartikül sentezinde AA monomerinin %0,1'i oranında MBA çapraz bağlayıcı içeren  $\text{P}(\text{DMA}_{0,5}/\text{AA}_{0,5})$  hidrojel (BB11) kullanılmıştır.



### 3.3.1. Ag nanopartikül sentez yöntemi

0,01M  $\text{AgNO}_3$  stok çözeltisi metal iyonların ışıkla indirgenmesini engellemek amacıyla ışık geçirmeyen balon jode hazırlanmıştır. Hazırlanan 10 mL stok çözeltiden 3 mL uygun hacimli cam şişelere alınmış ve hacmi çift distile su ile 10 mL'ye tamamlanmıştır. Hidrojel yapısında bulunan karboksil ve azot gruplarının iyonlaşmasını sağlamak amacıyla  $\text{AgNO}_3$  çözeltisinin pH'ı bazik pH değerine (pH 8 civarı) ayarlanmıştır. Yaklaşık 1,2 g ağırlığındaki şişmiş  $\text{P(DMA}_{0,5}/\text{AA}_{0,5})$  hidrojel, hazırlanan çözelti ortamına atılmış ve 24 saat rollerde karıştırılmıştır (Şekil 3.13.a). 24 saat sonunda çözelti ortamından alınan jel çift distile su ile yıkanarak yüzeydeki tuzlardan arındırılmıştır. Metal tuzların indirgenmesini sağlamak amacıyla, metal yüklü hidrojel 10 mL 0,01 M  $\text{NaBH}_4$  çözeltisine atılmıştır. İndirgeme işleminin tamamlanması için 12 saat jeller çözelti ortamında bekletilmiş ve sonra çift distile su ile jel yüzeyindeki kimyasallar temizlenmiştir (Şekil 3.13.b). Sentezlenen nanometal yüklü hidrojel öğütülerek 40 °C etüvde kurutulmuştur. Bu yöntem ile Ag nanopartikülleri jel bünyesinde sentezlenmiştir. Nanopartikül sentezinin başarı ile gerçekleştiği ilk olarak jellerdeki renk değişimi ile gözlenmiş, ardından alınan TEM görüntüleri ile doğrulanmıştır.

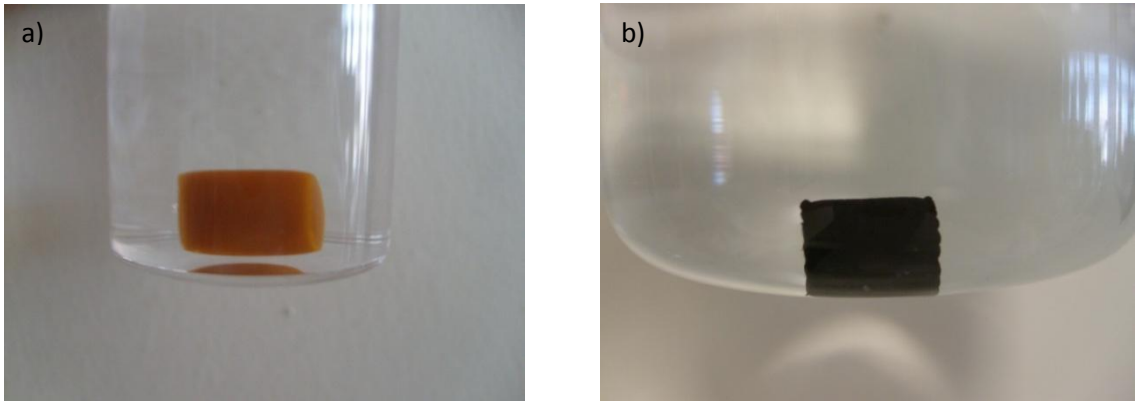


**Şekil 3.13.** a)  $\text{AgNO}_3$  çözeltisinde bekletildikten sonra ( $\text{Ag}^+$  jel kompleksi)

b)  $\text{NaBH}_4$  ile indirgendikten sonra (Ag metal nanopartikül)

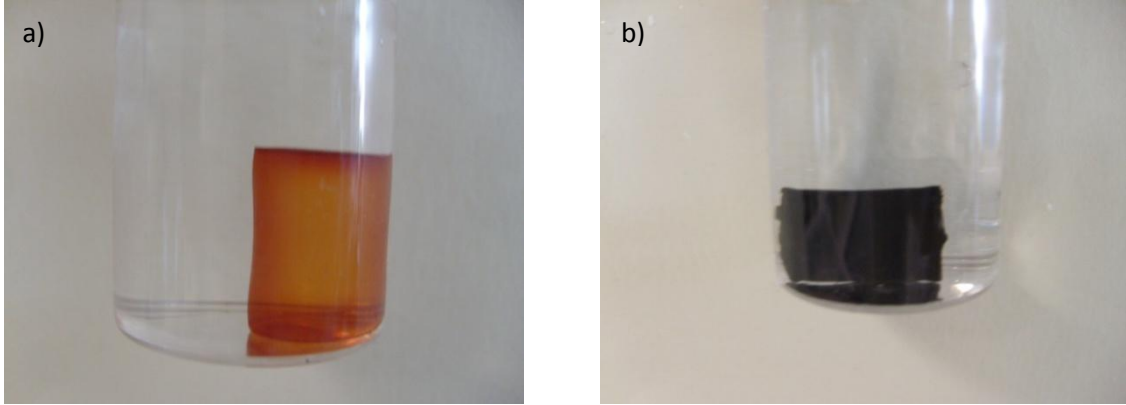
### 3.3.2. Au ve Pt nanopartikül sentez yöntemi

Au ve Pt nanopartikül sentezleri Ag nanopartikül sentezi ile benzer şekilde fakat asidik ortamda gerçekleştirilmiştir. Bunun için öncelikle 0,01M  $\text{HAuCl}_4$  ve  $\text{K}_2\text{PtCl}_6$  stok çözeltileri ışık geçirmeyen balon jöjelerde hazırlanmıştır. Hazırlanan 10'ar mL stok çözeltilerden 3'er mL uygun hacimli cam şişelere alınmış ve hacmi çift distile su ile 10 mL'ye tamamlanmıştır.  $\text{HAuCl}_4$  ve  $\text{K}_2\text{PtCl}_6$  çözeltilerinin pH'ı asidik pH değerine (pH 5 civarı) ayarlanmıştır. 1,2 g ağırlığındaki şişmiş  $\text{P(DMA}_{0,5}/\text{AA}_{0,5})$  hidrojeller, hazırlanan çözelti ortamına atılmış ve 24 saat rollerda karıştırılmıştır (Şekil 3.14.a-3.15.a). 24 saat sonunda çözelti ortamından alınan jeller çift distile su ile yıkanarak yüzeydeki tuzlardan arındırılmıştır. Metal tuzların indirgenmesini sağlamak amacıyla, metal yüklü hidrojeller 10 mL 0,01 M  $\text{NaBH}_4$  çözeltisine atılmıştır. İndirgeme işleminin tamamlanması için 12 saat çözelti ortamında bekletilmiş ve sonra çift distile su ile jel yüzeyindeki kimyasallar temizlenmiştir (Şekil 3.14.b-3.15.b). Au ve Pt nanopartikülleri içeren jeller ikiye bölünmüş, bölünen parçalardan biri karakterizasyonda kullanılmak üzere 40 °C etüvde öğütülerek kurutulmuş, diğeri Au/Ag ve Pt/Ag nanopartikülleri sentezlemek amacıyla kullanılmıştır.



**Şekil 3.14.** a)  $\text{HAuCl}_4$  çözeltisinde bekletildikten sonra ( $\text{AuCl}_4^-$  jel kompleksi)

b)  $\text{NaBH}_4$  ile indirgendikten sonra (Au metal nanopartikül)



**Şekil 3.15.** a)  $K_2PtCl_6$  çözeltisinde bekletildikten sonra ( $PtCl_6^-$  jel kompleksi)  
b)  $NaBH_4$  ile indirgendikten sonra (Pt metal nanopartikül)

### 3.3.3. Au/Ag ve Pt/Ag nanopartikül sentez yöntemi

3 mL 0,01M  $AgNO_3$  çözeltisinden alınarak hacmi çift distile su ile 10 mL'ye tamamlanmış, hazırlanan bu çözeltiliye Au ve Pt nanopartikülü içeren jellerin diğer yarıları ayrı ayrı atılmıştır. 24 saat  $AgNO_3$  çözeltisinde bekletilen jeller temizlenerek 10 mL 0,01 M  $NaBH_4$  çözeltisinde indirgenmiştir. İndirgeme sonrasında jeller tekrar temizlenmiştir. Sentezlenen nanometal yüklü hidrojel öğütülerek 40 °C etüvde kurutulmuştur. Nanopartikül sentezi jellerdeki renk değişimi ve alınan TEM görüntüleri ile doğrulanmıştır.

### 3.3.4. TEM analizi

Jeller TEM analizi için olabildiğince küçük boyutlarda öğütülüp, kurutulmuştur. Bu yöntemle elde edilen jel tozları su içerisinde homojen dağıtılarak damlatma yöntemi ile gride alınmış ve TEM görüntüleri çekilmiştir.

TEM görüntüleri hidrojel bünyesinde 10-20 nm çapında Ag, Au, Pt, Au/Ag, Pt/Ag nanometal sentezinin başarıyla gerçekleştiği doğrulanmıştır.



## 4. DENEYSEL BULGULAR VE YORUM

### 4.1. Hidrojel karakterizasyonu

Farklı çapraz bağ oranı ve molce farklı komonomer oranı kullanılarak elde edilen PDMA, PAA, P(DMA/AA) hidrojellerin fiziksel kararlılıkları, esneklik ve yumuşaklıkları gözlemlenmiş ve Çizelge 4.1’de verilmiştir.

**Çizelge 4.1.** Sentezlenen jellerin fiziksel özellikleri

Deney Kodu	Hidrojel içerikleri	MBA (%)	Esneklik	Yumuşaklık Sertlik	Parçalanma	Şişme
BB1	P(DMA)	5,0	Kötü	Yumuşak	Var	Orta
BB2		2,0	Karasız jel			
BB3		1,0	Karasız jel			
BB4		0,5	Karasız jel			
BB5		0,1	Karasız jel			
BB6	P(AA)	1,0	Kötü	Sert	Var	Az
BB7		0,5	İyi	Yumuşak	Yok	Orta
BB8		0,1	İyi	Yumuşak	Yok	İyi
BB9	P(DMA <sub>0,5</sub> /AA <sub>0,5</sub> ) H <sub>2</sub> O’da	1,0	Orta	Yumuşak	Yok	Az
BB10		0,5	Orta	Yumuşak	Yok	Orta
BB11		0,1	İyi	Yumuşak	Yok	İyi
BB12	P(DMA <sub>0,7</sub> /AA <sub>0,3</sub> ) EtOH’da	0,1	Karasız jel			
BB13	P(DMA <sub>0,3</sub> /AA <sub>0,7</sub> ) EtOH’da	0,1	İyi	Yumuşak	Yok	İyi

#### 4.1.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin farklı ortamlarda ve farklı pH'larda zamanla değişiminin incelenmesi

##### 4.1.1.1. PDMA hidrojel sentezi

Farklı çapraz bağlayıcı oranında sentezlenen PDMA hidrojellerden yalnız %5 oranında MBA içeren jel (BB1) kararlılık göstermiş, diğer jeller (BB1-2,3,4,5) jel yapısında sentezlenememiştir. %5 oranında MBA içeren jel (BB1) jel kolay parçalanma eğilimindedir ve esnekliği, parçalanma özelliğinden dolayı yeterli değildir (Şekil 4.1).

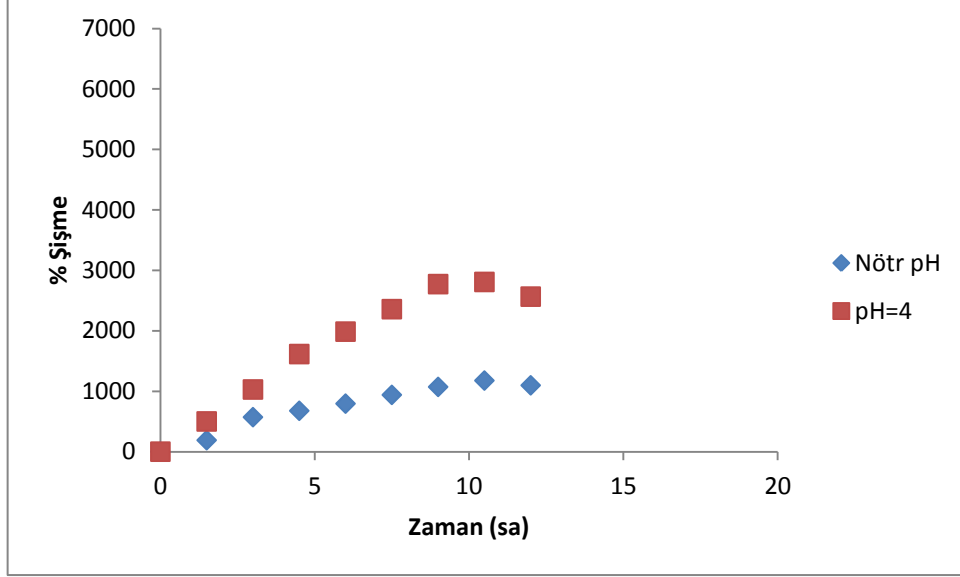


**Şekil 4.1.** %5 MBA içeren PDMA hidrojel (BB1)

PDMA hidrojel pH-duyarlı hidrojellerdendir. Asidik pH'larda tersiyer amin kısmında blanan azot atomu, proton alarak artı yüklü konuma geçmesi DMA'nın asidik ortamda daha çok su absorplaması ve dolayısıyla daha çok şişmesi anlamına gelir. PDMA hidrojel ile nötr ve asidik pH'ta yapılan şişme çalışmaları bunu doğrulamıştır. (Şekil 4.2).

Nötr ve asidik pH değerinde yapılan şişme çalışmalarında PDMA hidrojinin nötr pH'ya oranla asidik pH değerinde 3 kat daha fazla şiştiği gözlenmiştir. Bu durum asidik ortamda jelde bulunan azot gruplarının protonlanması sonucu oluşan hidrojen bağı ile açıklanmaktadır. Protonlanan azot grupları artı yüklü hale geçer ve jelde bulunan H<sub>2</sub>O molekülleri ile artı yüklü azot grupları arasında hidrojen bağı etkileşiminin yanı sıra

iyon-dipol etkileşimi ortaya çıkar. Bu etkileşimler jelin daha fazla şişmesine neden olur. PDMA hidrojinin şişme profili yaklaşık 10,5 saatte dengeye ulaşmış, daha fazla ortamda bekletme ile jelde parçalanmalar olduğu gözlenmiştir.

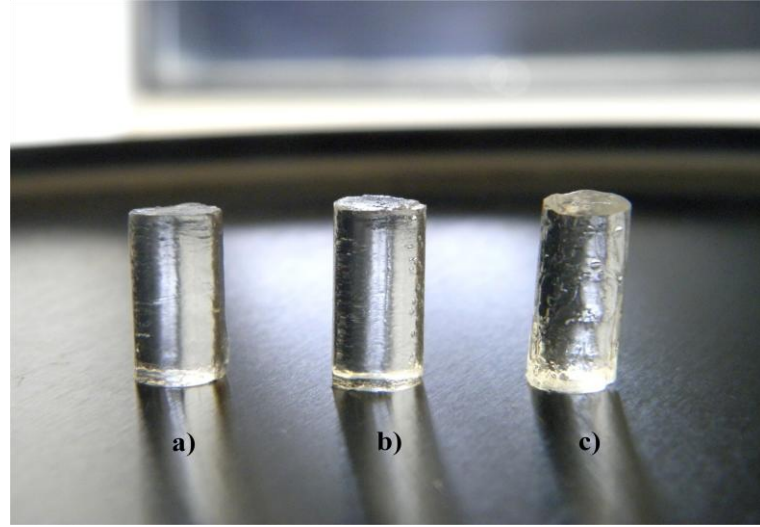


Şekil 4.2. 5 MBA içeren PDMA hidrojinin (BB1) pH şişme davranışı

#### 4.1.1.2. PAA hidrojel sentezi

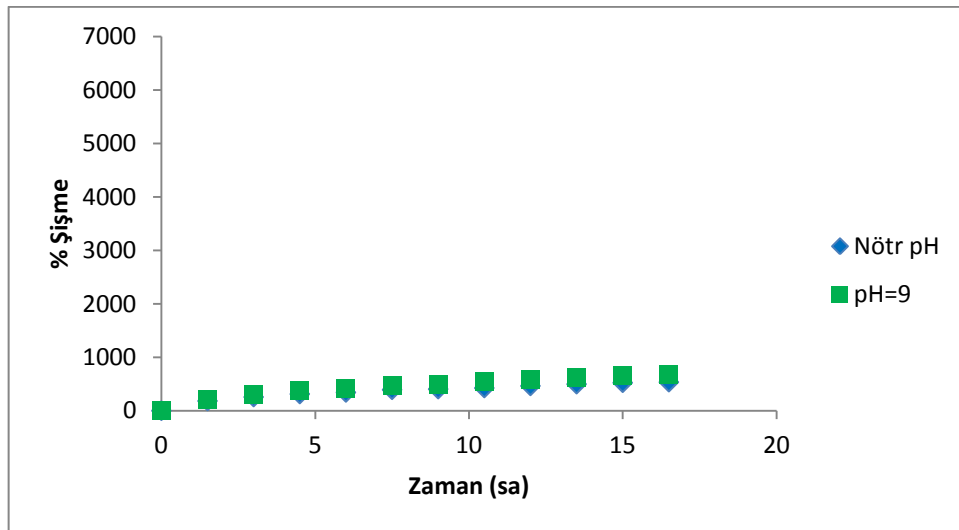
Farklı çapraz bağlayıcı oranlarında PAA hidrojelleri sentezlenmiştir (Şekil 4.3). Suda ilk şekillerini koruyarak şişmeleri ve pipetlerden çıkarılırken dağılmamaları her bir hidrojinin kararlı yapıya sahip olduğunu göstermektedir.

Hidrojelerde çapraz bağlayıcı oranı arttıkça, şişme oranı azalmaktadır. Çapraz bağlayıcı oranının artması ile polimer zincirlerinin bağlanma noktası artar ve birbirine daha yakın polimerler zincirleri oluşur. Bu durum çözücü absorpsiyonunun düşmesine sebep olmaktadır. Şekil 4.3'te görüldüğü gibi %1, %0,5 ve %0,1 oranında MBA içeren jellerden en fazla şişen %0,1 MBA çapraz bağlayıcısı içeren BB8 kodlu jeldir.



**Şekil 4.3.** PAA hidrojelleri a) %0,1 MBA içeren hidrojel (BB8); b) %0,5 MBA içeren hidrojel (BB7); c) %1 MBA içeren hidrojel (BB6)

DMA'ya benzer şekilde AA monomeri de pH-duyarlılık göstermektedir. Bazik pH'larda AA üzerindeki karboksil grupları proton vererek eksi yüklü hale geçer. Bu da AA'nın bu pH aralığında daha çok su absorptasyonu ve dolayısıyla daha çok şişmesi anlamına gelmektedir. %0,1 oranında MBA içeren BB8 kodlu jel ile farklı pH'lar da şişme testi yapılmış ve sonuçlar aşağıdaki grafikte verilmiştir (Şekil 4.4).

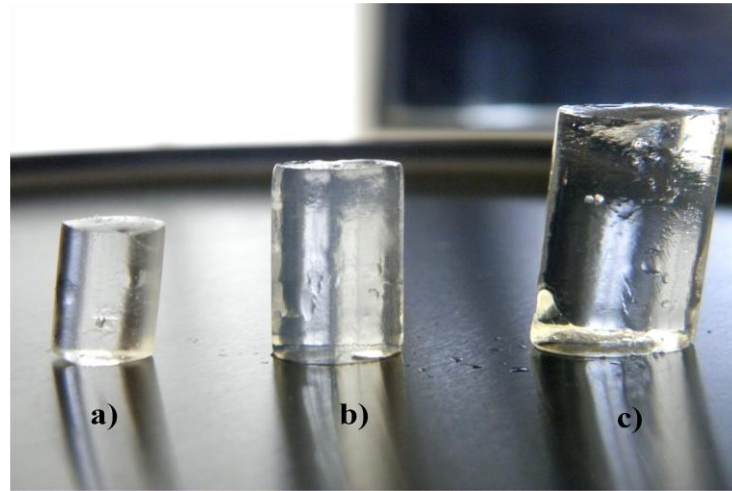


**Şekil 4.4.** %0,1 MBA içeren PAA hidrojele (BB8) ait farklı pH'larda şişme davranışı

PAA hidrojel ile nötr ve bazik pH değerlerinde şişme testi yapılmış, en fazla şişmenin bazik pH değerinde olduğu gözlenmiştir. Bu durum PAA hidrojinin pH-duyarlı olduğunu göstermektedir. Bazik pH değerlerinde hidrojelde bulunan karboksil grupları proton vererek eksi yüklü hale geçer. Jelde bulunan polar H<sub>2</sub>O molekülleri ile COO<sup>-</sup> iyonları arasında hidrojen bağı ve iyon-dipol etkileşimi gerçekleşir. Bu, jeldeki bağı su miktarını dolayısıyla şişmeyi artırır.

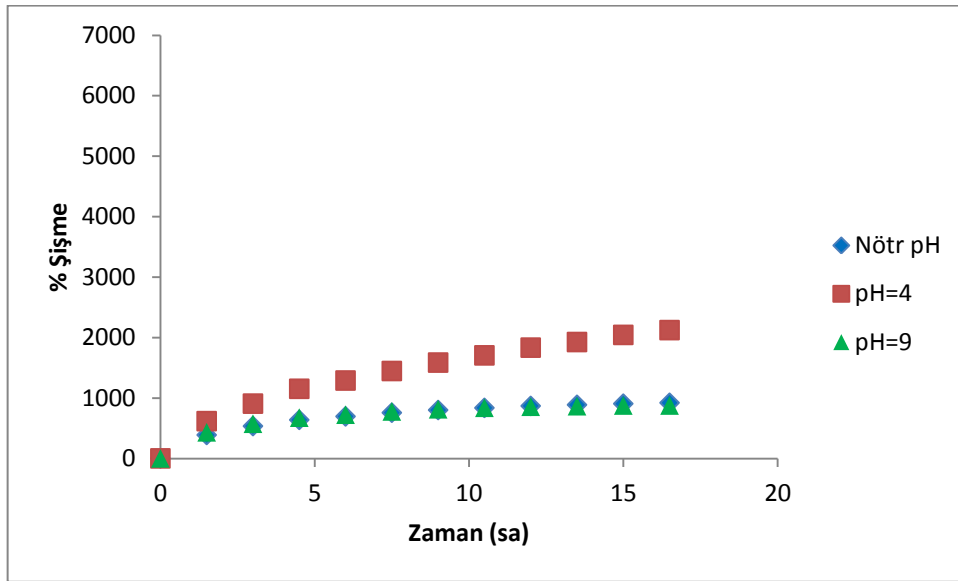
#### **4.1.1.3. P(DMA/AA) hidrojel sentezi**

Farklı çapraz bağlayıcı oranında saf suda P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojelleri sentezlenmiştir (Şekil 4.5). %1 oranında MBA çapraz bağlayıcı içeren hidrojel (BB9) kararlı bir yapıya sahiptir fakat yeterince esnek ve yumuşak değildir ve en az şişme oranına sahiptir. Jelin şişme miktarının düşmesi ilaç yükleme çalışmaları için kullanılacak jele daha az ilaç yüklenmesi olduğu anlamına gelmektedir. %0,5 MBA içeren jel (BB10) ise benzer şekilde kararlılık göstermektedir. % 0,5 MBA içeren jel, %1 oranlı jele göre daha yumuşak ancak yeterince esnek değildir. %0,1 oranında MBA içeren EtOH da sentezlenen jelin (BB11) en iyi şişme, esneklik ve yumuşaklığa sahip olduğu gözlenmiştir.



**Şekil 4.5.** P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojelleri a) % 1MBA içeren jel; b) %0,5MBA içeren jel; c) %0,1 MBA içeren jel

Nanopartikül sentez çalışmalarında kullanılacak hidrojellerin, kullanım alanına bağlı olarak şişme, esneklik, yumuşaklık gibi fiziksel özelliklere sahip olması gerekmektedir. Jele yüklenecek metalin anyonik ya da katyonik özelliğinden dolayı kullanılacak hidrojellerin de anyonik ya da katyonik olması gerekmektedir. P(DMA/AA) hidrojel yapılarında bulunan karboksil grupları ve tersiyer amin gruplarında bulunan azot atomlarının varlığından dolayı iki farklı yükte ki metali aynı jelde tutabilmektedir. Tüm bu fiziksel ve kimyasal sebepler göz önünde bulundurularak % 0,1 oranında MBA çapraz bağlayıcı içeren H<sub>2</sub>O'da sentezlenen P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel (BB11) metal nanopartikül sentezinde kullanılmıştır. %0,1 oranında MBA çapraz bağlayıcı içeren BB11 kodlu jel ile farklı pH'lar da şişme çalışmaları yapılmış ve sonuçlar grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. %0,1 MBA içeren P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojele (BB11) ait şişme grafiği

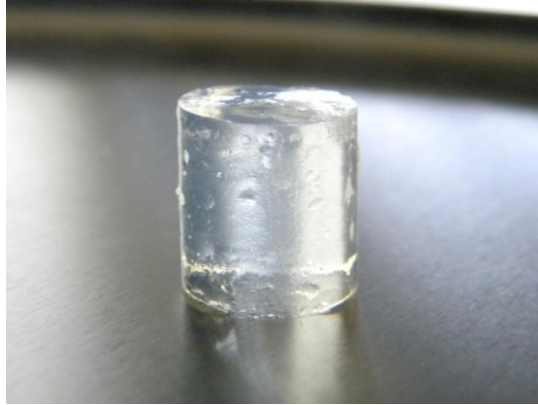
P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel ile nötr, asidik ve bazik pH değerlerinde şişme testi yapılmış en fazla şişmenin asidik pH değerinde olduğu gözlenmiştir. P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojinin (BB11) asidik pH değerinde daha fazla şişme nedeni DMA yapısında bulunan tersiyer amin gruplarındaki azot atomunun AA'da bulunan karboksil gruplarına göre daha aktif olması ve proton alarak artı yüklü hale gelmesidir. DMA yapısında bulunan azot gruplarının karboksil gruplarında bulunan oksijen atomlarından daha elektronegatif

olması, jel bünyesindeki bağlı su oranını arttırmış ve daha güçlü hidrojen bağı etkileşimi ile daha fazla şişme gerçekleşmiştir.

#### **4.1.1.4. EtOH/H<sub>2</sub>O karışımında sentezlenen P(DMA/AA) hidrojel**

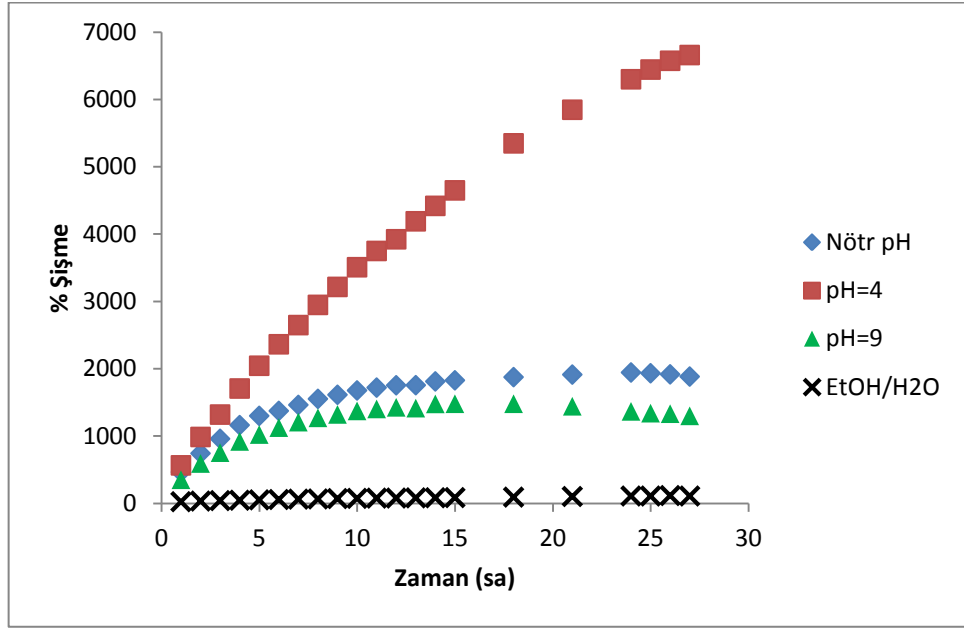
EtOH/H<sub>2</sub>O karışımında P(DMA<sub>0,7</sub>/AA<sub>0,3</sub>) hidrojeli (BB12), yapısında bulunan DMA bloğunun fazlalığı ve kullanılan %0,1 oranında MBA'in, DMA'nın jelleşmesi için yeterli olmaması nedeniyle kararlı jel yapısında elde edilememiştir.

P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) hidrojel (BB13), %0,1 MBA çapraz bağlayıcı oranında kararlı yapıda istenilen fiziksel özelliklerde sentezlenmiştir (Şekil 4.7). Yükleme çözeltisi olarak EtOH/H<sub>2</sub>O karışımı tercih edildiği için bu jel ilaç yükleme çalışmalarında da kullanılmıştır. EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında yapılan yüklemede, EtOH/H<sub>2</sub>O içerikli jelin kullanılması istenilen oranda yüklenmeye olanak tanımıştır.



**Şekil 4.7.** P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) hidrojel (BB13)

%0,1 oranında MBA çapraz bağlayıcı içeren P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) kuru jelin (BB13) (0,07g), pH 4, pH 7 ve pH 9 olmak üzere üç farklı pH değerinde ve EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında şişme davranışı incelenmiştir. BB13 P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) jeli ile farklı pH'larda yapılan şişme test sonuçları Şekil 4.8'de verilmiştir.



Şekil 4.8. P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) hidrojele (BB13) ait şişme grafiği

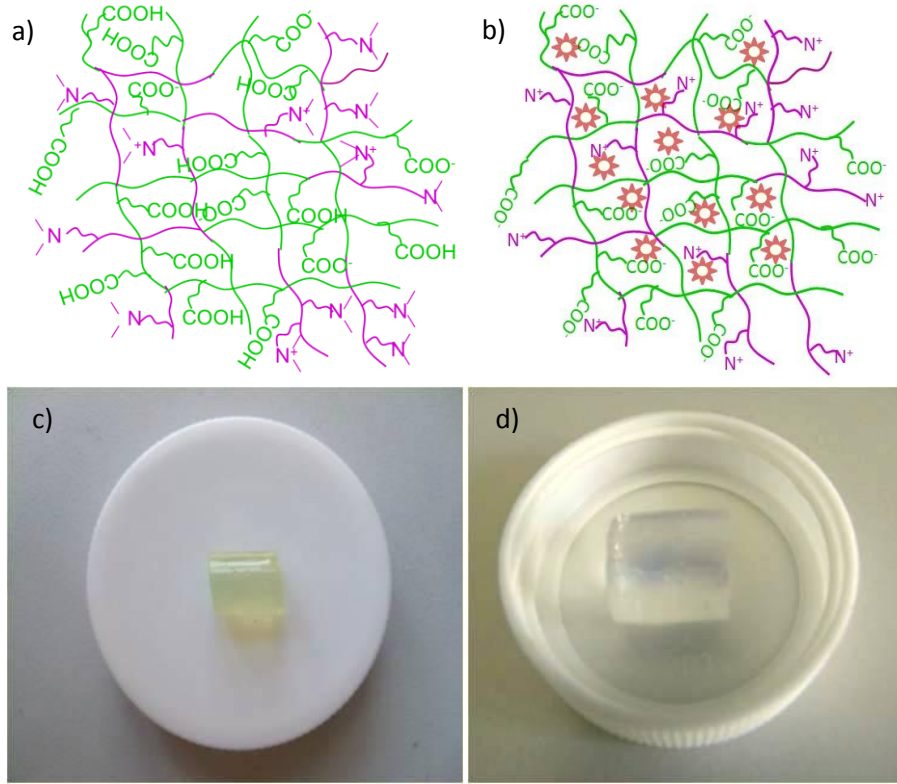
EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) hidrojelinde hemen hemen hiç şişmediği, pH 9 ve pH 7 çözeltilerinde birbirine yakın şişme profili sergilediği gözlemlenmiştir. Bu üç çözeltilerde jelin ait şişme profilinin 15 saatte dengeye ulaştığı gözlemlenmiştir. Yine aynı hidrojelinde pH 4'te şişme profili incelendiğinde ise çok ciddi bir kütle artışı tespit edilmiştir. pH 4'te yapılan şişme çalışmasında başlangıç ağırlığı 0,07 g olan jelin 27 saat sonraki ağırlığının 5,3 grama kadar yükseldiği ve şişme profilinin dengeye gelmediği gözlemlenmiştir. P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) hidrojelinde kimyasal yapısında bulunan, karboksil gruplarının AA oranının daha yüksek olmasına bağlı olarak bazik pH'larda daha yüksek şişme davranışı sergilemesi beklenirken, asidik pH'da daha yüksek şişme davranışı sergilediği saptanmıştır. Hidrojelinde asidik pH'larda daha yüksek şişme göstermesinin sebebi, H<sub>2</sub>O ortamında sentezlenen jel ile benzer şekilde DMA'nın proton alarak artı yüklü hale gelmesi, daha güçlü hidrojen bağı etkileşimi sağlaması şeklinde açıklanabilir.



## 4.2. Kontrollü ilaç salım çalışmaları

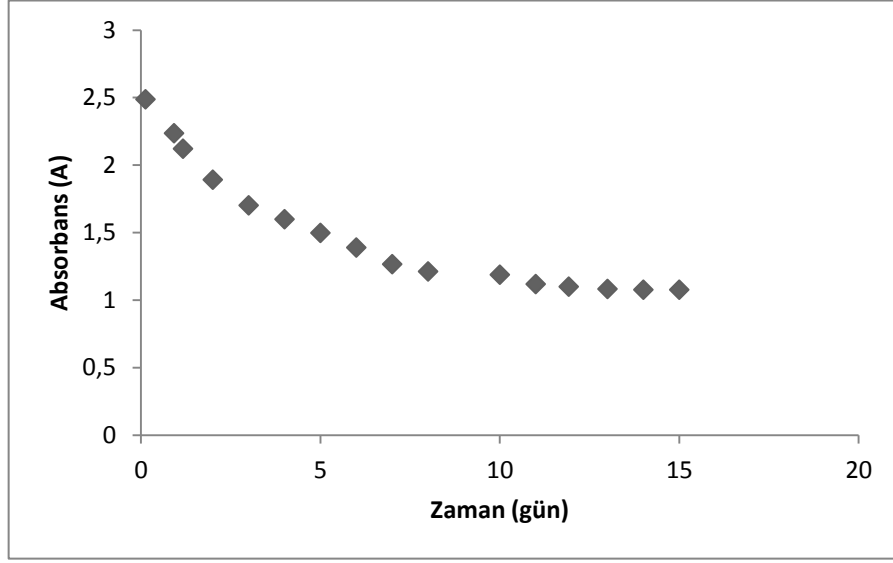
### 4.2.1. İlaç yükleme

Dinamik şişme davranışlarına ve fiziksel bazı özelliklerine (esneklik, kararlılık, yumuşaklık) göre ilaç salım sistemlerine uygun olduğu düşünülen P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>), BB13, hidrojel ile ilaç yükleme çalışmaları oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Hidrojelin model meloksikam (MLX) ilaç etken maddesini EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında absorplaması ile ilaç yüklü hidrojel elde edilmiş ve MLX moleküllerinin fiziksel olarak hidrojel içerisinde tutulması sağlanmıştır (Şekil 4.9).



**Şekil 4.9.** P(DMA/AA) hidrojelinin (BB13) a) ilaç yüklenmeden önce; b) ilaç yüklenmesinden sonraki şematik gösterimi; c) ilaç yüklenmesinden önceki jel görüntüsü; d) ilaç yüklenmesinden sonraki jel görüntüsü

Yükleme çözeltisinin ölçülen değerleri grafiğe geçirilerek zamana karşı yükleme çözeltisindeki absorpsiyon değişimi belirlenmiştir (Şekil 4.10).



**Şekil 4.10.** EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında içerisinde P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) jeli (BB13) bulunduran yükleme çözeltisinin zamanla absorbans değişimi

Yükleme miktarı çözeltideki absorbans değişimi göz önüne alınarak, MLX'in kalibrasyon denklemine göre hesaplanmıştır. Kalibrasyon grafiği denklemi;

$y = 64,111x$  olarak belirlenmiştir.

Kalibrasyon denklemine göre yüklenmeden önce ve sonra, yükleme çözeltisi ve kör çözelti ile ilgili değerler hesaplanmıştır (Çizelge 4.2).

**Çizelge 4.2.** Yüklenmeden önce ve sonra yükleme ve kör çözelti ile ilgili hesaplanan değerler

	Yükleme Çözeltisi		Kör çözelti
	Yüklenmeden önce (t=0)	15. gün	15. gün
<b>Absorbans (A)</b>	2,7190	1,0767	2,5757
<b>Derişim (mg/mL)</b>	0,0437	0,0170	0,0414
<b>Miktar (mg)</b>	2,4000	0,9330	2,2770

Yapılan hesaplamalara göre yükleme çözeltisine jel atılmadan önce yükleme çözeltisindeki MLX miktarı 1,726 mg iken, jel atıldıktan 15 gün sonra bu miktar 0,696 mg'a düşmüştür. Aynı şartlarda, içerisinde jel bulunmayan kör çözeltideki MLX miktarı 15. gün sonunda 1,64 mg olarak hesaplanmıştır. Kör çözeltide zamanla meydana gelen bu değişim deneysel hata olarak kabul edilmiş ve jele yüklendiği düşünülen miktardan düşülmüştür.

$$K = K_1 - K_2$$

$$K = 2,4 - 2,277 = 0,123 \text{ mg}$$

$K$  = Kör çözeltide azalan MLX miktarı (mg) (hata)

$K_1$  = İlk anda kör çözeltide bulunan MLX miktarı (mg)

$K_2$  = 15.gün sonunda kör çözeltide bulunan MLX miktarı (mg)

$$Y = Y_1 - Y_2 - K$$

$$= 2,4 - 0,9330 - 0,123 = 1,344 \text{ mg/1,1435g jel}$$

$Y$  = Jele yüklenen net MLX miktarı (mg)

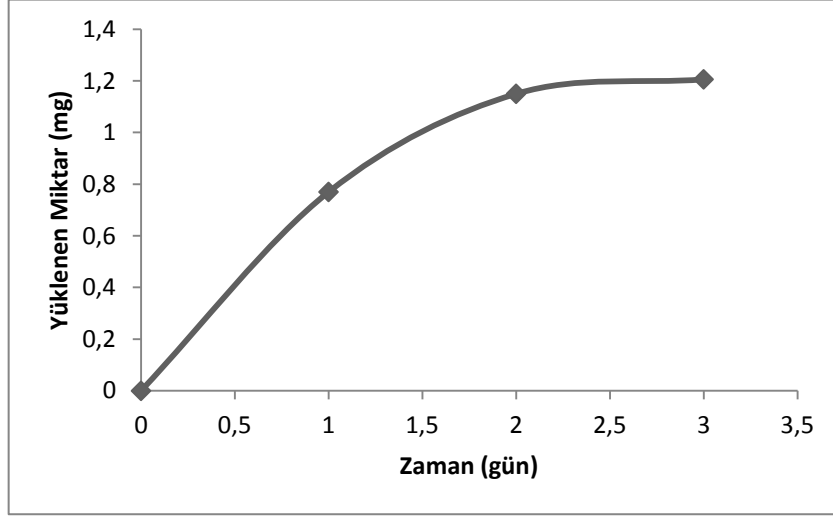
$Y_1$  = Yüklenme öncesi yükleme çözeltisinde bulunan MLX miktarı (mg)

$Y_2$  = Yüklenme sonrası yükleme çözeltisinde bulunan MLX miktarı (mg)

Yapılan hesaplamalar sonucunda P(DMA<sub>0,7</sub>/AA<sub>0,3</sub>) hidrojeline EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında yüklenen net MLX miktarı 1,344 mg/1,1435g jel olarak hesaplanmıştır.

40 °C'de yapılan yükleme çalışmasında, belirli aralıklarla yükleme çözeltisinin UV ölçümleri alınmış ve absorbans değerleri belirlenmiştir. Belirlenen absorbans değerlerinden kalibrasyon doğru denklemine göre jele yüklenen ilaç miktarı hesaplanmış ve değerler grafiğe geçirilmiştir.

Kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak jele yüklenen MLX miktarı hesaplanmış ve değerler grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.11).



**Şekil 4.11.** Jeldeki MLX miktarının zamanla değişimi

Kuru jele 40 °C’de etken madde yükleme çalışması ile oda sıcaklığında şişmiş jele etken madde yükleme çalışması kıyaslandığında, 40 °C sıcaklıkta yapılan ilaç yükleme çalışmasının oda sıcaklığında yapılan yüklemeye oranla 5 kat daha hızlı gerçekleştiği görülmüştür. Bu durum sıcaklık ile P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) hidrojelinin absorpsiyon hızının arttığını göstermektedir.

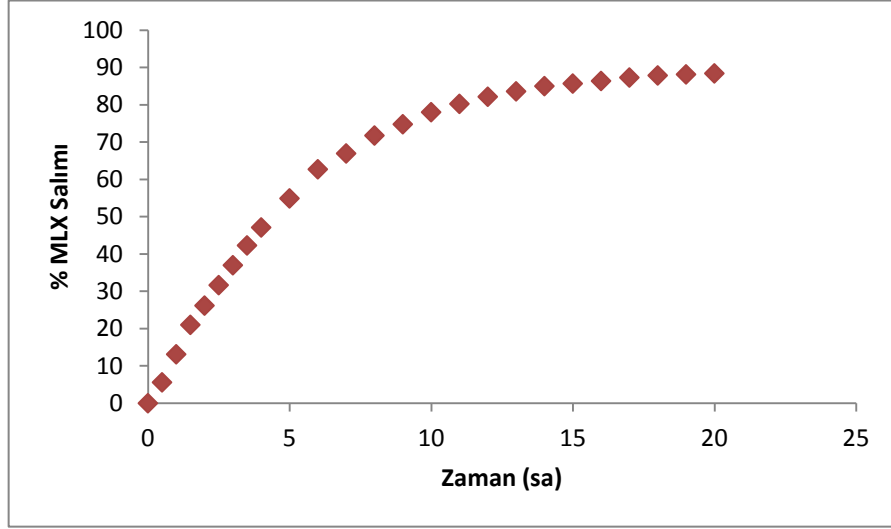
#### 4.2.2. Kontrollü salım çalışmaları

Oda sıcaklığında EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında yükleme yapılan P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>), hidrojel ile kontrollü salım çalışmaları 37 °C’de pH 7,4’te fosfat tampon çözeltisinde gerçekleştirilmiştir. 20 saatlik absorpsiyon ölçümlerinden kalibrasyon denklemleri ile salınan MLX miktarları ve % ilaç salım değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.3). Salımın gerçekleştiği jeldeki renk değişimi ile de gözlenmektedir (Şekil 4.13).

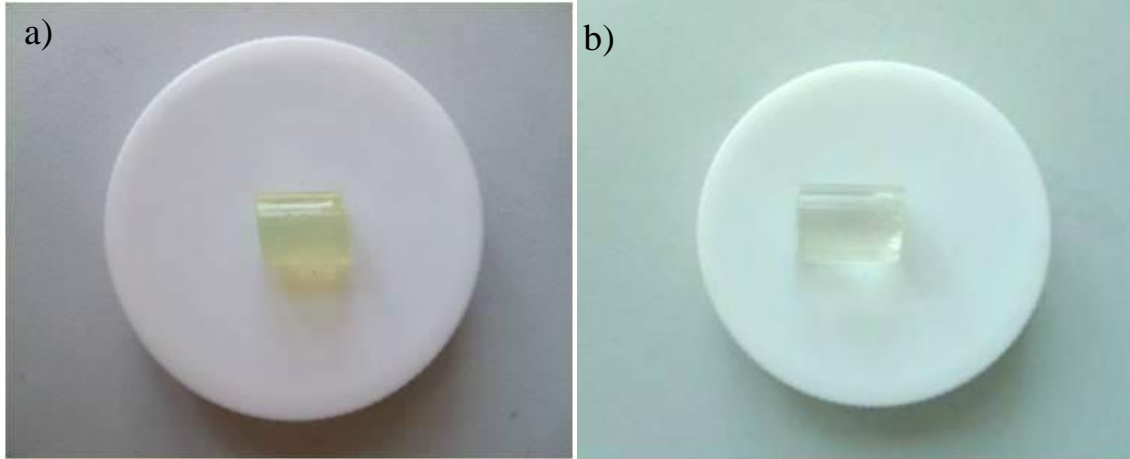
**Çizelge 4.3.** Salınan MLX miktarları ve % ilaç salım değerleri

Zaman (sa)	Absorbans (A)	Miktar (mg)	% İlaç salımı
0,5	0,1200	0,0753	5,60
1,0	0,2327	0,1763	13,12
1,5	0,3510	0,2824	21,01
2,0	0,4284	0,3517	26,17
2,5	0,5106	0,4254	31,65
3,0	0,5905	0,4971	36,99
3,5	0,6670	0,5684	42,29
4,0	0,7423	0,6332	47,11
5,0	0,8590	0,7379	54,90
6,0	0,9761	0,8428	62,71
7,0	1,0396	0,8998	66,95
8,0	1,1116	0,9643	71,75
9,0	1,1569	1,0050	74,78
10,0	1,2054	1,0484	78,01
11,0	1,2388	1,0784	80,24
12,0	1,2675	1,1041	82,15
13,0	1,2891	1,1235	83,59
14,0	1,3101	1,1423	84,99
15,0	1,3203	1,1515	85,68
16,0	1,3308	1,1609	86,38
17,0	1,3447	1,1733	87,30
18,0	1,3530	1,1808	87,86
19,0	1,3572	1,1846	88,14
20,0	1,3613	1,1882	88,41

Tablodaki veriler dikkate alınarak Şekil 4.12'deki salım grafiği elde edilmiştir.



**Şekil 4.12.** P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) 1,1435g kuru jelin EtOH/H<sub>2</sub>O'da şişmesi ve pH 7,4 fosfat tampon çözeltisinde 1,344 mg yüklenmesi sonraki MLX salımı



**Şekil 4.13.** a) Salım öncesi ilaç yüklü jel; b) salım sonrası jel

Tablodaki ve grafikteki veriler dikkate alınarak;

1. Yükleme çalışmasında %0,1 MBA çapraz bağlayıcı içeren 1,1435 g P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) jele, (BB13), net 1,344 mg MLX yüklendiği tespit edilmiştir. İlk 5 saat içerisinde yüklenen MLX'ın %54,9'unun tampon çözelti ortamına salındığı gözlenmiştir.
2. İlk 12 saat boyunca artan % salım miktarı sonraki 8 saat neredeyse sabitlenmiştir.

3. 20. saatte yüklenen MLX'ın %88,41'i salınmıştır.
4. 72.saatte alınan ölçümde absorbans değerinin 20.saatte alınan ölçüm ile aynı olduğu görülmüş ve net salım oranının %88,41 olduğu doğrulanmıştır.

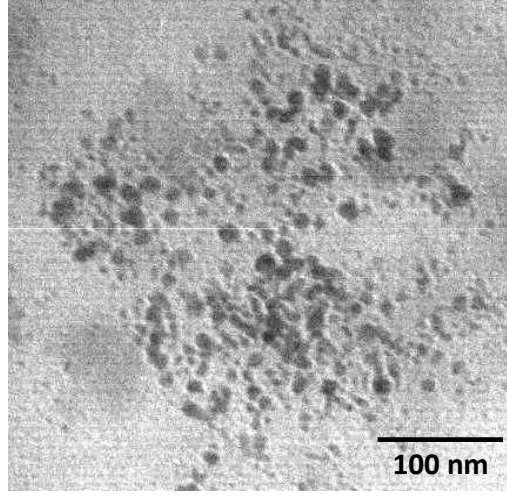
Sonuç olarak EtOH/H<sub>2</sub>O karışımında sentezlenen 1,1435 g ağırlığında şişmiş P(DMA<sub>0,3</sub>/AA<sub>0,7</sub>) hidrojel ile EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında yükleme yapılmış ve yükleme miktarı 1,344 mg olarak belirlenmiştir. 37 °C sıcaklıkta fosfat tampon çözeltisinde (pH 7,4 PBS) yapılan salım çalışması ile yüklenen ilacın %88,41 oranında salındığı görülmüştür. Salım 20 saatte tamamlanmış, yaklaşık 13 saatte düzgün bir artış ve ardından sabit bir profil göstermiştir. Bu durum ilacın vücut ortamına benzer bir ortamda *in vitro* salımının kontrollü gerçekleştiğini göstermektedir.

### 4.3. Hidrojellerde nanopartikül sentezi

#### 4.3.1. P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel bünyesinde Ag nanopartiküllerin sentezi

Saf H<sub>2</sub>O'da sentezlenen P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel (BB11) bünyesinde metal nanopartikül sentez çalışmaları asidik ortamda gerçekleştirilmiştir. Bazik çözelti ortamında bulunan Ag<sup>+</sup> iyonları yapıda bulunan karboksil gruplarıyla iyonik etkileşimde bulunurken aynı zamanda nötral ortamda DMA yapısında bulunana tersiyer amin grubu bünyesindeki azot atomlarının ortaklaşmamış elektronları ile de elektrostatik etkileşim ile kompleksleşmeye uğrar. Hidrojel ile bu şekilde etkileşim gösteren Ag<sup>+</sup> iyonları NaBH<sub>4</sub> indirgeme ajanı ile Ag meteline indirgenir ve hidrojel bünyesine hapsedilir. Yapılan çalışmada aynı yöntemle Ag nanopartikülleri sentezlenmiştir. Bu durum TEM görüntüleri de kanıtlanmıştır. Ag nanopartiküllerin çaplarının 5 nm ile 15 nm arasında değiştiği gözlenmiştir.

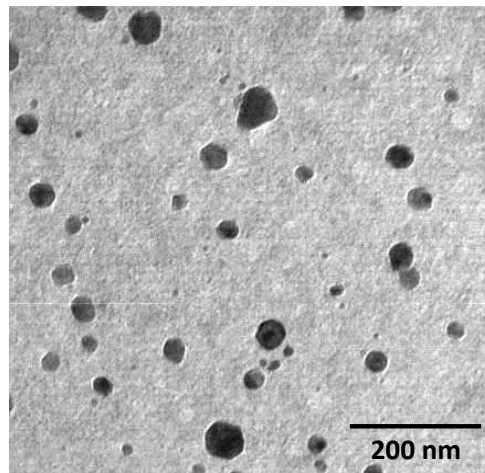
Damlatma yöntemi ile hazırlanan TEM numunelerinden alınan görüntüler istenilen ebatlarda Ag, Au, Pt nanopartiküllerinin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir (Şekil 4.14).



**Şekil 4.14.** P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) jel bünyesinde üretilen nanoAg TEM görüntüsü

#### 4.3.2. P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel bünyesinde Au nanopartiküllerin sentezi

Saf H<sub>2</sub>O'da sentezlenen P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojin (BB11) asidik ortamda, DMA blok yapısında bulunan tersiyer amin grupları üzerindeki kuaternize olmuş kationik azot atomları ile AuCl<sub>4</sub><sup>-</sup> anyonları arasında kompleksleşme gerçekleşir. AuCl<sub>4</sub><sup>-</sup> anyonları NaBH<sub>4</sub> ile indirgenerek Au nanometalleri hidrojel bünyesine hapsedilir. Yapılan çalışmada Au metal yüklü hidrojel başarıyla sentezlenmiş, TEM görüntüleri alınmıştır. Görüntülerde çapları 10 nm ile 30 nm arasın değişen metal nanokürelerin varlığı gözlenmiştir (Şekil 4.15).

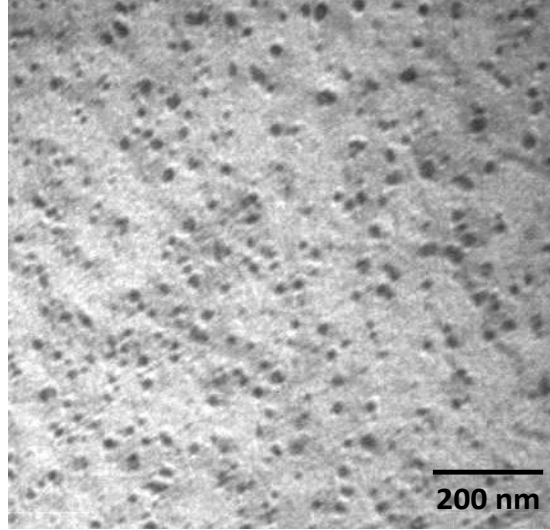


**Şekil 4.15.** P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) jel bünyesinde üretilen nanoAu TEM görüntüsü



#### 4.3.3. P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) Hidrojel bünyesinde Pt nanopartiküllerin sentezi

PtCl<sub>6</sub><sup>=</sup> anyonları P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel (BB11) yapısında asidik ortamda kuaternize olmuş DMA blokta bulunan tersiyer amin gruplarındaki azot atomları kompleks oluşturmaktadır. İyonik etkileşim ile hidrojel bünyesine tutunan PtCl<sub>6</sub><sup>=</sup> anyonları daha sonra NaBH<sub>4</sub> ile indirgenerek hidrojele hapsedilir. Yapılan çalışmada aynı yöntemle Pt nanopartikülleri sentezlenmiştir. Bu durum TEM görüntüleri de doğrulanmıştır. TEM görüntüleri incelendiğinde çapları 10 nm ile 25 nm arasında değişen metal nanokürelerin hidrojel bünyesinde olduğu gözlenmektedir (Şekil 4.16).

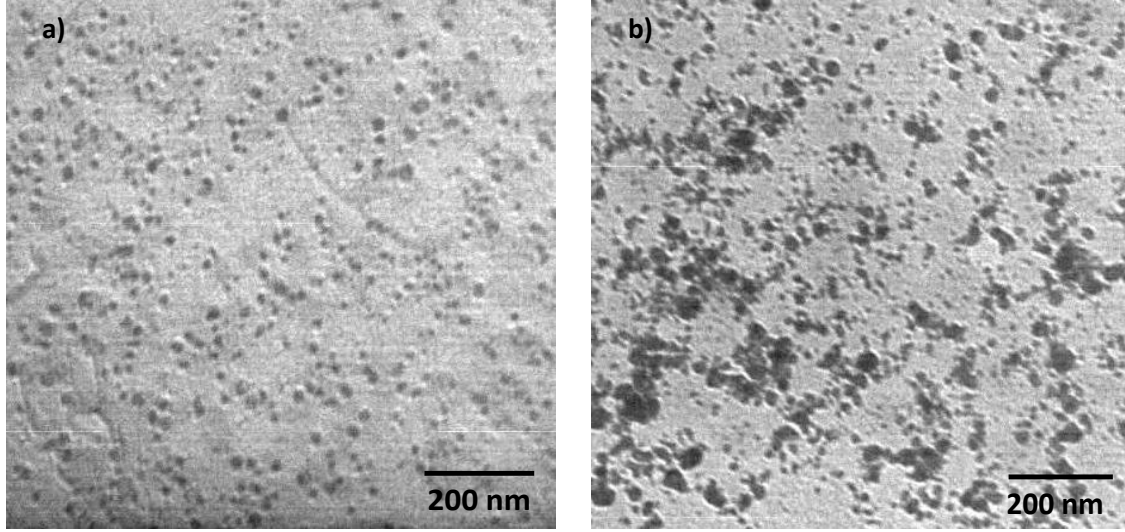


Şekil 4.16. P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) jel bünyesinde üretilen nanoPt TEM görüntüsü

#### 4.3.4. P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel bünyesinde Ag/Pt nanopartikül sentezi

P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojelin asidik ortamda önce protonlanmış azot grupları ile PtCl<sub>6</sub><sup>=</sup> anyonu iyonik etkileşim gösterir ve indirgeme ajanı ile indirgenerek metal nanopartikül yapıya hapsedilir. Daha sonra bazik çözelti ortamına alınan nano Pt yüklü hidrojelde bulunan anyonik karboksil grupları ile Ag<sup>+</sup> kasyonu ve ortaklaşmamış elektronu bulunan nötr tersiyer amin grubu üzerindeki azot atomları arasında kompleksleşme meydana gelir. Bu şekilde Ag<sup>+</sup> kasyonu hidrojel yapısına tutunur ve indirgeme ajanı ile indirgenir. Yapılan ikinci indirgeme işleminden sonra hidrojel bünyesine jelin anyonik ve katyonik özelliğinden yararlanarak iki farklı metal yüklenmesi

gerçekleştirilmiştir. Metal yüklü hidrojin TEM görüntüleri alınmış, Ag ve Pt metal nanokürelerinin yapıya yüklendiği görülmüştür (Şekil 4.17). İki metalin oluşturduğu nanopartikül çapı birbirine çok yakın olduğu için Ag ve Pt metal küreler tam olarak ayırt edilememiştir. Yakın gelecekte EDX çalışmaları ile hidrojel bünyesinde her iki metal varlığı belirlenecektir.

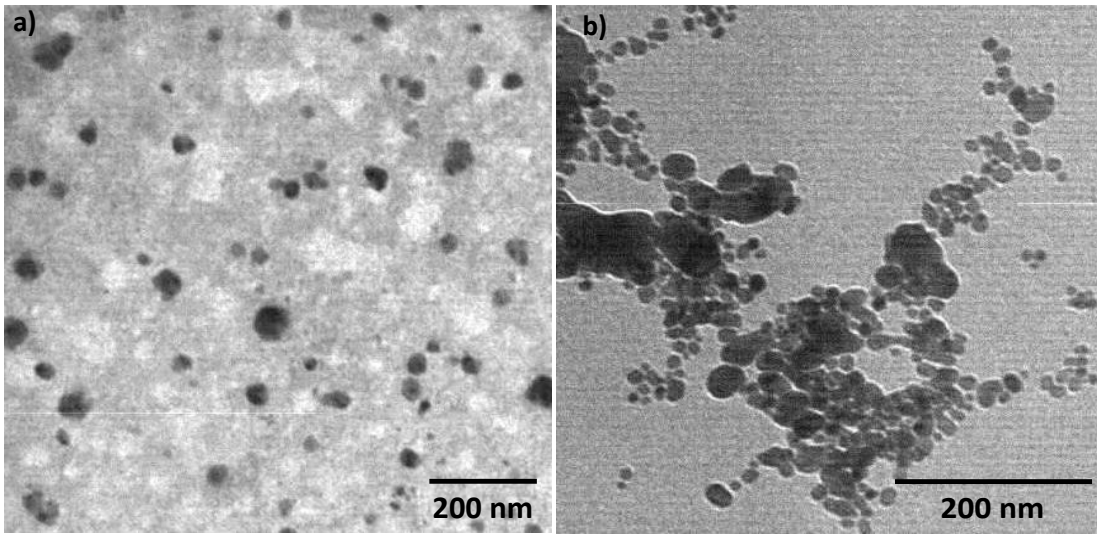


**Şekil 4.17.** a) P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel bünyesinde sentezlenen Pt nanopartikül; b)P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel bünyesinde sentezlenen Pt/Ag nanopartiküllerin TEM görüntüleri

#### 4.3.5. P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel bünyesinde Ag/Au nanopartikül TEM analizi

P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>) hidrojel asidik çözelti ortamında katyonik, bazik çözelti ortamında anyonik özellik göstermektedir. Hidrojin bu özelliği aynı anda yapısında katyonik ve anyonik metalleri bulundurmasına olanak tanır. Au nanopartikülleri sentezlenen jel bünyesinde ikinci basamak olarak Ag nanopartikülleri sentezlenmiştir. Sentez, jelin asidik ortamda COO<sup>-</sup> grupları ve azot gruplarının ortaklaşmamış elektronları ile Ag<sup>+</sup> iyonlarının elektrostatik etkileşimi sayesinde gerçekleşmiştir.

Hidrojin TEM görüntüleri boyutları 5 nm ile 30 nm arasında değişen metal nanopartiküllerin varlığını kanıtlamıştır (Şekil 4.18).



**Şekil 4.18.** a)  $P(DMA_{0,5}/AA_{0,5})$  hidrojel bünyesinde sentezlenen Ag nanopartikül;  
b)  $P(DMA_{0,5}/AA_{0,5})$  hidrojel bünyesinde sentezlenen Ag/Au nanopartiküllerinn TEM görüntüleri

## 5. SONUÇLAR

- 1) Amonyum persülfat (APS) başlatıcısı ve N,N'-metilenbis(akrilamid) (MBA) çapraz bağlayıcısı eşliğinde serbest radikalik polimerleşme tekniği kullanılarak farklı çapraz bağlayıcı oranlarında DMA, AA bazlı homopolimerlerik hidrojeller oda sıcaklığında sentezlenmiştir. Yine farklı çapraz bağlayıcı oranına sahip farklı oranda DMA, AA içeren P(DMA/AA) kopolimerik hidrojeller aynı yöntemle sentezlenmiştir.
- 2) Hazırlanan hidrojellerin fiziksel kararlılıkları şekilsel yapılarına göre tespit edilmiş, esneklikleri ve yumuşaklıkları belirlenmiştir. Çapraz bağlayıcı oranının artmasıyla daha kararlı jeller elde edilmiştir. Fakat yüksek oranda çapraz bağlayıcı, jelin esnekliğini, yumuşaklığını azaltmıştır ki bu ilaç taşıyıcı ve salım sistemleri için istenmeyen bir durumdur. P(DMA) jeli için en iyi çapraz bağlayıcı oranının %5, P(AA) için %0,1 ve P(DMA/AA) kopolimer jel için ise %0,1 olduğu belirlenmiştir.
- 3) Sentezlenen tüm jellerin farklı pH değerlerinde zamana karşı şişme oranlarına bakılmıştır. En iyi şişme; PDMA için yapıdaki azot atomlarının protonlanması ile oluşan iyon-dipol etkileşimi sonucunda daha çok su absorplayabilmesi nedeniyle asidik pH değerinde (pH=4), PAA için yapıdaki karboksil gruplarının ortama proton vermesi sonucunda daha fazla suyun absorplandığı bazik pH değerinde (pH=9) gerçekleşmiştir. P(DMA/AA) hidrojel için ise DMA yapısında bulunan azot gruplarının karboksil gruplarında bulunan oksijen atomlarından daha elektronegatif olması nedeniyle asidik bölgede azot atomlarının protonlanması sonucunda jel bünyesinde ki bağlı su oranının artması ve daha güçlü hidrojen bağı etkileşimleri ile daha fazla şişme gerçekleşmiştir.
- 4) Şişme davranışı, kararlılık, esneklik, yumuşaklık gibi fiziksel özellikleri optimum koşulları sağlayan %0,1 oranında MBA içeren, sırasıyla %30, %70 oranında DMA/AA bileşimine sahip BB13 kodlu P(DMA/AA) hidrojele MLX model ilaç yükleme çalışması yapılmıştır.

- 5) BB13 jel ile H<sub>2</sub>O, fosfat tamponu (PBS), EtOH/H<sub>2</sub>O karışımı gibi ortamlarda yükleme denemeleri yapılmış, en iyi sonucun alındığı EtOH/H<sub>2</sub>O ortamında yükleme sağlanmıştır.
- 6) Yükleme yapılan ilaç yüklü hidrojel ile kontrollü salım çalışmaları fosfat tamponunda, pH 7,4'te ve 37 °C'de gerçekleştirilmiştir.
- 7) Salımın 20 saatlik zaman zarfında kontrollü bir şekilde gerçekleştiği UV ölçümleri ile incelenmiş, bu zaman diliminde yüklenen ilacın %88,4'ünün salındığı belirlenmiştir.
- 8) Hidrojel bünyesinde nanopartikül sentez çalışmalarında, Ag, Au, Pt nanopartikülleri model olarak seçilmiştir. %0,1 oranında MBA içeren, P(DMA<sub>0,5</sub>/AA<sub>0,5</sub>), BB11, hidrojel bünyesinde her üç nanometel sentezi başarılı ile gerçekleştirilmiştir.
- 9) TEM ile yapılan çalışmaları sentezlenen Ag, Au, Pt nanopartiküllerin ebatlarının 5-30 nm arasında değiştiği görülmüştür.

Yapılan tez çalışmasının çıktılarından yararlanarak sonraki çalışmalarda quaternize hidrojeller, betain türevli hidrojeller sentezlenecek ve sentezlenen hidrojeller bünyesinde metal nanopartikül sentezi, ilaç salım çalışmaları ile çeşitlilik yaratılacaktır.

## 6. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Aikawa, K., Matsumoto, K., Uda, H., Tanaka, S., Shimamura, H., Aramaki, Y., Tsuchiya, S., 1998, Hydrogel formation of the pH response polymer polyvinylacetal diethylaminoacetate (AEA), *International journal of pharmaceuticals*, 167, 97-104.
- Babu, V.R., Hosamani, K.M., Aminabhavi, T.M., 2008, Preparation and in-vitro release of chlorothiazide novel pH-sensitive chitosan-N,N'-dimethylacrylamide semi-interpenetrating network microspheres, *Carbohydrate Polymers*, 71, 208- 217.
- Babu, V.R., Kim, C., Kim, S., Ahn, C., Lee, Y.-I., 2010, Development of semi-interpenetrating carbohydrate polymeric hydrogels embedded silver nanoparticles and its facile studies on E. Coli, *Carbohydrate Polymers*, 81, 196-202.
- Biswas, C.S., Patel, V.K., Vishwakarma, N.K., Mishra, A.K., Ray, B., 2011, Synthesis and characterization of porous poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels prepared in ethanol–water mixtures. *Journal of Applied Polymer Science*, 121, 2422- 2429.
- Biswas, C.S., Patel, V.K., Vishwakarma, N.K., Mishra, A.K., Bhimireddi, R., Rai, R., Ray, B., 2012, Synthesis, characterization, and drug release properties of poly(N-isopropylacrylamide) gels prepared in methanol–water cononsolvent medium. *Journal of Applied Polymer Science*, 125, 2000-2009.
- Bryne, M.E., Park, K., Peppas, N.A., 2002, Molecular imprinting within hydrogels, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 54, 149-161.
- Bulut, E., 2007, Gümüş nanopartiküllerin polifenollerle sentezi ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi.
- Colo, G.D., Baggiani, A., Zambito, Y., Mollıca, G., Geppi, M., Serafini, M.F., 2006, A new hydrogel for the extended and complete prednisolone release in the GI tract. *Int. J. of Pharmaceutics*, 310, 154-161.
- Çaykara, T., Akçakaya, I., 2006, Synthesis and network structure of ionic poly(N,N-dimethylacrylamide-co-acrylamide) hydrogels: Comparison of swelling degree with theory, *European Polymer Journal*, 42, 1437-1445.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- Delgado, D.R., Holguin, A.R., Almanza, O.A., Martinez, F., Marcus, Y., 2011, Solubility and preferential solvation of meloxicam in ethanol + water mixtures, *Fluid Phase Equilibria*, 305, 88-95.
- Demirkol, N., 2006, Kitosan-Poliakrilamid-Polisitronik Asit İçeren Yarı IPN Tipi Hidrojellerin Şişme Özellikleri, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi.
- Duran, S., Şolpan, D., Güven, O., 2000, Synthesis and characterization of acrylamide-acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes, A Thesis of Master of Science, The Institute for Graduated Studies in Pure and Applied Sciences of Hacettepe University, Ankara.
- El-Mahrouk G., Aboul-Einien MH., Elkasabgy NA., 2009, Formulation and evaluation of meloxicam orally dispersible capsules. *Asian J Pharm Sci*, 4 (1), 8-22.
- Elvira, C., Mano, J.F., Roman, J.S., Reis, R.L., 2002, Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems, *Biomaterials*, 23, 1955-1966.
- Geever, L.M., Cooney, C.C., Lyons, J.G., Kennedy, J.E., Nugent, M.J.D., Devery, S., Higginbotham, C.L., 2008, Characterisation and controlled drug release from novel drug-loaded hydrogels, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69, 1147-1159.
- Geever, L.M., Devine, D.M., Nugent, M.J.D., Kennedy, J.E., Lyons, J.G., Higginbotham, C.L., 2006, The synthesis, characterisation, phase behaviour and swelling of temperature sensitive physically crosslinked poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone)/poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels, *European Polymer Journal*, 42, 69-80.
- Gupta, P., Verman, K., and Garg, S., 2002, Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery, *Research Focus* 10, 569- 579.
- Gutowska, A., Bark, J.S., Kwon, I.C., Bae, Y.H., Cha, Y., Kim, S.W., 1997, Squeezing hydrogels for controlled oral drug delivery, *Journal of Controlled Release*, 48, 141-148.
- Gümüşderelioğlu, M., İmren, D., Basan, H., 2001, pH-duyarlı hidrojeller ve kontrollü ilaç salım sistemlerindeki uygulamaları, *FABAD Farmakoloji. Bilim Dergisi*, 26, 81-92.
- Gümüşderelioğlu, M., Kesgin, D., 2001, Akıllı polimerler, *Bilim ve Teknik*, 52-55.
- Gürsoy, A.Z., 2002, Kontrollü salım sistemleri, *Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, İstanbul, 40-110.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- Hoffman, A.S., (2002), Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43, 3-12.
- Hu, F.X., Neoh, K.G., Kang, E.T., 2006, Synthesis and in vitro anti-cancer evaluation of tamoxifen-loaded magnetic PLLA composite nanoparticles, *Biomaterials*, 27, 5725-5733.
- Karadağ, E., Saraydin, D., Çetinkaya, S., Güven, O., 1996, In vitro swelling studies and preliminary biocompatibility evaluation of acrylamide-based hydrogels, *Biomaterials*, 17, 67-70.
- Kim, S.J., Park, S.J., Shin, M.S., Kim, S.I., 2002, characteristics of electrical responsive chitosan/polyallylamine interpenetrating polymer network hydrogel, *Journal of Applied Polymer Science*, 86, 2290-2295.
- Kim, S.W., Bae Y.H., and Okano, T., 1992, Hydrogels: swelling, drug loading, and release. *Pharmaceutical Research*, 3, 283 – 290.
- Kumar, K. P., Paul, W., Sharma, C. P., 2011, Green synthesis of gold nanoparticles with *Zingiber officinale* extract: Characterization and blood compatibility, *Process Biochemistry* 46, 2007–2013.
- Kuriscic, M.K. and Filipovic, J., 2006, Copolymer hydrogels based on N-isopropylacrylamide and itaconic acid, *Polymer*, 47, 148-155
- Küçük, İ., 2002, İki farklı uyarıcıya duyarlı polimer jellerin sentezi ve karakterizasyonu, Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- Liu, Y., Miyoshi, H., Nakamura, M., 2006, Encapsulated ultrasound microbubbles: Therapeutic application in drug/gene delivery. *J. Control Release*, 114, 89-99.
- Lorenzo, C.A., Concherio, A., Dubovik, A.S., Grinberg, N.V., Burova, T.V., Grinberg, V.Y., 2005, Temperature-Sensitive Chitosan-Poly(N-isopropylacrylamide) Interpenetrated Networks with Enchanged Loading Capacity and Controlled Release Properties, *Journal of Controlled Release*, 102, 629- 641.
- Lu, X., Sun, M., Barron, A.E., 2011, Non-ionic, thermo-responsive DEA/DMA nanogels: Synthesis, characterization, and use for DNA separations by microchip electrophoresis, *Journal of Colloid and Interface Science*, 357, 345-353.
- Mandracchia, D., Pitarresi, G., Palumbo, F.S., Carlisi, B., Giammona, G., 2004, pH-sensitive hydrogel based on a novel photocross-linkable copolymer, *Biomacromolecules*, 5, 1973-1982



## KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- Mullarney, M.P., Seery, T.A.P., Weiss, R.A., 2006, Drug diffusion in hydrophobically modified N,N-dimethylacrylamide hydrogels, *Polymer*, 47, 3845-3855.
- Narasimhan, B., Peppas, N. A., 1997, The role of modeling studies in the development of future controlled release devices. *Controlled Release: Challenges and Strategies*. Ed.: K. Park, ACS, Washington, DC, 529-557.
- Nguyen, V. L., Michitaka, O., Masaya, U., Randy, J., Hirohito, H., Nguyen, D. C., Masayuki, N., 2011, Synthesis and characterization of polyhedral Pt nanoparticles: Their catalytic property, surface attachment, self-aggregation and assembly, *Journal of Colloid and Interface Science* 359, 339–350
- Peppas, A.N., Wright, S.L., 1998, Drug dissolution and binding in ionizable interpenetrating networks from Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid), *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 46, 15-29.
- Peppas, N.A., 2004, Devices based on intelligent biopolymers for oral protein delivery. *Int. J. of Pharmaceutics*, 227, 11-17.
- Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., 2000, Hydrogels in pharmaceutical formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 27-46.
- Qiu, Y., Park, K., 2001, Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53, 321-339.
- Roseman, T.J., Carderelli, N.F., 2001, Monolithic polymer devices, *Control. Release Tech.*, Florida, 11, 46-49.
- Shahalom, S., Tong, T., Emmett, S., Saunders, B.R., 2006, Poly(DEAEMA-co-PEGMA): a new pH-responsive comb copolymer stabilizer for emulsions and dispersions, *Langmuir*, 22, 8311-8317
- Swami, S.N., 2004, Radiation Synthesis of Polymeric Hydrogels for Swelling-Controlled Drug Release Studies, Doctor of Philosophy, University of Western Sydney New South Wales, Australia 188.
- Şahiner, N., 2007, Colloidal nanocomposite hydrogel particles, *Colloid Polym Sci*, 285, 413–421
- Tanrıverdi, F., 2005, Polimer Jeller, Yüksek Lisans Semineri, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi, Konya.
- Taşdelen, B., Kayaman, N., Güven, O., Baysal, B.M., 2005, Anticancer drug release poli(N-isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels, *Radiation Physics Chemistry*, 73, 340-345.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- Varga, Z., Filipcsei, G., Szilogyi, A., Zrinyi, M., 2005, Electric and magnetic field structured smart composites, *Macromol. Symp.*, 227, 123-133.
- Vimala, K., Samba Sivudu, K., Murali Mohan, H., Sreedhar, B., Mohana Raju, K., 2009, Controlled silver nanoparticles synthesis in semi-hydrogel networks of poly(acrylamide) and carbohydrates: a rational methodology for antibacterial application, *Carbohydrate Polymers*, 75-3, 463-471.
- Voskerician, G., Shive, M.S., Shawgo, R.S., Recum, H., Anderson, J.M., Cima, M.J., Langer, R., 2002, Biocompatibility and biofouling of MEMS drug delivery devices. *Biomaterials*, 24, 1959-1967.
- Xiang, Y., Chen, D., 2007, Preparation of a novel pH-responsive silver nanoparticle/poly(HEMA-PEGMA-MAA) composite hydrogel, *European Polymer Journal* 43, 4178-4187.
- Xinming, L., Yingde, C., Lloyd, A.W., Mikhalovsky, S.V., Sandeman, S.R., Howel, C.A., Liewen, L., 2008, Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review, *Contact Lens and Anterior Eye*, 31, 57-64.
- Yörük, D., 2006, Manyetik alan ve sıcaklık duyarlı poli(n-t-bütüilakrilamit-ko-akrilamit)/poli(vinil metil eter) yarı-içiçe geçmiş ağ yapılı ferrojellerinin sentezi ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
- Zhou, X., Weng, L., Chen, Q., Zhang, J., Shen, D., Li, Z., Shao, M., Xu, J., 2003, Investigation of pH sensitivity of poly(acrylic acid-co-acrylamide) hydrogel, *Polymer international*, 52, 1153-1157.