

**KROTONİK ASİT-AKRİLAMİD-AKRİLİK ASİT İÇEREN HİDROJELLERİN
ŞİŞME DAVRANIŞLARI VE PANTOPRAZOL-Na NİN KONTROLLÜ
SALIMINDA KULLANILABİLİRLİĞİNİN İNCELENMESİ**

Meliha ÇETİN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OCAK 2006
ANKARA**

**KROTONİK ASİT-AKRİLAMİD-AKRİLİK ASİT İÇEREN HİDROJELLERİN
ŞİŞME DAVRANIŞLARI VE PANTOPRAZOL-Na NİN KONTROLLÜ
SALIMINDA KULLANILABİLİRLİĞİNİN İNCELENMESİ**

Meliha ÇETİN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OCAK 2006
ANKARA**

Meliha ÇETİN tarafından hazırlanan KROTONİK ASİT-AKRİLAMİD-AKRİLİK ASİT İÇEREN HİDROJELLERİN ŞİŞME DAVRANIŞLARI VE PANTOPRAZOL-Na NİN KONTROLLÜ SALIMINDA KULLANILABİLİRLİĞİNİN İNCELENMESİ adlı tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.



Prof. Dr. Mehlika PULAT
Tez Yöneticisi

Bu çalışma jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

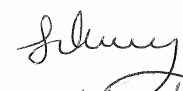
Başkan

: Prof. Dr. Özgür Sarı 

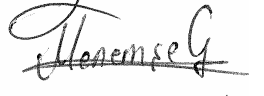
Üye

: Prof. Dr. Mehlika Pulat 

Üye

: Prof. Dr. Serpil Aksoy 

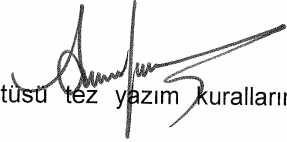
Üye

: Prof. Dr. Menemşe Gümüşderehoğlu 

Üye

: Yrd. Doç. Dr. Hayrettin Tömörk 

Bu tez, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygundur.



**KROTONİK ASİT, AKRİLAMİD VE AKRİLİK ASİT İÇEREN
HİDROJELLERİN ŞİŞME DAVRANIŞLARI VE PANTOPRAZOL-Na NİN
KONTROLLÜ SALIMINDA KULLANILABİLİRLİĞİNİN İNCELENMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)**

Meliha ÇETİN

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Ocak 2006**

ÖZET

Sunulan çalışmada, farklı bileşimlerde akrilamid (AAm), akrilik asit (AA) ve krotonik asit (CA) içeren kopolimerik yapıdaki hidrojellerin sentezlenmesi ve bu hidrojellerin değişen süre, sıcaklık ve pH ya karşı şişme davranışlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Kalın bağırsak ortamına en uygun şişme gösteren jeller ile ayrıca Pantoprazol-Na salım davranışlarının incelenmesi de hedeflenmiştir.

Kolayca polimerleşebilen, kopolimer oluşturabilen ve biyoyumlu olan AAm, AA ve CA monomerlerinden serbest radikal polimerleşmesi ile hidrojellerin sentezi; kimyasal başlatıcı olarak amonyum persülfat (APS)/sodyum bisülfat, çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) yardımıyla oda şartlarında gerçekleştirilmiştir.

Üretilen altı tür hidrojinin PAAm, PAAmCA-1, PAAmCA-2, PAA, PAACA-1, PAACA-2 zamana karşı şişme davranışları 37,0 °C de 30 saat süresince incelemiştir. Bu inceleme sonucunda tüm hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla arttığı ve yaklaşık 20 saat civarında sabit bir değere ulaştığı gözlenmiştir.

Hidrojellerin değişen sıcaklıklardaki şişme davranışları 4,0 °C–60,0 °C arasında 20 saat sũreyle takip edilmiştir. Tũm hidrojellerin 4,0 °C de en dũřũk şişme değerine sahip olduğu, sıcaklık arttıķķa şişme değerlerinin hızla arttığı ve 50,0 °C civarında sabit kaldığı saptanmıştır.

Hidrojellerin değişen pH lara karşı şişme davranışları ise pH=2,0-12,0 arasında 37,0 °C de 20 saatte sũreyle incelenmiştir. Sonuķta PAAmCA hidrojellerinin şişme değerlerinin pH değişiminden ķok fazla etkilenmediği, PAACA hidrojellerinin ise şişme değerlerinin artan pH ile önce arttığı, pH=8,0 civarında sabit kaldığı belirlenmiştir.

Kontrollũ ilaķ salım ķalıřmaları iķin PAAmCA-1 ve PAACA-1 hidrojelleri seķilerek Pantoprazol sodyum (Pantoprazol-Na) salımı kalın bağırsak ortamına uygun olan pH=7,4 de incelenmiştir. İlaķ PAAmCA-1 hidrojeline tutuklanma yoluyla, PAACA-1 hidrojeline ise yũkleme yoluyla konulmuştur. Tutuklama ve yũkleme yoluyla Pantoprazol-Na iķeren PAAmCA-1 ve PAACA-1 hidrojellerinden ilaķ salımı UV spektrofotometresi ile $\lambda_{\text{mak}} = 288,0 \text{ nm}$ de tayin edilmiştir.

Bilim kodu : 201.1.117

Anahtar kelimeler: Krotonik asit, Akrilamid, Akrilik asit, Kontrollũ Salım, Pantoprazol sodyum, Hidrojel.

Sayfa adedi : 97

Tez yöneticisi : Prof. Dr. Mehlika PULAT

**SWELLING BEHAVIORS OF HYDROGELS CONTAINING CROTONIC
ACID, ACRYLAMIDE AND ACRYLIC ACID AND STUDYING IN THE
COURSE OF CONTROLLED RELEASE PANTOPRAZOLE-Na
(M. Sc. Thesis)**

Meliha ÇETİN

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE
January 2006**

ABSTRACT

In the study presented, the first aim was the synthesis of copolymeric structured hydrogels containing acrylamide (AAm), acrylic acid (AA) and crotonic acid (CA) in different combinations and the studying of these hydrogels against changing time, temperature and pH. The researchers also aimed to study gels which swell most suitably in the colon media and the studying of Pantoprazole-Na delivery behaviors.

Bio-compatible AAm, AA and CA monomers can easily be polymerized and provide copolymer. The synthesis of hydrogels by free-radical polymerization from aforementioned monomers was realized with the help of ethylen glycol dimethacrylate (EGDMA) was used as a crosslinker and with the help of ammonium persulfate (APS)/sodium bisulfite as a chemically starter.

The swelling behaviors of the produced six types hydrogels, against time, PAAm, PAAmCA-1, PAAmCA-2, PAA, PAACA-1, PAACA-2 were examined in 37,0 °C during 30 hours. As a result of this studying, it was found out that the swelling values of all hydrogels had increased as time went on and it had reached at a stable value at about 20 hours.

The swelling behaviors of hydrogels under the changing heat conditions were watched carefully between 4,0 °C and 60,0 °C during 20 hours. It was detected that all hydrogels had the lowest swelling value at 4,0 °C, the swelling values grow as heat went up and these values were stable at about 50,0 °C.

However, the swelling studying of hydrogels against changing pH were examined between pH=2,0 and 12,0 at 37 °C during 20 hours. Consequently, it was found out that the swelling behaviors of PAAmCA hydrogels were a bit influenced by pH change, the swelling behaviors of PAACA hydrogels first grow with the increasing pH and these values were stable at about pH=8,0.

For controlled drug delivery studies, the researchers examined Pantoprazole Sodium (Pantoprazole-Na) delivery at pH=7,4 which was suitable for colon environment after choosing PAAmCA-1 and PAACA-1 hydrogel. The drug was put into PAAmCA-1 hydrogel by of entrapping and it was also put into PAACA-1 hydrogel via loading. The drug delivery through PAAmCA-1 and PAACA-1 hydrogels containing Pantoprazole-Na via entrapping and loading was decided on UV spectrophotometer and $\lambda_{\max} = 288,0 \text{ nm}$.

Science code: 201.1.117

Keywords : Crotonic acid, Acrylamide, Acrylic acid, Controlled release, Pantoprazol sodium, Hydrogel.

Page Number: 97

Advices : Prof. Dr. Mehlika PULAT

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, yol gösterici değerlendirmeleri ve yakın ilgisiyle beni sürekli destekleyen, tezin yürütülmesi sırasında büyük emeği geçen sayın hocam Prof. Dr. Mehlika PULAT a, Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne ve çalışanlarına, deneysel çalışmalarımda bana desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Haslet EKŞİ ve Didem TUNCEL e, ayrıca yaşamımın her döneminde yoğun destek sağlayan ve daima bana güvenen canım aileme ve sevgili eşime teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hidrojeller.....	3
2.1.1. Hidrojellerin sınıflandırılmaları.....	4
2.1.2. Hidrojellerin hazırlanması.....	9
2.1.3. Hidrojellerde suyun konumu.....	10
2.1.4. Hidrojellerin şişmesini etkileyen faktörler	11
2.1.5. Hidrojellerin şişme dinamiği	12
2.1.6. Hidrojellerin mekanik özellikleri	15
2.1.7. Hidrojellerin sitotoksite ve in-vitro toksisitesi	15
2.1.8. Hidrojellerin kullanım yerleri	16
2.1.9. Biyomalzeme olarak hidrojeller	18
2.2. Akıllı Hidrojeller (Uyarı-Cevap Polimerleri).....	22
2.2.1. Sıcaklık duyarlı hidrojeller	22
2.2.2. pH ya duyarlı hidrojeller	28
2.2.3. Elektrik ve manyetik alana duyarlı hidrojeller	31

	Sayfa
2.2.4. Işığa duyarlı hidrojeller (light-sensitive hydrogels).....	33
2.3. Kontrollü Salım Sistemleri.....	35
2.3.1. Kontrollü salım yapan sistemlerin avantaj ve dezavantajları	39
2.3.2. Kontrollü salım sistemlerinde salım mekanizmaları.....	41
2.4. Oral Yoldan Tedavi Sistemleri.....	47
2.4.1. Gastrointestinal (GI) sistemin yapısı	48
2.5. Çalışmada Kullanılan Temel Kimyasal Maddeler.....	51
2.5.1. AAm özellikleri ve önemi.....	51
2.5.2. AA özellikleri ve önemi.....	52
2.5.3. CA özellikleri ve önemi.....	53
2.5.4. Pantoprazol sodyum (Pantoprazol-Na)	53
3. DENEYSEL ÇALIŞMA	56
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	56
3.2. Hidrojellerin Hazırlanması	56
3.2.1. PAAmCA hidrojellerinin hazırlanması	56
3.2.2. PAACA hidrojellerinin hazırlanması	57
3.3. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdelерinin Tayini.....	58
3.4. Hidrojellerin Şişme Deneyleri	59
3.4.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi	59
3.4.2. Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi	60
3.4.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişimi.....	60
3.5. FTIR (Fourier Transform Infrared) Analizi	61
3.6. Kontrollü İlaç Salım Çalışmaları	61

	Sayfa
3.6.1. Pantoprazol-Na'nın UV spektrofotometrik analizi.....	61
3.6.2. PAAmCA-1 ve PAACA-1 hidrojellerine pantoprazol-Na tutuklanması ve yüklenmesi	63
3.6.3. PAAmCA-1 ve PAACA-1 hidrojellerinden pantoprazol-Na salımının UV spektrofotometresi ile tayini.....	64
4. DENEYSEL VERİLER VE YORUM	65
4.1. Hidrojellerin Jelleşme Yüzde Sonuçları.....	65
4.2. Hidrojellerin % Şişme Deneyleri Sonuçları.....	66
4.2.1. Hidrojellerin % şişme değerlerinin zamanla değişimi	66
4.2.2. Hidrojellerin % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi	68
4.2.3. Hidrojellerin % şişme değerlerinin pH ile değişimi.....	70
4.3. Hidrojellerin FTIR Analizi Sonuçları	72
4.4. Pantoprazol-Na Tutuklanmış PAAmCA-1 Hidrojelinden Salım Deney Sonuçları	73
4.5. Pantoprazol-Na Yüklenmiş PAACA-1 ve PAACA-1 Hidrojellerinden Salım Deney Sonuçları.....	75
5. SONUÇLAR.....	78
KAYNAKLAR	80
EKLER.....	92
EK-1 Britton-Robinson Tamponlarının (BRT) Hazırlanması.....	93
EK-2 AAm Monomerinin 190-600 nm Arasındaki UV Spektrumu	94
EK-3 AA Monomerinin 190-600 nm Arasındaki UV Spektrumu	95
EK-4 CA Monomerinin 190-600 nm Arasındaki UV Spektrumu	96
ÖZGEÇMİŞ.....	97

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Difüzyon ile salım mekanizmasının analizi	13
Çizelge 2.2. Jellerin teknolojik uygulamaları	17
Çizelge 3.1. Hidrojellerin üretildiği monomer çözeltilerindeki AAm, AA ve CA (mol/L) miktarları.....	57
Çizelge 4.1. Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri a) Gravimetrik yoldan hesaplanan, b) Spektrofotometrik yoldan hesaplanan	66
Çizelge 4.2. Hidrojellerin ortalama şişme değerlerinin (%) zamanla değişim sonuçları	67
Çizelge 4.3. Hidrojellerin ortalama şişme değerlerinin (%) sıcaklıkla değişim sonuçları	69
Çizelge 4.4. Hidrojellerin ortalama şişme değerlerinin (%) pH ile değişim sonuçları	71
Çizelge 4.5. PAAmCA-1 hidrojelinde tutuklanmış pantoprazol-Na'nın salımının zamanla değişim sonuçları.....	73
Çizelge 4.6. Pantoprazol-Na yüklü PAACA-1 ve PAAmCA-1 hidrojellerinden salım değerlerinin zamanla değişim sonuçları	76

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Jel ve kserojelin şematik gösterimi	4
Şekil 2.2. Stereo-kompleks oluşumuyla fiziksel hidrojel üretimi	6
Şekil 2.3. PAAm ve IA dan oluşan IPN nin şematik gösterimi	9
Şekil 2.4. Hidrojellerde suyun konumu	11
Şekil 2.5. Hidrofobik etkileşimin şematik gösterimi.....	24
Şekil 2.6. Sıkıştırılmış hidrojelden aç-kapa salımının şematik gösterimi	25
Şekil 2.7. AKÇS ye dayanarak hazırlanan sıcaklığa duyarlı hidrojellerden ilaç salım tipleri	26
Şekil 2.8. pH duyarlı poliasitlere örnekler	30
Şekil 2.9. pH duyarlı polibazlara örnekler.....	31
Şekil 2.10. Etken madde kan düzeyi-zaman eğrileri	36
Şekil 2.11. Çeşitli ilaç salım biçimleri	38
Şekil.2.12. a) Suda çözünmeyen membranla, b) Suda kısmen çözünür bir membran yardımıyla etken maddenin salımının difüzyonla kontrolü	42
Şekil 2.13. Difüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik görünümü.....	42
Şekil 2.14. Difüzyon kontrollü matriks sistemlerin şematik görünümü.....	43
Şekil 2.15. Vücutta aşınan sistemlerin şematik gösterimi	44
Şekil 2.16. Zincire takılı sistemlerin şematik görünümü	45
Şekil 2.17. Şişme kontrollü salım sistemlerinin şematik görünümü	46
Şekil 2.18. Ozmotik kontrollü sistemin şematik görünümü	47
Şekil 2.19. Mide-bağırsak sistemi	48

Şekil	Sayfa
Şekil 2.20. GI yolda kullanılan pH ya duyarlı hidrojellerin şişme davranışları	50
Şekil 3.1. Pantoprazol-Na nın 190,0-600,0 nm arasındaki UV spektrumu	62
Şekil 3.2. Pantoprazol-Na nın kalibrasyon doğrusu	62
Şekil 4.1. Hidrojellerin ortalama şişme değerlerinin (%) zamanla değişimi	68
Şekil 4.2. Hidrojellerin ortalama şişme değerlerinin (%) sıcaklıkla değişimi	69
Şekil 4.3. Hidrojellerin ortalama şişme değerlerinin (%) pH ile değişimi	71
Şekil 4.4. Hidrojellerin FTIR spektrumları	72
Şekil 4.5. PAAmCA-1 hidrojelinde tutuklanan Pantoprazol-Na nın salım değerlerinin zamanla değişimi	74
Şekil 4.6. Pantoprazol-Na nın PAAmCA-1 hidrojelinde toplam salımının zamanla değişimi	74
Şekil 4.7. PAACA-1 ve PAAmCA-1 hidrojellerine yüklenen Pantoprazol-Na nın salım değerlerinin zamanla değişimi	77
Şekil 4.8. PAACA-1 ve PAAmCA-1 hidrojellerinden Pantoprazol-Na nın toplam salım değerlerinin zamanla değişimi	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
m_i	Kuru jel kütlesi
m_s	Kurutulan jel kütlesi
n	Jelleşmeye girmeyen monomer miktarı
n_i	Başlangıç monomer miktarı
w	Şişirilmiş disk kütlesi
w_o	Kuru hidrojel disk kütlesi
M_w	Molekül ağırlığı

Kısaltmalar	Açıklama
CA	Krotonik asit
AA	Akrilik asit
AAm	Akrilamid
H. Pylori	Helicobacter Pylori
FTIR	Fourier Transform Infrared
APS	Amonyum persülfat
NaOH	Sodyum hidroksit
BRT	Britton-Robinson Tamponu
Pantoprazol-Na	Pantoprazol Sodyum
EGDMA	Etilen glikol dimetakrilat
AIBN	Azobisisobütironitril
GI	Gastrointestinal
ÜKÇS	Üst Kritik Çözünme Sıcaklığı
AKÇS	Alt Kritik Çözünme Sıcaklığı

Kısaltmalar**Açıklama****DEAEM**

Dietilaminoetil metakrilat

IPN

Interpenetrating network

MA

Maleik asit

PDEAEMA

Poli (N, N-dimetilaminoetil metakrilat)

PDMAEMA

Poli (N, N-dietilaminoetil metakrilat)

PEAA

Poli (2-etil akrilik asit)

PEG

Poli (etilen glikol)

PEO

Poli (etilen oksit)

PGMA

Poli(gliseril metakrilat)

PHEMA

Poli (2-hidroksi etil metakrilat)

PHPMA

Poli (3-hidroksi propil metakrilat)

PMMA

Poli (metakrilik asit)

PNIPAAm

Poli (N-izopropil akrilamid)

PPAA

Poli (2-propil akrilik asit)

PVA

Poli (vinil alkol)

PVI

Poli (vinil imidazol)

PVC

Poli (vinil klorür)

PVP

Poli (vinil prolidon)

1. GİRİŞ

Yapılarına çözücü alabilen ve çözücü alma kapasitesi kendi kütlesinin en az % 20 si olan çapraz bağlı polimerler kserojel olarak adlandırılır. Eğer çözücü olarak su kullanılırsa bu tür kserojeller hidrojel olarak tanımlanır (1). Hidrojeller günümüzde biyotıp, mühendislik, eczacılık, veterinerlik, gıda endüstrisi ve tarım alanlarında başarı ile kullanılmaktadır.

Hidrojel hazırlanması, kimyasal veya iyonlaştırıcı radyasyonla başlatma yöntemlerinden birinin kullanılması ile gerçekleştirilebilir. Kimyasal yollarla hidrojellerin hazırlanmasında monomer veya polimer ile birlikte bir miktar çapraz bağlayıcı da kullanılarak, kopolimerleşme/çapraz bağlanma tepkimeleri başlatıcı bir madde ile başlatılır. İyonlaştırıcı radyasyon, suda ve havada basit molekülleri iyonlaştıracak kadar yeterli enerji taşıyan elektromanyetik yayınımdır. Elektron yayınlı ışınım ile γ yayınlı ışınım, hidrojellerin eldesinde kullanılmaktadır (2).

Akrilamid (AAm), Akrilik asit (AA) ve krotonik asit (CA) monomerleri hidrojel üretiminde sık kullanılan monomerlerdir (3,4). Her üç monomerin kağıt sanayiinden ilaç salım sistemlerine kadar olan geniş kullanım yelpazesi bu monomerlerin tercih edilmesine yol açmaktadır.

Yıllarca süren çalışmaların odak noktasını yeni biyolojik etkilere sahip ilaçların sentezi veya keşfedilmesi oluşturmuştur. Bu noktada en çok dikkat çeken ilaçların veriliş şekilleridir. İlaçların veriliş şekillerini değiştirmek için geliştirilen sistemlerin başında genellikle polimerlerin kullanıldığı kontrollü ilaç salım sistemleri gelmektedir. Bu sistemlerde etken maddenin tek bir uygulama ile uzun süre etkin düzeyde kalması sağlanır. Hidrojeller kontrollü salım yapan sistemlerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılırlar. Bu sistemler için gerekli olan şişme-büzüşme, mekanik, morfolojik, kimyasal vb. pek çok özelliğin aynı hidrojel yapı içinde bir araya gelmesi önemlidir. Bu

özellikler çok farklı polimerlerin bir araya gelerek hidrojel oluşturmaları sayesinde sağlanabilmektedir.

Pantoprazol sodyum (Pantoprazol-Na) bir benzimidazol türevi olup, asit bağlantılı gastrointestinal (GI) düzensizliklerin tedavisi için geliştirilmiş bir proton pompa inhibitörü görevi görür. Özellikle *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) üzerinde etkisi olan Pantoprazol-Na'nın tablet ve damar yoluyla uygulama şekilleri mevcuttur (5).

Sunulan çalışmada AAm, AA ve CA'nın farklı bileşimlerde hazırlanmış kopolimerik yapıdaki hidrojellerinin sentezi ve bu hidrojellerin değişen süre, sıcaklık ve pH'a karşı şişme davranışlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, şişme davranışı kalın bağırsak ortamına uygun olan hidrojellerden Pantoprazol-Na salımının takibi çalışmanın diğer bir hedefi olarak belirlenmiştir. Hidrojellerin yapılarının aydınlatılmasında FTIR kullanılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

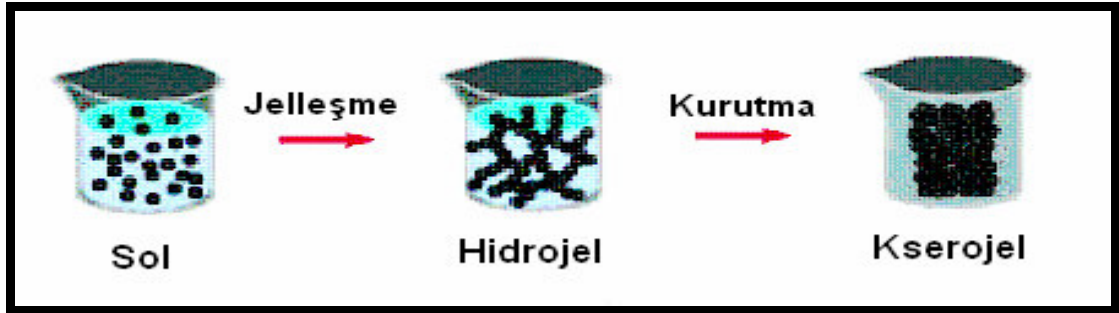
Bu bölümde çalışma konumuzla ilgili genel bilgiler alt başlıklar halinde sunulmuştur.

2.1. Hidrojeller

Bazı maddeler, su içerisine konulduklarında hızlı bir şekilde şişebilme becerisi gösterirler ve şişmiş olan bu yapılarında büyük hacimlerde suyu tutabilirler. Bu malzemeler çapraz bağlanmalarla üç boyutlu ağ yapısındadırlar ve su içerisinde çözünmeden şişebilme özelliğine sahiptirler (6). Hidrojeller, çok miktarda su absorplayabilme yeteneğine sahip homo veya kopolimerlerden oluşan çapraz bağlı çözünmeyen polimerik ağ yapılarıdır (7).

Hidrojeller genellikle hidrofilik polimer moleküllerinden oluşurlar. Kopolimerden oluşan hidrojellerin en azından bir bileşenin hidrofilik özelliğe sahip olması gereklidir. Bu hidrofilik polimer moleküllerinin çapraz bağlanmaları kimyasal bağlarla ya da iyonik etkileşme, hidrojen bağı veya hidrofobik etkileşme gibi diğer kohezyon kuvvetleri ile sağlanmıştır.

Hidrojel terimi suda şişmiş olan madde anlamına gelir. Kurutulmuş olan hidrojel kserojel veya kuru jel olarak adlandırılır. Kurutma işlemi sırasında su jel yapı içerisinde buharlaşır ve yüzey gerilimi jelin büzülmesine sebep olur. Bir kserojel kendi kütlesinin en az % 20 si kadar su alabildiğinde hidrojele dönüşmüş olur (6).



Şekil 2.1. Jel ve kserojelin şematik gösterimi (8)

2.1.1. Hidrojellerin sınıflandırılmaları

Hidrojeller çapraz bağlanma durumlarına, içerdikleri yan gruplara, hazırlama yöntemlerine ve fiziksel yapılarına göre sınıflandırılabilirler. Bu sınıflandırmaların ayrıntıları şöyledir :

- ▶ Çapraz bağlanma durumlarına göre
 - ▣ Fiziksel hidrojeller
 - ▣ Kimyasal hidrojeller
- ▶ İçerdikleri yan gruplara göre
 - ▣ İyonik hidrojeller
 - Anyonik
 - Katyonik
 - Poliamfolitik
 - ▣ İyonik olmayan hidrojeller
- ▶ Hazırlama yöntemlerine göre
 - ▣ Homopolimer hidrojeller
 - ▣ Kopolimer hidrojeller
 - ▣ Çoklu polimer hidrojeller
 - ▣ IPN (interpenetrating networks) hidrojeller

► Fiziksel yapılarına göre

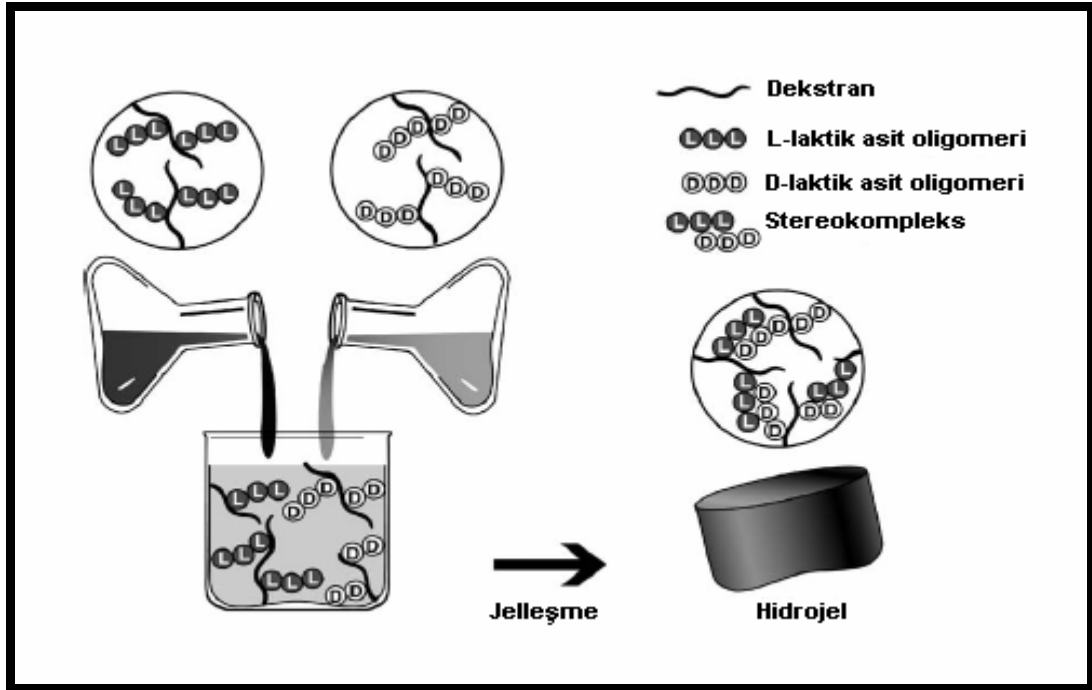
- Amorf
- Yarı kristalin
- Hidrojen bağlı

Bu sınıflandırmada yer alan hidrojel tipleri kısaca aşağıdaki paragraflar boyunca açıklanmıştır :

Fiziksel hidrojeller, fiziksel ağ yapılar, birleşmiş ağ yapılar veya psödo jeller olarak da adlandırılırlar. Bu yapılarda çapraz bağlanma kovalent karakterde değildir. Bu tür hidrojellerde zincir-zincir etkileşimleri söz konusudur. Bu etkileşimler hidrojen bağı, iyonik çekimler, hidrofobik etkileşimler, stereo-kompleks oluşumu, çözücü kompleksleşmesi gibi ikincil kuvvetler olabilir (6). Fiziksel hidrojellerde kovalent çapraz bağlanmalar olmadığından sadece kısa süreler için ağ yapılı biçiminde davranırlar.

Fiziksel hidrojellere örnek olarak verilebilen aljinat, iyonik etkileşimlerle çapraz bağlanan polimerlerin en iyi bilinenidir. Aljinat, glukoranik ve mannuronik asit kalıntıları içeren bir polisakkarittir ve kalsiyum iyonlarıyla çapraz bağlanmıştır (9). Çapraz bağlanma oda sıcaklığında ve fizyolojik pH da gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle aljinat jelleri hücre kapsüllenmesi için matris olarak sıkça kullanılır (10).

Stereo-kompleks oluşumuyla fiziksel hidrojel elde edilmesine yönelik çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu yöntemle eczacılıkta kullanılan proteinlerin kontrollü salımını sağlayan biyobozunur dekstran hidrojelleri elde edilmiştir. Burada önemli olan hidrojinin tamamen sulu bir çevrede oluşturulmasıdır. Organik çözücü kullanımından kaçınılır. Çapraz bağlanma, dekstrana aşıl原因an enantiyomerik laktik asit oligomerleri arasındaki stereo-kompleks oluşumuyla gerçekleşir. Stereo-kompleks oluşumuyla fiziksel hidrojel üretimine örnek Şekil 2.2. de şematik olarak gösterilmektedir (11).



Şekil 2.2. Stereo-kompleks oluşumuyla fiziksel hidrojel üretimi (11)

Kimyasal hidrojeller, kovalent bağlarla çapraz bağlanmış jellerdir. Böylece kovalent bağları birbirinden ayrılmadıkça kimyasal hidrojeller suda veya herhangi bir organik çözücünde çözünmezler. Kimyasal hidrojel oluşturmak için kullanılan en az iki farklı yöntem vardır. Birincisi iki veya çok fonksiyonlu çapraz bağlayıcı madde varlığında suda çözünen monomerlerin polimerleştirilmesi yöntemidir. İkincisi ise suda çözünen polimerlerin fonksiyonel grupları üzerinden tipik organik kimyasal tepkimeler aracılığıyla çapraz bağlanmaları yöntemidir (6). Bu gruplar genellikle $-OH$, $-COOH$ ve $-NH_2$ dir.

İyonik olmayan hidrojeller (nötral hidrojeller) yapılarında iyonik grup içermediklerinden yüksüzdürler. Akrilamid (AAm) bazlı hidrojellerin son 15 yıl içinde pek çok uygulama alanı oluşturulmuştur. Kopecek ve arkadaşları AAm bazlı sistemler üzerinde çalışmış ve örneğin, fotodinamik çapraz bağlamada kullanmak için hidroksipropil metakrilat bazlı kopolimerler ve hidrojeller geliştirmişlerdir (12). Bu tür polimerler tümörlerin fotodinamik tedavisinde kullanılabilme potansiyeline sahiptirler.

Poli(etilen oksit) (PEO) hidrojenleri, belirli biyolojik ilaç salım uygulamalarında son birkaç yıldan beri önemli derecede dikkat çeken malzemelerdir. Radyasyonla apraz bağlanan PEO hidrojenleri hazırlanmış; bunların gözenek boyutları ve ilaç difüzyon davranışları ayrıntılarıyla analiz edilmiştir (13). Poli(vinil alkol) (PVA) de son zamanlarda yapılan çalışmalarda dikkat çeken bir başka polimerdir. PVA hidrojenleri iyi karakterize edilmiş olup, değişik çalışmalarda bu yapılardan etken madde nakli incelenmiştir (14).

İyonik hidrojenler anyonik, katyonik ve amfolitik hidrojenler olarak e ayrılırlar. pH ya bağlı şişme davranışı gösteren hidrojenler yapılarında bulunan iyonik ağ yapılardan dolayı şişerler. Bu iyonik ağ yapılar hem asidik hem de bazik gruplar içerirler. Uygun pH ve iyonik şiddetdeki sulu ortamda bu gruplar iyonize olur ve jelde sabit yükler meydana getirirler. Elektrostatik itme kuvvetlerinin sonucu olarak ağ yapı içerisindeki c alımı artar (15).

Anyonik hidrojenler, karboksilik veya sülfonik asit gibi gruplar içeren negatif yüklü hidrojenlerdir. Bunlar dış ortam pH sına bağlı olarak dinamik ve denge şişme davranışlarında ani veya kademe kademe değişimler gösteren şişmiş polimerik ağ yapılardır. Bu jellerde iyonlaşma, ortam pH sı iyonlaşacak grubun pK_a değerinin üzerinde olduğu zaman meydana gelir. İyonlaşma derecesi arttığında (artan sistem pH sında) sabit yüklerin sayısı artar ve buna bağlı olarak zincirler arasındaki elektrostatik itme kuvvetleri büyür. Bu da ağ yapının artan hidrofilik özelliğe sahip olmasına neden olur ve yüksek şişme oranları elde edilir (16).

Katyonik hidrojenler, amin gibi bazik gruplar içeren pozitif yüklü hidrojenlerdir. Bu gruplar, iyonlaşacak grupların pK_b değerinin altındaki pH larda iyonlaşırlar. Böylece düşük pH ortamında iyonlaşma artar ve bu da elektrostatik itme kuvvetlerinin artmasına neden olur. Hidrojel giderek hidrofilik hale gelir ve yüksek seviyelere kadar şişer (16). Literatürde katyonik hidrojenlerle ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan biri de immobilize edilmiş glikoz oksidaz ve katalaz içeren poli(etilen glikol) (PEG)

aşılannış katyonik hidrojellerle yapılmıştır. Dietilaminoetil metakrilat (DEAEM) ın katyonik komonomer olarak kullanıldığı hidrojeller hazırlandıktan sonra karakterize edilmiş ve daha sonra değışik pH şartlarında bunların denge ve dinamik şişmeleri çalışılmıştır (17).

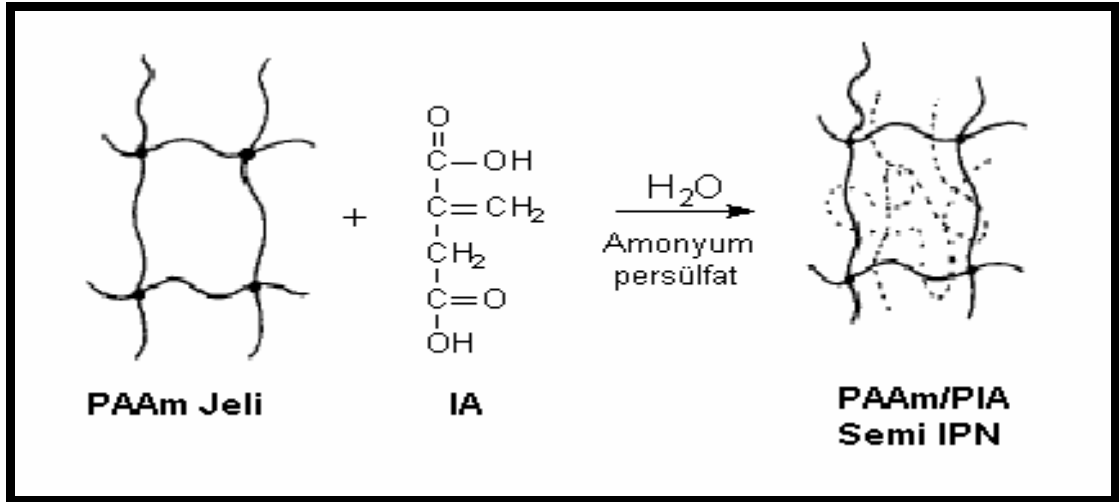
Poliamfolitik hidrojeller, hem pozitif hem negatif monomer gruplarından oluşan çapraz bağı polimerik ağı yapılarıdır (18).

Homopolimer hidrojeller, tek tip hidrofilik monomer birimlerinden oluşan çapraz bağı ağı yapılarıdır. Poli(2-hidroksi etil metakrilat) (PHEMA) ,poli hidroksi alkil metakrilatlar arasında sıklıkla çalışılan ve birçok uygulama alanı bulunan homopolimer bir hidrojeldir (19,20).

Kopolimer hidrojeller, içlerinden en az bir tanesi hidrofilik olacak şekilde iki komonomerin çapraz bağlanmasından oluşan yapılarıdır. Bu tür hidrojellere, poli(AAm-ko-IA) ve poli(AA-ko-IA) ile yapılan çalışmalar örnek olarak verilebilir (21,22).

Çoklu polimer hidrojeller ise üç veya daha fazla monomerden oluşan yapılarıdır (23).

Interpenetrating network (IPN) yani iç içe geçmiş polimerik ağı yapıları hidrojeller, her biri ağı yapısı biçiminde olan iki polimerin birleştirilmesi olarak tanımlanır. Bu yapılardan en az biri diğlerinin varlığında sentezlenir ve/veya çapraz bağlanır. PAAm ve poli(itakonik asit) (PIA) in amonyum persülfat (APS) başlatıcısı eşliğinde oluşturduğu IPN nin şematik tepkimesi Şekil 2.3 de sunulmuştur (24).



Şekil 2.3. PAAm ve IA dan oluşan IPN nin şematik oluşumu (24)

Amorf hidrojellerde makromolekül zincirleri gelişigüzel yerleşmiştir.

Yarı-kristalin hidrojellerde yapı içerisinde makromolekül zincirlerinin düzenli yerleştiği kristalin kısımlar mevcuttur.

Hidrojen bağlı yapılarda üç boyutlu yapı, hidrojen bağlarıyla oluşmuştur.

2.1.2. Hidrojellerin hazırlanması

Hidrojellerin hazırlanmasında aşağıdaki teknikler izlenebilir (25):

- Katı veya çözünmüş haldeki polimerlerin çapraz bağlanması ve sonradan su veya uygun bir biyolojik çözücünde şişmeye bırakılır;
- Bir ya da daha çok tek veya çok fonksiyonlu monomerler çapraz bağlayıcı eşliğinde birlikte kopolimerleştirilip uygun bir çözücü ortamında şişmeye bırakılır.

Hidrojel hazırlanması kimyasal veya iyonlaştırıcı radyasyonla başlatma yöntemlerinden birinin kullanılması ile gerçekleştirilebilir.

Kimyasal yollarla hidrojellerin hazırlanmasında monomer veya polimer ile birlikte bir miktar çapraz bağlayıcı da kullanılmaktadır. Çapraz bağlayıcı olarak kullanılabilecek maddeler, üzerinde hidroksil grupları ile birlikte iki veya daha çok fonksiyonlu gruplar içeren maddelerdir. Formaldehit, asetaldehit ve glutraldehit gibi aldehytler, maleik asit (MA), okzalik asit, dimetilüre, poliakrolein, etilenglikoldimetakrilat (EGDMA), etilenbisakrilamid, diizosiyanatlar, divinilsülfat ve seryum içeren redoks sistemleri çapraz bağlayıcı olarak kullanılabilmektedir (26).

Kimyasal yolla hidrojel oluşumunda kopolimerleşme/çapraz bağlanma tepkimeleri başlatıcı bir madde ile başlatılır. Bu tür tepkimelerde anyonik ve radikalik başlatıcıların her ikisi de kullanılabilir. En çok kullanılan başlatıcılar, azobisisobutironitril (AIBN) ile benzoil, kümüil peroksit gibi peroksitlerdir (27).

İyonlaştırıcı radyasyon, suda ve havada basit molekülleri iyonlaştıracak kadar yeterli enerji taşıyan elektromanyetik yayınımdır. Elektron yayınlı ışınım ile γ yayınlı ışınım, hidrojellerin eldesinde kullanılmaktadır (2).

İyonlaştırıcı radyasyonun çözeltiler üzerine etkisi iki şekilde değerlendirilir. Çözünen madde, radyasyonla doğrudan etkileşerek aktifleşebilir (direct effect, dolaysız etki) veya çözücünün radyoliz ürünlerinin ikincil etkisi ile aktifleşebilir (indirect effect, dolaylı etki).

Radyasyon polimerleşmesi ile hidrojel üretimi son yıllarda sıklıkla başvuru olan yöntemdir ve başarılı sonuçlar vermektedir (28).

2.1.3. Hidrojellerde suyun konumu

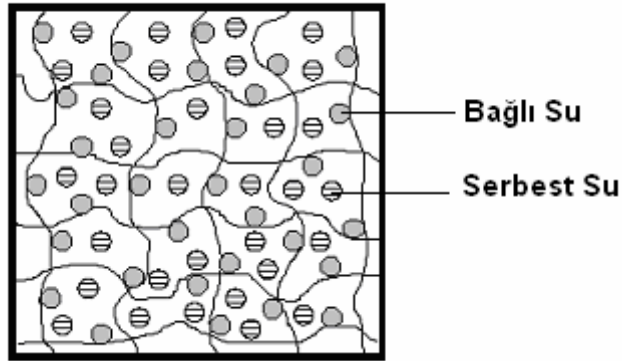
Çapraz bağlı homo veya kopolimerik yapıların hidrojel olarak tanımlanabilmesi için daha önce de belirtildiği gibi yapısında $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-COOR$ v.b. gibi hidrofilik fonksiyonel grupların bulunması gerekir

(30). Bu gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağları oluştururlar. Bağlı duruma geçen su ile çevrilen hidrofilik gruplardan dolayı jelin hacmi ve kütlesi artar, jel şişmeye başlar. Bir jeldeki hidrofilik grupların fazlalığı şişmeyi daha da çok artırır.

Şişmiş bir hidrojelde üç tür su bulunmaktadır (29,30):

- Bağlı su; polimerin polar grupları ile hidrojen bağları yapan sudur.
- Ara yüzey suyu; polimerin hidrofobik grubu çevresinde toplanan sudur. Bağlı su gibi sıkıca bağlı değildir.
- Serbest ya da kütle suyu; çapraz bağlı polimerlerin gözeneklerini dolduran bu su, normal su gibi davranır. Yani bir bağ söz konusu olmadan su molekülleri fiziksel olarak gözenekler içinde yer alırlar.

Hidrojellerdeki suyun konumunun şematik gösterimi Şekil 2.4 de sunulmuştur.



Şekil 2.4. Hidrojellerde suyun konumu

2.1.4. Hidrojellerin şişmesini etkileyen faktörler

Hidrojellerin şişme özelliğini etkileyen en önemli faktörlerden biri çapraz bağlanma oranıdır. Çapraz bağlanma oranı, çapraz bağlayıcının mol sayısının, polimerin tekrarlanan biriminin mol sayısına oranı olarak tanımlanır. Çapraz bağlanma oranının yüksek olması daha çok çapraz

bağlayıcının hidrojel yapının içine girmesi demektir. Yüksek çapraz bağlı hidrojellerin yapıları daha sıkidır ve bunlar düşük çapraz bağ oranlarına sahip olanlara nazaran daha az şişerler. Çapraz bağlanma polimer zincirinin hareketini engellemekte ve bunun sonucunda da hidrojin şişme oranı azalmaktadır.

Polimerin kimyasal yapısı hidrojellerin şişme oranını etkileyen bir başka etkidir. Hidrofilik gruplara sahip olan hidrojeller, hidrofobik grup içerenlerle kıyaslandığında daha yüksek derecede şişerler. Hidrofobik gruplar, suyun bulunduğu ortamlarda kendi içlerine kapanarak su moleküllerinin yapıya nüfuz etmesine engel olurlar.

Çevreye duyarlı hidrojellerin şişme özellikleri spesifik uyarılardan etkilenebilir. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller şişme ortamında olabilecek sıcaklık değişimlerinden etkilenirler. Ortamın iyonik şiddet ve pH ındaki değişiklikler ise iyonik şiddet ve pH ya duyarlı hidrojellerin şişme özelliklerini etkiler. Daha bir çok spesifik uyarı, diğer çevreye duyarlı hidrojellerin şişme davranışlarını etkileyebilir (16).

2.1.5. Hidrojellerin şişme dinamiği

Hidrojellerin şişme kinetikleri difüzyon kontrollü şişme (Fick tipi) ve relaksasyon kontrollü şişme (Fick olmayan tip) olmak üzere sınıflandırılabilir. (16).

Muhtelif araştırmacılar şişebilen sistemlerde çözücü ve çözünen madde transportu ile ilgili modeller geliştirmiştir (31,32,33). Bu modeller tek başlarına tüm deney koşulları hakkında bilgi vermemekte, ancak bir arada ilgili mekanizmanın açıklanmasını sağlamaktadır.

Kontrollü salım ile ilgili temel eşitlik şöyle verilmektedir (32,34) :

$$M_t/M_\infty = k \cdot t^n \quad [2.1]$$

$$dM_t/Ad_t = n \cdot C_d \cdot k \cdot t^{n-1} \quad [2.2]$$

Bu eşitliklerde M_t , t anında salınan etken madde miktarını ; M_∞ , sonsuz zamanda salınan madde miktarını ; t , salım zamanını ; k, ilaç/polimer sisteminin yapısal ve geometrik karakteristiklerini içeren kinetik sabiti ; A örneğin salım yüzey alanını ; C_d madde derişimini ve n etken madde salım mekanizmasını karakterize eden üstel sayıyı gösterir.

Çizelge 2.1. Difüzyon ile salım mekanizmasının analizi

n	Çözünen maddenin difüzyon mekanizması	Çözünen madde salım hızının zamana bağıllılığı (dM_t/dt)
0.5	Fick difüzyonu	$t^{-0.5}$
$0.5 < n < 1.0$	Fick kanununa uymayan difüzyon (Non-Fickian)	t^{n-1}
1.0	Durum II	Sıfırıncı derece salım (zamandan bağımsız)
$n > 1.0$	Süper Durum II	t^{n-1}

Camsı polimerlerde geçiş, termodinamik aktivite ve sistem sıcaklığı göz önünde tutularak Fick, Fick olmayan , Durum II veya Süper Durum II geçişi olarak sınıflandırılabilir. Molekül ağırlığı, çapraz bağlanma derecesi, polimerin dallanma derecesi, termal genleşme katsayıları gibi yapısal pek çok parametre geçiş mekanizmasını etkiler (15,35,36).

Başlangıçta kuru halde bulunan polimer matriksten suda çözünen etken maddenin salımı, su absorpsiyonunu ve sonra etken maddenin şişme

kontrollü mekanizma ile desorpsiyonunu içerir. Böylece etken madde içeren camsı polimer matriks içerisine su nüfuz ederek polimeri şişirir ve camsı geçiş sıcaklığını düşürür. Bir çok durumda polimer matrikse girmekte olan çözücü, camsı faz ile kauçuğumsu faz arasında bir sınır oluştururken şişme olayı da devam eder. Etken madde dağılımı açısından bu çözücü sınırı, çözünmemiş kısım ile hidrate olmuş kısmı ayırır. Matriks yapının içerisine giren çözücünün oluşturduğu bu sınırdaki, polimer yapının gevşeme hızı ile çözünen etken maddenin difüzyon hızına bağlı olarak, salım Fick kanununa uyan ve uymayan difüzyon olarak değişir. Fick difüzyonunda, suyun hareket kabiliyeti segmental relaksasyon hızından çok düşüktür.

Polimer yapılar için, genellikle Fick difüzyonu zamanın kare köküne bağlı olarak karakterize edilir. Ayrıca düzlemsel geometride difüzyon hızının zamanla sürekli olarak azalmasından dolayı yürütücü olan derişim gradientinde de sürekli bir düşüş görülmektedir. Durum II geçişinde, suyun hareket kabiliyeti, segmental relaksasyon hızından daha büyüktür. Relaksasyon şişmiş ve plastikleşmemiş olan polimer arasında keskin bir sınırdadır ve bu da hız belirleyen basamaktır. Durum II geçişi tamamen polimer yapının gevşemesine bağlıdır ve zaman ile doğru orantılıdır. Bir çok durumda Fick kanununa uymayan (non-Fickian), anormal difüzyon da denilen orta hal geçerlidir. Bu durumda Fick difüzyonu ile polimer yapı gevşemesi mekanizmaları birlikte bulunur.

Suyun geçiş mekanizması çeşitli deneysel tekniklerle belirlenebilir. Bu tekniklerden en basiti gravimetri tekniğidir. Gravimetrik çalışmalarda Eşitlik 2.15. e bağlı kalınarak polimere absorblanan su miktarı zamana karşı grafiğe geçirilir. Burada n üsteli 0,5 ise (düzlemsel sistemler için) difüzyon Fick tipidir. Fick olmayan davranışta $0,5 < n < 1,0$ gözlenmiştir. Birçok uygulamada arzu edilen mekanizma $n=1$ olan sıfırıncı dereceden serbestleşmedir. Çizelge 2.1 de n sayısı ile difüzyon mekanizması arasındaki ilişki gösterilmiştir.

İlaç salımını kontrol etmek için Durum II difüzyon mekanizmasını kullanan araştırmacıların çalışmalarında, ilaç şişmemiş matrikste bulunmakta, şişme

hududu ilerledikçe ve polimer şiştikçe ilaç salım hızı artmaktadır. Böylece ilaç salımı matriksin şişme hızına uymakta, polimer yapı sıfırıncı dereceden salım göstermektedir.

2.1.6. Hidrojellerin mekanik özellikleri

Eczacılık uygulamalarında hidrojellerin mekanik özellikleri çok önemlidir. Örneğin, protein gibi hassas bir terapötik ajan içeren bir ilaç salım sistemi, sistem dışına çıkana kadar proteinin bütünlüğünü muhafaza etmelidir.

Çapraz bağlanma derecesini değiştirmek hidrojele istenilen mekanik özellikleri kazandırmak için kullanılır. Sistemin çapraz bağlanma derecesini arttırarak sağlam bir jel elde edilebilir. Fakat yüksek derecede çapraz bağlanma daha kırılgan bir yapı meydana getirir. Bundan dolayı oldukça kuvvetli ve bununla beraber elastik bir hidrojel elde etmek için optimum çapraz bağlanma derecesinin belirlenmesi gerekir. Ayrıca kopolimerleşme işlemi ile hidrojin istenilen mekanik özellikleri kazanması sağlanabilir. Hidrojen bağına katkı sağlayacak bir komonomerin yapıya girmesi de hidrojin sağlamlığını arttırabilir (16).

2.1.7. Hidrojellerin sitotoksosite ve in-vivo toksisitesi

Hücre kültürü metotları aynı zamanda hücre içi toksisite testleri olarak bilinirler. Bunlar hidrojellerin toksisitelerini değerlendirmek için kullanılabilirler. Hidrojellerin toksisitelerini değerlendirmek için üç temel test vardır : Bunlar ekstrakt seyreltme, direkt etkileşim ve agar difüzyonudur. Hidrojel taşıyıcılarla birlikte oluşan toksisite problemlerinin çoğu tepkimeye girmemiş monomerler, oligomerler ve başlatıcılardan meydana gelir. Bundan dolayı hidrojel blokların yapımı için kullanılan çeşitli monomerlerin toksisitelerini anlamak çok önemlidir.

Akrilat ve metakrilat monomerlerinin kimyasal yapılarının ortaya çıkardığı hücre içi toksisite problemini aşmak için yoğun çalışmalar yapılmaktadır (37).

Çözüm önerileri daha yüksek polimerleşme verimleri elde etmek veya üretilen hidrojel aşırı bir şekilde yıkayarak monomerden kaynaklanan toksik etkiyi gidermektir. Herhangi bir başlatıcı olmadan hidrojel oluşturmak da artık başlatıcı sorununu gidermeye yönelik çarelerdendir. Bu problemi ortadan kaldıran en uygun teknik gama ışması ile polimerleştirmedir (13,38-41).

2.1.8. Hidrojellerin kullanım yerleri

Hidrojeller, teknolojik uygulamalarda yaygın bir kullanım alanına sahiptirler. Yüksek su absorplama kapasitesine sahip oluşları nedeniyle peçete, çocuk bezi, toz bezi, gibi temizlik ürünlerinin yapımında kullanılırlar (42). Jel elektroforezis ve jel kromatografisi gibi moleküler ayırma işlemlerinde “moleküler elek” görevini üstlenmişlerdir.

Hidrojellerin endüstriyel kullanım alanlarına ait genel bazı örnekler Çizelge 2.2 de sunulmuştur (43).

Çizelge 2.2 Jellerin teknolojik uygulamaları

Kullanım alanı	Örnek
Mekanik-kimyasal sistemler	Robotlar; Yapay kas ve kas sistemleri
Sensörler	Sıcaklık duyarlı sensörler; pH duyarlı sensörler; Çözücü bileşimine duyarlı sensörler; Elektriksel alana duyarlı sensörler
Seçimli pompalar	Yağ geri kazanımı; Biyolojik ürünlerin yoğunlaşması
Kontrol düğmeleri	Akış hızını ayarlayan; Işık kapayan
Hafızalar ve 3-boyutlu display üniteleri	
Kontrollü biyoreaktörler	İlaç salım sistemleri

Hidrojeller, Çizelge 2.2 de gösterilen teknolojik uygulamaların yanında, çevre kirliliğinde kirlilik yaratıcı iyonların ortamdan uzaklaştırılmasında, ekonomik değeri fazla olan ağır metal iyonlarının çeşitli ortamlardan geri kazanılmasında, dehidrate yağ ve yakıtlarda üste çıkan maddelerin pıhtılaşma ve koyulaştırılmasında ve analitik yöntemlerle tayin edilebilme sınırının altındaki eser miktardaki iyonların ön deriştirme işlemi amacı ile de kullanılmaktadır. AAm ve N,N-dimetilakrilamidin divinilbenzenle olan çapraz bağlı kopolimerleri ile bir takım doğal polimerlerin bazı monomerlerle olan çapraz bağlı, suda çözünmeyen kopolimerlerinin ağır metal iyonlarının uzaklaştırılmasında kullanıldığı bilinmektedir (44).

Son yıllarda çevre kimyasının önemli bir problemi olan su kirliliğine çözüm amacı ile AAm-MA ve AAm-IA hidrojellerinin UO_2^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} iyonlarının ve boyarmaddelerinin tutulmasında kullanımı araştırılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (45,46).

Hidrojellerin diğer bir kullanım alanı suni kar üretimidir. Kayak bölgelerinde donmuş yüzeyleri oluşturabilmek için kullanılan suni kar; su, doğal kar (veya saf yüzey buzunun) bir süper absorban hidrojel ile karıştırılmasıyla ve karışımın dondurulmasıyla elde edilir. Karışım dondurulmadan önce hava ile temas ettirilir. Kar, bir kar tabancası ile direkt olarak kayak alanına yayılır. Sert kar akrilik asit ile akrilamidin çapraz bağlayıcı içeren ortamda polimerleşmesiyle elde edilirken, yumuşak kar az oranda çapraz bağlı poliakrilatlardan elde edilir (47).

2.1.9. Biyomalzeme olarak hidrojeller

Hidrojeller günümüzde biyotıp (yapay organ yapımı, kornea, doğuştan gelen kemik hastalıklarının tedavisinde, homojen materyal olarak kulak zarı tıkacı, sentetik kıkırdak, safra ve yemek borusu yapımı) (48), biyomühendislik, eczacılık, veterinerlik, gıda endüstrisi (son kullanma tarihi geldiğinde renk değiştiren gıda ambalajlarının üretimi) (49) ve tarımsal savaşım alanlarında başarı ile kullanılmaktadır.

Hidrojellerin biyomalzeme olarak kullanımındaki avantajları aşağıdaki gibi verilebilir:

- Hidrojeller suda çözünen maddeler için geçirgen olduklarından atık monomerler, başlatıcılar, katalizörler, stabilizörler ve diğer safsızlıklar yapıdan kolaylıkla ayrılabilir.
- Hidrojeller, vücut sıvılarına karşı az ya da çok geçirgen olduklarından besin ve oksijen gibi yararlı maddelerin geçişine engel oluşturmazlar.
- Hidrojeller yumuşaktır. Hidrojel implant etrafında oluşan doku kapsül

(tabaka) ince ve yeteli sağlamlıkta olduğundan kalınlaşma eğilimi göstermez.

- Hidrojellerin çevredeki dokularla sürtünmesi azdır. Bu, özellikle fazla miktarda su geçiren hidrojeller için geçerlidir.
- Hidrojeller, mukoza zarı ve dokulara düşük yapışma gösterirler.
- Kurutulmuş hidrojeller fazla miktarda su absorplayabildikleri için, aşırı miktardaki vücut sıvısının atılmasında kullanılabilirler.
- Hidrojeller şişerken sadece hacimlerini arttırmazlar, aynı zamanda absorpladıkları su plastikleştirici bir madde gibi davrandığından daha yumuşak bir özelliğe sahip olurlar.
- Şişmiş hidrojeldeki suyun bir kısmı, jel yapıda belli büyüklükteki moleküller (özellikle ilaçlar) için difüzyon yolları sağlar. Polimerik ağ yapısı ise, sahip olduğu örgü nedeniyle büyük moleküller, hücreler ve bakteriler için bir bariyer gibi davranmaktadır.

Hidrojeller gözenekli süngerimsi yapıda, gözeneksiz jeller halinde, optikçe geçirgen filmler şeklinde yada sıvı olarak çeşitli biyomalzemelerin yüzeyini kaplama işinde kullanılabilirler (50).

Hidrojeller yüksek oranda su tutucu olmaları nedeniyle tarımsal alanda gübrelerin denetimli salımlarında (51), tarımsal ilaçların denetimli salımlarında (52,53), endüstride yağ ve petrol içerikli sulu atıklardan saflaştırma işlemlerinde kullanılabilirler. Ayrıca suyun uzaklaştırılması işlemlerinde su tutucu olarak (54,55) ve hastane atıklarından suda çözünebilen yada hidrojel ile uyumlu olarak soğurabileceği bazı fizyolojik (kan, üre vb.) sıvıların soğurulması (56,57) gibi çok yararlı uygulamaları bulunmaktadır.

Sentetik hidrojeller içinde kullanım alanı en geniş olanı Poli(hidroksi alkil metakrilat) tipindeki polimerlerdir. Bu sınıfa giren polimerler PHEMA, Poli(gliseril metakrilat) (PGMA), Poli(3-hidroksi propil metakrilat) (PHPMA) dır.

PHEMA hidrojel­leri ilk defa 1936 yılında Dupont firmasında çalışan bilim adamları tarafından elde edilmiştir (58). Fakat PHEMA nın çapraz bağlayıcılar varlığında ve sulu çözeltilerde monomerlerden elde edilmesi ilk defa Wichterle ve Lim tarafından 1960 yılında gerçekleştirilmiştir (59).

Wichterle ve Chromecek 1965 yılında yaptıkları çalışmalarda, HEMA nın çapraz bağlayıcılarla ve oluşan polimer için iyi çözücülerin varlığında polimerleştirildiğinde optikçe geçirgen (homojen) jellerin elde edildiğini; eğer monomer ve polimer için zayıf çözücü kullanılacak olursa opak ve beyaz görünüşlü (heterojen) jellerin elde edilebileceğini gözlemişlerdir (60). Yine Wichterle ve Chromecek yaptıkları çalışmalarda HEMA nın sulu çözeltilerde polimerleştirildiğinde su miktarının hacimce % 43 ve altında tutulduğunda elde edilen hidrojellerin homojen özellik gösterirken, su miktarında bu değerin üzerine çıktığında heterojen jellerin elde edilebileceğini göstermişlerdir.

Ticari olarak üretilen PHEMA hidrojel­leri antibiyotik (61) ve anti tümör ilaçlarının kontrollü salımı için özel sistemlerin hazırlanmasında, yumuşak kontak lens yapımında (62), üreter protezlerinde (63), hemodiyaliz ve hemoperfüzyon kolonlarının yapımında (64) vb. birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır.

PHEMA hidrojel­leri gibi biyotıp alanında özellikle kan ile sürekli bir arada bulunabilen yüzeylerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan polimerlerden birisi de PAAm ve PAAm nin N-sübstitiye türevleridir.

PAAm ve N-sübstitiye hidrojel­leri genellikle düşük oranlarda çapraz bağlayıcı kullanılarak AAm nin sulu çözeltilerinde serbest radikal polimerizasyonu­yla elde edilmektedir. Elde edilen jeller optikçe geçirgen ve şişme özellikleri çok yüksektir (%95). PAAm hidrojel­lerinde ağ yapısının oluşumuna suyun etkisi çapraz bağlayıcının katkısından daha fazladır (50).

N-sübstitiye PAAm hidrojenlerinin hidroliz kararlılığının PAAm hidrojenlerine oranla daha yüksek olmasından dolayı N-sübstitiye PAAm hidrojenleri daha fazla kullanılmaktadır. Poli(N, N-dietilen akrilamid), Poli(N-akril morfolin), Poli(N-etil akrilamid) ve Poli(n-(2-hidroksi propil) metakrilamid) hidrojenlerinin denek hayvanları üzerinde deri altından yapılan çalışmalar sonucunda bu polimerlerin canlı ortam ile çok iyi uyum sağlayabildiği ve dokuyu tahriş edici özelliğinin olmadığı bulunmuştur (65).

Son yıllarda farmasötik, tekstil ve tıp alanında en fazla kullanılan polimerlerden birisi de Poli(vinilprolidon) (PVP) dur. Suda ve birçok polar veya apolar çözücülerde çözünebilen PVP kana verildiğinde toksik ve trombojenik olmayan etkisinden, ayrıca kan ile uyumluluğunun yüksek olmasından dolayı plazma genişletici olarak da kullanılabilir.

Biyoyumluluğu bu kadar yüksek olan PVP nin çapraz bağlı yapılarının da kan ve dokularla olan uyumluluğu oldukça yüksektir. Bu yüzden PVP hidrojenleri yumuşak kontak lens (66), yapay kalp parçaları (67), deri altından kullanılan ilaç salım sistemlerinin hazırlanmasında (68) ve hemodiyaliz membranlarının yapımında kullanılabilir.

Hızlı şişme gösteren gözenekli hidrojenler, gastrit önleyici aletlerin dizaynında oldukça yararlıdır (69). Gastrit önlenmesi için; bir dahaki kuvvetli gastrit tutulmasına karşı hidrojenler şişmek zorundadır (70).

Hidrojenlerin ileri uygulamalarından biri de yapay kasların geliştirilmesidir. Elektro kimyasal uyarıları mekanik işe çeviren hidrojenler insan kas dokusu işlevi görebilir. Bu özellikten yararlanarak yapay kaslar yapılmaktadır (71).

Biyoteknolojik uygulamalarda da, özellikle biyoaktif proteinlerin ayrılmasında hidrojenlerden faydalanılmaktadır.

2.2. Akıllı Hidrojeller (Uyarı-Cevap Polimerleri)

Uyarı-cevap polimerleri, çevresel koşullarda meydana gelen küçük dış değişimler karşılığında oldukça büyük ve ani, fiziksel ve kimyasal değişimler gösterebilen polimerler olarak tanımlanırlar (72). Uyarı-cevap polimerleri, akıllı veya çevreye duyarlı polimerler olarak da adlandırılırlar. Bu tür polimer sistemleri, uyarıyı bir sinyal olarak kabul eder, bu sinyalin büyüklüğüne karar verir ve karşılığında zincir konformasyonlarını değiştirirler.

Hidrojel sistemlerinin değişik cevaplar vermesine neden olan uyarılar; fiziksel (sıcaklık, elektrik alan, ışık, basınç, ses, manyetik alan), kimyasal (pH, iyonlar) veya biyolojik/biyokimyasal (biyomolekül) olmak üzere sınıflandırılabilirler. Hidrojeller de bu uyarılara bağlı olarak şu şekilde adlandırılırlar :

- Sıcaklık duyarlı hidrojeller
- pH ya duyarlı hidrojeller
- Elektriksel ve manyetik alana duyarlı hidrojeller
- Işığa duyarlı hidrojeller (light-sensitive hydrogels)

2.2.1. Sıcaklık duyarlı hidrojeller

İlaç salım araştırmalarında uyarı-cevap polimer sistemlerinin en fazla çalışılan sınıfı sıcaklığa duyarlı hidrojellerdir (73). Bu tür hidrojellerde, polimer sistemini oluşturan bileşenlerden en az biri çözücü ortamında (bu çözücü birkaç istisna hariç sudur) sıcaklığa bağlı bir çözünürlüğe sahip olmalıdır. Sudaki şişme derecesinde belirgin bir değişiklik gösteren sıcaklığa duyarlı bir hidrojel elde etmek için, bu jeli oluşturan bileşenlerin belli bir sıcaklığın altında veya üstünde çözünmez olmaları gerekir. Bu sıcaklıklara sırasıyla alt kritik çözünme sıcaklığı (AKÇS) (lower critical solution temperature, LCST) ve üst kritik çözünme sıcaklığı (ÜKÇS) (upper critical solution temperature,

UCST) denir (74). İlaç salım uygulamaları için AKÇS sistemleri daha uygundur.

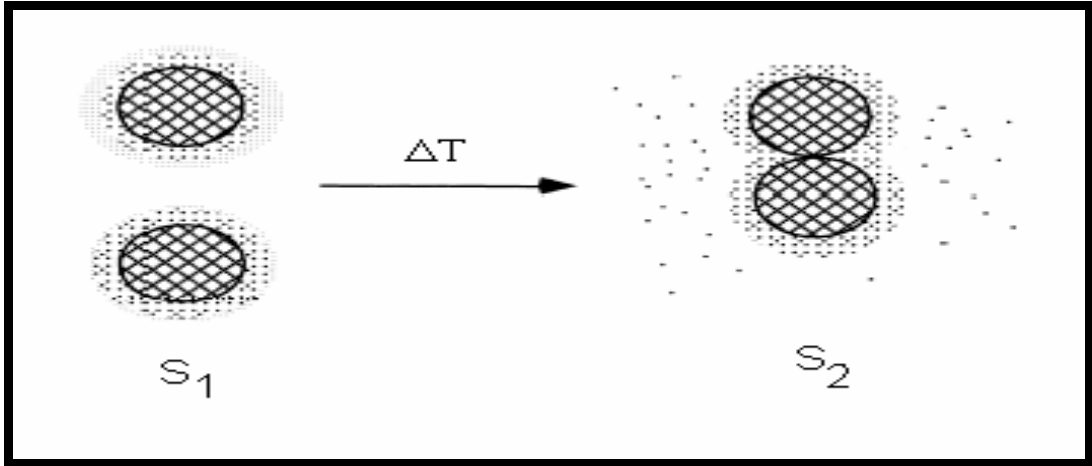
Sıcaklığa duyarlı hidrojeller;

- negatif olarak sıcaklığa duyarlı (negatively thermosensitive),
- pozitif olarak sıcaklığa duyarlı (positively thermosensitive)
- sıcaklıkla tersinir jeller (thermally reversible gels, TRG) olarak sınıflandırılabilirler (16,75).

Negatif olarak sıcaklığa duyarlı hidrojeller, AKÇS ye sahiptirler. AKÇS, sıcaklık yükseltildiğinde polimer çözeltisinin çözünür halden çözünmez hale dönüştüğü kritik sıcaklıktır. Bu sıcaklıkta polimer çözeltisi tersinir bir faz geçişi gösterir. Böyle bir faz geçişine polimer zincirlerinin hidrofilik/hidrofobik dengesindeki değişiklikler eşlik eder. Polimer AKÇS nin altında hidrofilik karakterdedir fakat bu sıcaklığın üzerine çıkıldığında hidrofobik duruma gelir. Bu tür hidrojeller AKÇS nin üzerine ısıtıldıklarında büzüşürler. Bunun sebebi, AKÇS nin altındaki sıcaklıklarda, polimerin polar grupları ile su molekülleri arasındaki hidrojen bağına katkı sağlayan entalpi terimidir ve bu da polimer zincirlerinin birbirinden ayrışmasını sağlar. AKÇS nin üzerindeki sıcaklıklarda ise entropi terimi (hidrofobik etkileşimler) baskındır ve polimer zincirlerinin yapının içine çökmesine yol açar.

İki fazlı polimer-su sisteminde polimer moleküllerinin bir araya toparlanmasını sağlayan yürütücü kuvvet entropidir (S) ve polimer çözeltilerinin entropisi iki fazlı sistemlerden daha büyüktür. Pozitif ΔS değeri polimerin bir araya toplanma eğilimini sağlayana kadar sisteme sıcaklığın artmasına yol açar. Bu sırada entalpi terimi (ΔH) pozitifdir ve entropi teriminden daha küçüktür. Bu şartlarda birleşmenin serbest enerjisi ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) negatif olur ve böylece bu sistemde moleküller birleşmeyi tercih ederler. Hidrofobik etkileşimin şematik diyagramı Şekil 2.5. de verilmiştir. 1. durumda yapısal su

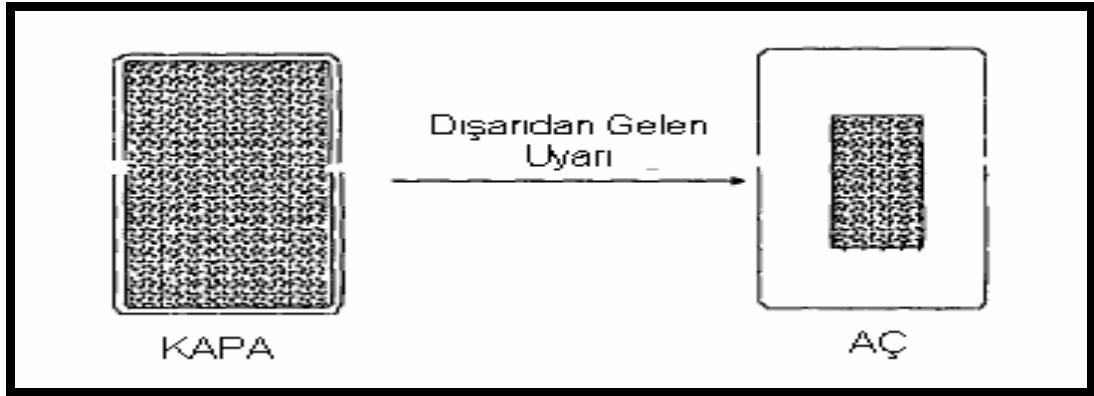
tabakası içeren iki adet asosiyel olmamış molekül; 2. durumda ise bir miktar suyun yapısal su tabakasını terk etmesi ile agregat olmuş moleküller şematik olarak gösterilmiştir. Her iki durum için entropiler $S_2 > S_1$ şeklindedir (74).



Şekil 2.5. Hidrofobik etkileşimin şematik gösterimi

Bir kere AKÇS ye ulaşıldığında her bir polimer zinciri önce içlerine kapanır, bir araya toparlanır, çözeltideki ışık saçılımını artırır ve bulutlanmaya neden olurlar. Bulutlanma noktasına gelindiğinde iki fazın oluşumu gözlenir. Bu fazlardan biri yapısındaki suyun çoğunu bünyesinden uzaklaştırmış olan büzüşmüş jel ve diğeri de suyun kendisidir. Bu şişme-büzüşme özelliği, sıcaklık duyarlı hidrojellerin ilaç salımında kullanılabilmelerine temel oluşturmaktadır (74).

AKÇS sistemleri, ilaçların ve özellikle proteinlerin kontrollü salımları için uygundur. Bu hidrojeller “aç-kapa” ilaç salımı (on-off drug release) gösterirler ve düşük sıcaklıklarda açılıp yüksek sıcaklıklarda kapanarak nabız gibi düzenli bir şekilde ilacın salımına izin verir (pulsatile delivery) (Şekil 2.6.) (76).

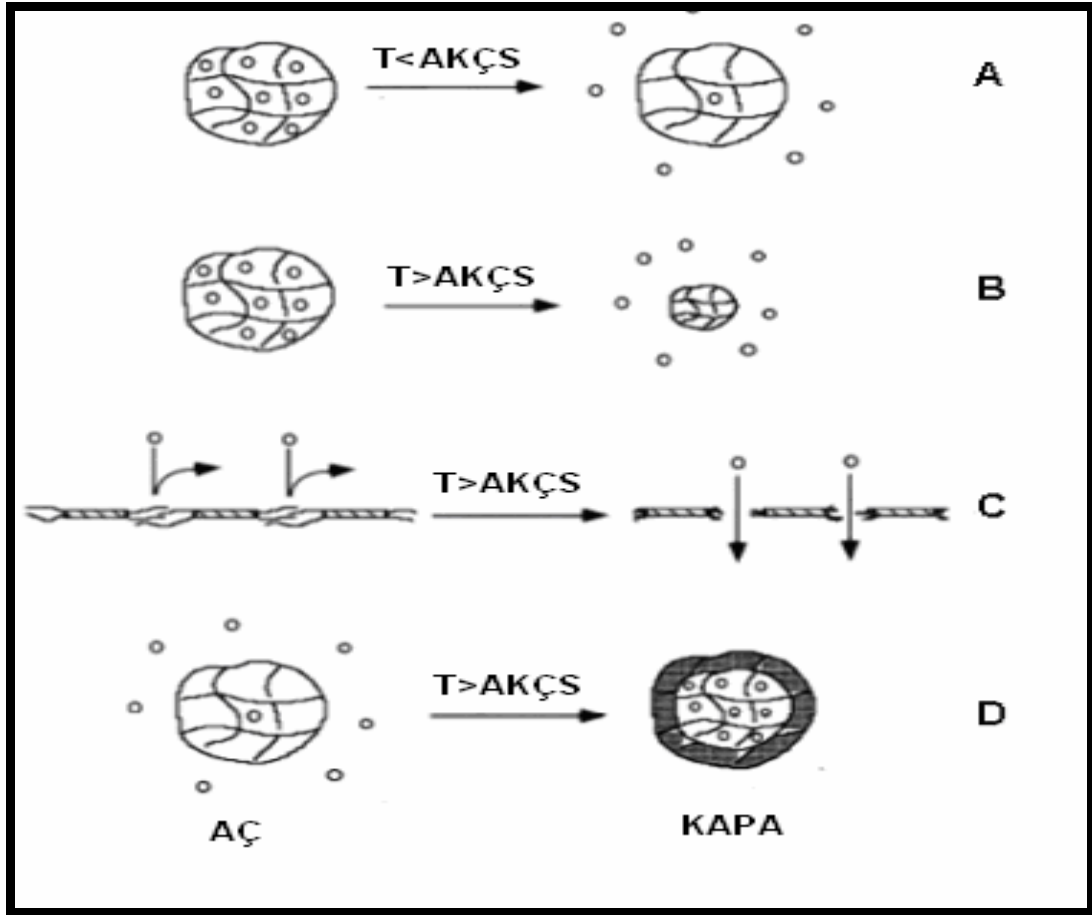


Şekil 2.6. Sıkıştırılmış hidrojelden aç-kapa salımının şematik gösterimi

Sıcaklığa duyarlı hidrojelleri kullanarak ilaç salımı gerçekleştirmek için çeşitli yapılar tasarlanmıştır. AKÇS ye dayanarak hazırlanan sıcaklığa duyarlı hidrojellerden ilaç salım şekilleri Şekil 2.7. de gösterilmiştir (74).

Şekil 2.7 nin A kısmında görüldüğü gibi içinde hidrofilik bir ilaç bulunan şişmiş bir hidrojel, AKÇS nin altında Fick tipi bir salım gösterir (77,78).

Buna karşın eğer ilaç hidrofobik karakterde ise, büzülmüş olan jel üzerinden AKÇS nin üstünde Fick tipi bir difüzyonla salınır. Hoffman ve arkadaşları, jelde sıcaklıkla tetiklenen bir büzüşme olduğunda, miyoglobinin ve düşük molekül ağırlıklı çözünenlerin salım hızlarında değişiklik olabileceğini göstermişlerdir (Şekil 2.7.B) (79,80).



Şekil 2.7. AKÇS ye dayanarak hazırlanan sıcaklığa duyarlı hidrojellerden ilaç salım tipleri

Eğer bir ilaç hidrojelin AKÇS nin altında yükleniyorsa bu ilaç AKÇS nin üzerinde hidrojelin büzüşmesiyle ortaya çıkan basınçtan dolayı jel yapısında sıkışabilir. Buna benzer bir düşünce gözenekli membranlar içine immobilize edilmiş jellerle gerçekleştirilmiştir (81-83). Burada şişmiş olan hidrojel hem difüzyonu hem de gözeneklerden konveksiyon akışını engeller. Jel büzüştüğü zaman ise geçişe izin verir (Şekil 2.7.C).

Eğer jel heterojen yapıda ise iç kısımdaki çekirdek kısım şişmiş halde bulunurken etrafında yoğun bir başka tabaka oluşabilir ve bu tabaka sanki iç kısmı saran bir kabuk gibi davranır (Şekil 2.7.D). Bu türde bir jel yapısı Okano ve arkadaşları tarafından glikoz-insülin sisteminde kullanılmıştır (84).

N-izopropilakrilamid kopolimerleri P(NIPAAm) genellikle negatif sıcaklık salımı için kullanılan polimerlerdir. Sulu bir P(NIPAAm) çözeltisinin alt kritik çözelti sıcaklığı 32,0°C dir ve bu sıcaklığın üzerinde polimer büzüşür (85). Biyomedikal alanında P(NIPAAm) ın bu kadar dikkat çekmesinin nedeni AKÇS sinin uygun olmasıdır. Bu sıcaklık oda sıcaklığı ve vücut sıcaklığı arasında kaldığından P(NIPAAm) ın bu alanda çok fazla uygulaması vardır (86).

Pozitif olarak sıcaklığa duyarlı hidrojeller, ÜKÇS ye sahiptirler. Bu tür hidrojeller ÜKÇS nin altına soğutulduklarında büzüşürler (16). IPN biçiminde oluşturulan bazı hidrojeller pozitif sıcaklık duyarlılığı gösterir yani yüksek sıcaklıklarda şişer, düşük sıcaklıklarda büzüşürler. Poli(akrilik asit) (PAA) ve PAAm nin IPN lerinin veya P(AAm-ko-butilmetakrilat) ın şişmesi sıcaklığa pozitif olarak bağlılık gösterir (87). Butilmetakrilat içeriğinin artırılması geçiş sıcaklığını daha yüksek sıcaklıklara taşır. Bu tür hidrojellerin şişmeleri düzenli sıcaklık değişikliklerine karşı tersinirdir. Bu duruma örnek olarak ketoprofenin monolitik bir cihazdan salımı verilebilir.

Üçüncü tür sıcaklığa duyarlı hidrojel türü sıcaklıkla tersinir jellerdir (thermally reversible gels, TRG). Eğer hidrojeldeki polimer zincirleri kovalent olarak çapraz bağlanmamışsa, sıcaklığa duyarlı hidrojeller şişme-büzüşme geçişi yerine sol-jel faz geçişine uğrayabilirler. Şöyle ki, bir polimer çözeltisi ortam sıcaklığında serbestçe akan bir sıvı ve vücut sıcaklığında jel halinde bulunabiliyorsa böyle bir sistem istenilen vücut boşluğuna kolayca yerleştirilebilir. Üstelik bu tür bir sistemi ilaç ile birlikte yüklemek istiyorsak ilacı, önceden hazırlanmış olan zararsız bir polimer ile karıştırmamız yeterli olacaktır (74).

TRG ler “ampifilik dengeye dayanan polimerler” olarak da bilinirler. Ampifilik blok kopolimer serilerinin sıcaklığa duyarlı miselleşme davranışı gösterdikleri ve bunların kritik jelleşme sıcaklığının (critical gelation temperature, CGT) üzerinde hidrojel oluşturdukları bilinmektedir. En çok kullanılan TRG,

Pluronics® ve Tetronics® dir ve bunlar poli(etilenoksit)-*b*-poli(propilenoksit)-*b*-poli(etilenoksit) triblok kopolimerinden hazırlanırlar. Oldukça yüksek derişim aralığında bu kopolimer vücut sıcaklığının altında sol-jel faz geçişine ve 50,0°C civarında da jel-sol faz geçişine sahiptirler. Sıcaklıkla tersinir jellerin parenteral uygulamaları için en fazla istenilen özellik biyobozunur olmasıdır. Biyobozunur kapasite eklemek için kopolimer veya terpolimer yapılara biyobozunur poli(L-laktik asit) segmentleri ilave edilir (88).

2.2.2. pH ya duyarlı hidroojeller

Ana zincirde (backbone) iyonlaşabilen gruplar içeren polimerler sulu sistemlerde polielektrolit oluştururlar. pH değıştikçe farklı konformasyonlar sergilemek, biyopolimerlerde görülen genel bir davranıştır (88). pH ya duyarlı tüm polimerler asidik (karboksilik ve sülfonik asit) veya bazik (amonyum tuzları) gruplar içerirler. Bunlar iyonlaşabilen gruplar olup ortam pH sında olan değışiklikler karşısında ya ortamdan proton alırlar ya da ortama proton verirler (75). Zayıf iyonize grupları taşıyan bir polimerde iyonlaşma derecesi, pK_a denilen spesifik bir pH ya gelindiğinde belirgin olarak değışir. Ana zincire asılı grupların net yükündeki bu hızlı değışim polimer zincirlerin hidrodinamik hacimlerinde de bir değışime sebep olur. Büzüşmüş halden genişlemiş hale geçiş, ağ yapının yükünü nötralize eden hareketli karşıt iyonların ortaya koydukları ozmotik basınçla açıklanır (89).

Zayıf polielektrolitlerden oluşan çapraz bağı homopolimerlerin bir çoğı pH ya duyarlı bir davranış gösterirler. Bir kısmına da pH duyarlılığı göstermesi için fonksiyonel gruplar ilave edilir. Hidrofobik olacak şekilde modifiye edilen pH ya duyarlı polimerlerde, yüklü itme kuvvetleri ile hidrofobik etkileşimler arasında hassas bir denge vardır. İyonlaşabilen gruplar protonlandığında polimer ağ yapısı içinde elektrostatik itme kuvvetleri ortadan kalktığından hidrofobik özellikler baskın gelir ve sulu ortamdan polimer zincirlerinin toplanmasına sebep olan hidrofobik etkileşimler için içine katılır (90). Asılı

gruplar yüksüz olduğunda pH ya duyarlı polimer sistemlerinde başka bir büzüşme mekanizması görülür. Bu mekanizmada protonlanan gruptaki hidrojen ile diğer fonksiyonel gruptaki elektron verici atom (oksijen veya azot gibi) arasındaki hidrojen bağı söz konusudur (91).

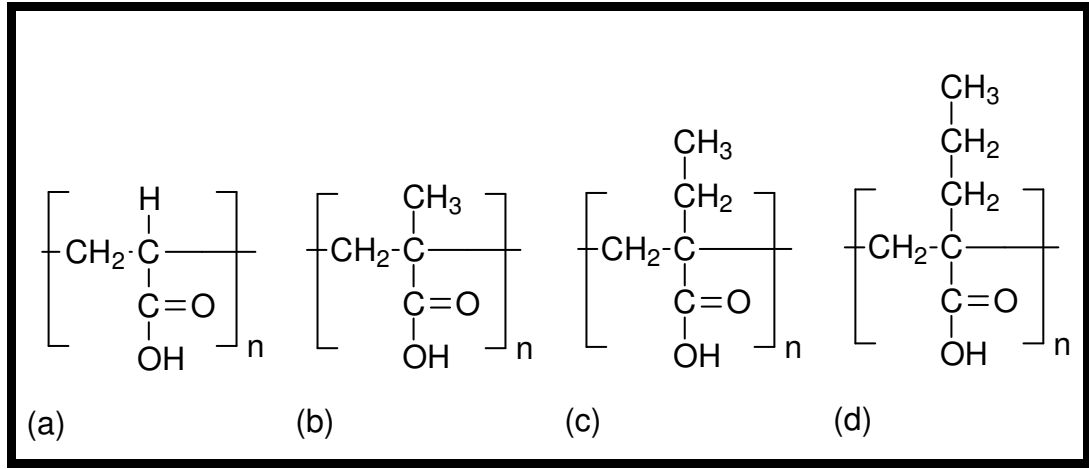
pH ya duyarlı polielektrolitler iki türdür : Zayıf poliasitler ve zayıf polibazlar.

Poliasitler

Zayıf poliasitlerin asidik özellik sergileyen asılı grupları karboksilli asitlerdir. PAA gibi zayıf poliasitler düşük pH larda proton alırken , yüksek ve nötral pH larda ortama proton salarlar (90).

pH 4,0~8,0 arasında iyonlaşma/deiyonlaşma gösteren zayıf poliasitlerden pH ya duyarlı polimerler olarak yararlanılır. En çok kullanılan zayıf poliasitler, pKa değeri 5,0-6,0 civarındaki karboksilli asit gruplarını taşıyan poliasitlerdir (90).

pH ya en duyarlı poliasitler arasında en çok PAA ve poli(metakrilik asit) (PMAA) rapor edilmektedir (Şekil 2.8). Bunların karboksilik yan grupları yüksek pH larda protonlarını verirken düşük pH larda proton alırlar. Bundan dolayı yüksek pH larda molekül zincirleri arasındaki elektrostatik itme kuvvetleri ile polielektrolite dönüşürler. Bu olay, zincirlerinin çökme/çözünme, hidrojellerin büzüşme/şişme veya yüzeyin hidrofobik/hidrofilik karakterini doğrudan etkiler. Birbirleriyle karşılaştırıldığında PMAA ani bir faz geçişi gösterirken PAA oldukça sürekli bir faz geçişi gösterir. PMAA kritik yük yoğunluğuna erişmeden önce sağlam bir konformasyona sahiptir (90).

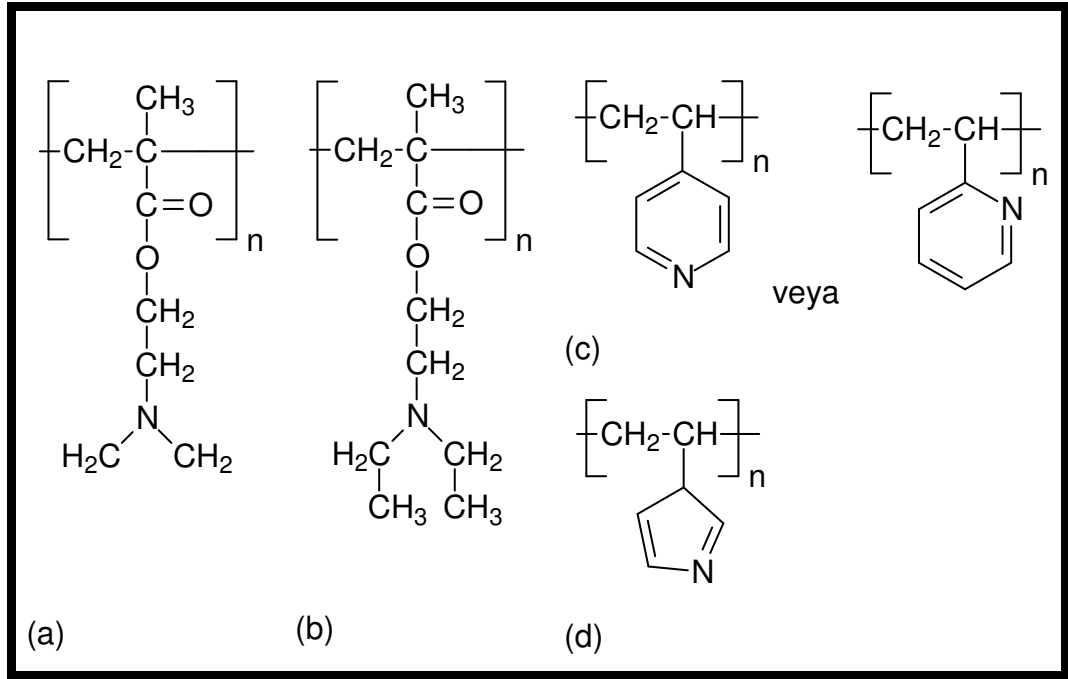


Şekil 2.8. pH duyarlı poliasitlere örnekler a) PAA b) PMAA
c) poli(2-etil akrilik asit) (PEAA) d) poli(2-propil akrilik asit) (PPAA)

Polibazlar

Polibazlar yüksek pH larda protonlanırlar, nötral ve düşük pH larda pozitif olarak iyonlaşırlar (100). PVP, poli (N,N'-dimetilaminoetilmetakrilat) (PDMAEMA) ve poli (N,N'-dietilaminoetilmetakrilat) (PDEAEMA) pH ya duyarlı polibazlara örneklerdir. Bunlar yan zincirlerinde amin gruplarını taşırlar. Amin grupları asidik koşullarda proton kazanırken bazik koşullarda protonlarını salarlar (88).

PVP de pH duyarlılığı gösterir. Bu polimer pH=5,0 ın altında piridin gruplarının deprotonlanmasına bağlı olan bir faz geçişi gösterir (92,93). Poli(vinil imidazol) (PVI) ise imidazol grubu taşıyan başka bir pH duyarlı polibazdır (94). pH duyarlı polibazlara bazı örnekler Şekil 2.9. da sunulmuştur.



Şekil 2.9. pH duyarlı polibazlara örnekler
a) PDMAEMA, b) PDEAEMA, c) PVP, d) PVI

2.2.3. Elektrik ve manyetik alana duyarlı hidrojel

Elektrik veya manyetik alana duyarlı polimerler, daha çok, dış alandan gelen uyarılara cevap verebilen hidrojellerden üretilirler. Elektrik veya manyetik alana duyarlılık, ilaç salım sistemleri ve yapay kas gibi biyolojik alanla ilgili uygulamalar için önemlidir (95).

Elektrik akımına duyarlı olan hidrojel genellikle polielektrolitlerden yapılırlar ki bunlar pH ya duyarlı hidrojel olarak bilinirler. Elektrik akımına duyarlı hidrojel uygulanan elektrik alanının varlığında şişme veya büzüşmeye uğrarlar. Bazen, söz konusu hidrojin bir tarafı şişme davranışı gösterirken diğer tarafı büzüşme davranışı gösterir ve bu da hidrojin bükülmesine yol açar. Hidrojin şekil değiştirmesi (şişme, büzüşme ve bükülmesi dahil) bir takım koşullara bağlıdır. Hidrojel yüzeyi elektrot ile temasta ise uygulanan elektrik akımının etkisi, hidrojin elektrotla temas etmediği (su veya aseton-su karışımının içinde elektrottan bağımsız bir şekilde yerleştirildiği)

sistemlerden farklı olabilir. Eğer sulu faz elektrolit içerirse sonuç daha da farklı olabilmektedir (75).

Anot ve katot elektrotlarının her ikisiyle de temasta olan kısmen hidrolize olmuş PAAm hidrojel­leri, jel üzerindeki elektrik potansiyelinde yapılan çok küçük bir değişimle hacim küçülmesine uğrarlar. Burada hidrojellerin herhangi bir tuz içermediğine dikkat edilmelidir. Potansiyel uygulandığında hidratize olmuş H^+ iyonları katoda doğru göç ederler ve bunun sonucunda anot tarafında bir su kaybı meydana gelir. Bu durumla eş zamanda, anot yüzeyine doğru giden negatif yüklü akrilik asit gruplarının elektrostatik çekim kuvvetleri, jel ekseninin çoğunlukla anot tarafında, tek eksenli bir gerilme meydana getirir. Bu iki eş zamanlı olay hidrojelin anot tarafının büzüşmesine sebep olur (96,97).

Elektrik alanı altında sodyum akrilik asit-AAm kopolimerinden hazırlanan bir hidrojel, elektrotlara temas ettirilmeksizin sulu bir çözeltiye (aseton-su karışımı) yerleştirildiğinde, bu türdeki hidrojel deformasyonu elektrolitin derişimine bağlı olur. Elektrolitin yokluğunda veya çok düşük derişimlerde bulunması durumunda, elektrik alanı uygulaması hidrojelin büzüşmesine neden olur. Bu Na^+ nın katoda göçünden kaynaklanır ve polimer zincirlerinin karboksil gruplarının $-COO^-Na^+$ durumundan $-COOH$ durumuna dönüşmesiyle sonuçlanır. Çözeltide elektrolit derişimi ne kadar yüksek olursa, hidrojelden katoda doğru göç edenden daha fazla Na^+ iyonu hidrojelin içine girecektir (98). Şişme hidrojelin anot görünümünde olan tarafında daha belirgindir ve bu durum hidrojelin bükülmesiyle sonlanır. Eğer sulu çözeltiye n-dodesilpiridinyum klorür gibi katyonik bir sürfaktant eklenseydi, şişme hidrojelin katot tarafında meydana gelecekti (99). Bu olay, pozitif yüklü sürfaktant moleküllerinin hareketi sayesinde olur. Sürfaktant molekülleri, hidrojelin anot görünümündeki kısmında bulunan negatif yüklü polimer zincirleri ile kompleks oluşturmak için katoda doğru hareket ederler (75).

Mikroküre biçimindeki hidrojel parçacıkları herhangi bir tuzun bulunmadığı suyun içerisine yerleştirildiğinde elektrik alan uygulaması, hidrojelden katoda elektroozmoz (su göçü) ve elektroforez (iyon göçü) den dolayı hidrojelde bir büzüşme ile sonuçlanır (100). Bu özellik elektrik alanını aç-kapa yaparak ayarlanan ilaç salımında kullanılmaktadır.

Manyetik alan etkisiyle de şişip büzüşen jeller geliştirilmiştir. Ferromanyetik partiküllerin jel içerisine gömülmesi ile hazırlanan bu tür malzemeler vücut içine yerleştirilmekte ve manyetik alan sağlamak üzere kullanılan bir cihaz aracılığı ile manyetik alan harekete geçmekte ve jel içindeki ilaç salınmaktadır (101).

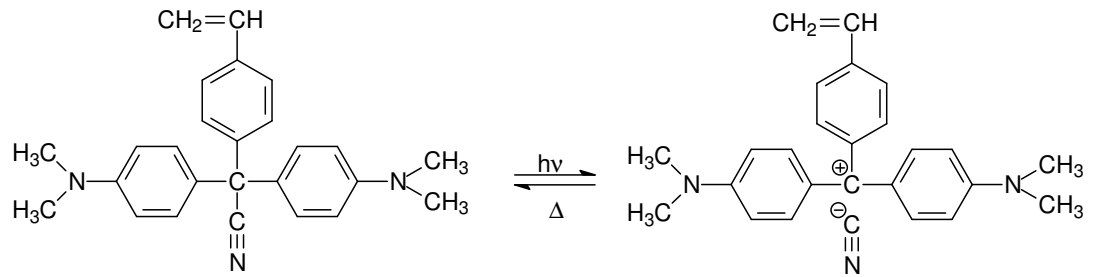
Manyetik alana duyarlı hidrojeller, çapraz bağlanmış PNIPAAm-ko-PVA hidrojelleri içine koloidal manyetik parçacıklar yerleştirilmesiyle elde edilmiştir (102). Jel tanecikleri düzenli bir manyetik alanda düz bir zincire benzer yapıdayken, homojen olmayan bir manyetik alanda agrege olmuş biçimdedir. Bu jellerin vücut içerisine yerleştirilebilen ilaç salım sistemlerinde, yapay kas gibi uygulamalarda, kimyasal tepkimeler için kimyasalları salan ve karıştıran sistemlerde kullanılması beklenmektedir.

2.2.4. Işığa duyarlı hidrojeller (light-sensitive hydrogels)

Işığa duyarlı hidrojellerin optik anahtarlar, görüntü birimleri ve gözle ilgili ilaç salım cihazlarında potansiyel uygulamaları vardır. Işığa duyarlı hidrojeller, ışık uyarıcısına karşı anında cevap verebildiklerinden çok küçük miktarlarda olan salımı yüksek doğruluk ve hassasiyette gerçekleştirebilirler. Örneğin, sıcaklık duyarlı hidrojellerin hassasiyetini termal difüzyon ; pH duyarlı hidrojellerin hassasiyetini ise hidrojen iyonu difüzyonu sınırlandırmaktadır ve bu durum ışığa duyarlı hidrojelleri hassasiyet bakımından avantajlı kılmaktadır (75).

Işığa duyarlı hidrojeller UV-duyarlı ve görünür ışığa duyarlı hidrojeller olarak ikiye ayrılabilirler. UV ışığının tersine görünür ışık kolayca elde edilebilir, ucuz, güvenilir ve temizdir (75).

UV-duyarlı bir hidrojel, bis(4-dimetilamino)fenilmetil lökosiyanür adlı löko türevli bir molekülün polimer ağ yapısı içine konulmasıyla sentezlenmiştir. Trifenilmetan löko türevleri, genelde nötral yapıdadırlar fakat ultraviyole radyasyonu altında iyon çiftlerine ayrılırlar ve trifenilmetil katyonları oluştururlar. Aşağıda gösterildiği üzere löko türevi içeren molekül ultraviyole radyasyonu aracılığıyla iyonlaşabilir. Sabit bir sıcaklıkta, hidrojeller UV radyasyonuna cevap olarak süresiz bir şişme gösterirler ama UV ışığı ortadan kaldırıldığı zaman büzüşürler. UV ile harekete geçirilen süresiz hacim faz geçişi, UV ışığının yokluğunda olan sürekli hacim faz geçişinden farklıdır. UV ışığı ile harekete geçirilen şişme, UV radyasyonu ile oluşturulan siyanür iyonları yüzünden jel içerisindeki ozmotik basıncın artmasından ileri gelmektedir (103).



Löko türevi molekülün yapısı bis[4-(dimetilamino)fenil] (4-vinilfenil)metil lökosiyanür

Görünür ışığa duyarlı hidrojele örnek olarak içinde ışığa duyarlı bir kromofor (bakır klorofilinin trisodyum tuzu) bulunan PNIPAAm hidrojelidir. Hidrojele ışık (488,0 nm) uygulandığında, kromofor ışığı absorbe eder ve bu süre içinde radyasyonsuz geçişlerle ışığı ısı olarak belli bir yere dağıtır, hidrojin belli bölgelerinde sıcaklığı artırır. Sıcaklıktaki bu değişiklik, sıcaklık duyarlı hidrojel olarak bilinen PNIPAAm ın şişme davranışın etkiler. Sıcaklık artışı,

ışık şiddeti ve kromofor konsantrasyonu ile orantılıdır (104). Eğer PAA gibi iyonlaşabilen bir grup yapıya eklenirse ışığa duyarlı olan hidrojel aynı zamanda pH değişimine duyarlı bir duruma da gelir. Bu tür bir hidrojel görünür ışıkla aktive ve pH'nın arttırılmasıyla deaktive edilebilir (105).

İşığa duyarlı hidrojellerin kullanım avantajları olduğu kadar, henüz bazı sıkıntıları da vardır. Örneğin, uyarıcının (ışık) hareketi aniden olabilirken, hidrojellerin bu harekete verdikleri cevap hala çok yavaştır. Ayrıca kromoforların polimerin ana zincirine kovalent olarak bağlanmadıkça, şişme-büzüşme döngüsü sırasında yok olmaları da önemli bir sorundur (75).

İşığa duyarlı hidrojeller foto duyarlı yapay kaslar, anahtarlar ve bellek cihazlarının geliştirilmesinde kullanılabilirler (104). Geçici ilaç salımları için görünür ışığa duyarlı hidrojellerin potansiyel uygulamaları tasarlanmıştır (106).

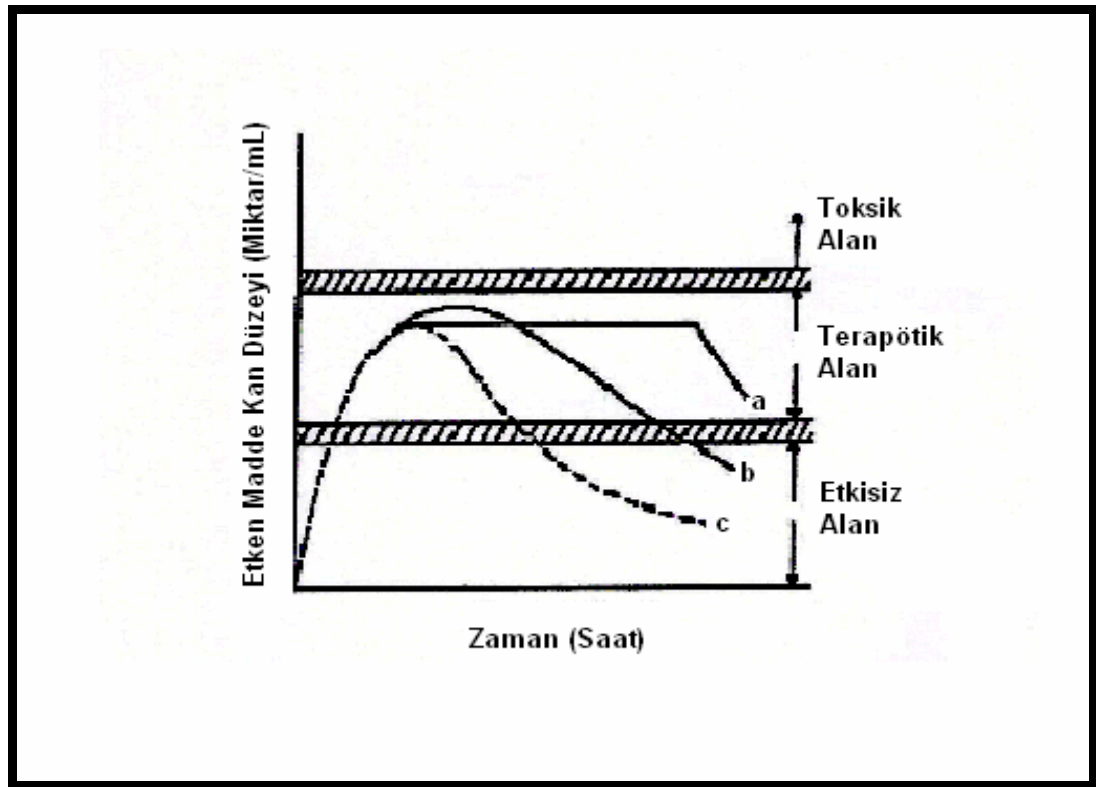
2.3. Kontrollü Salım Sistemleri

Yıllarca süren çalışmalar sonucunda klasik ilaç verme şekillerinin kullanımı ile görülen bazı aksaklıkların giderilmesi için yeni arayışlara girilmiş, hastaya daha az miktarda etken maddeyi daha uzun aralıklarla vermeyi sağlayan tedavilerin gerçekleştirilmesine çalışılmış ve bu alanda çok önemli adımlar atılmıştır.

Her ilacın kan serumundaki tedavi edici derişiminin alt ve üst sınırları vardır. Bu iki derişim değerin arasındaki değer “ terapötik aralık ” olarak tanımlanır. İlaç maksimum serum derişimi üzerinde toksik etki gösterirken, minimum serum derişimi altında ise etkisiz kalmaktadır. Geleneksel ilaç verme şekilleri, etken maddeyi aniden salıveren sistemlerdir. Düzenli bir dozlama aralığı ile, ilacın uygulanması sırasında sürekli olarak terapötik aralıkta kalması sağlanmaya çalışılır. Ancak geleneksel ilaç verme şekillerinde her doz uygulaması ile serum derişiminde dalgalanmalar olmaktadır. Bu

dalgalanmaların giderilmesi için etken maddenin salım hızının yavaşlatılmasına çalışılmıştır (107).

Klasik ilaç verme yönteminde ilacın serumdaki derişiminin zamana karşı değişimi Şekil 2.10 da sunulmuştur. Görüldüğü gibi derişim başlangıçta bir süre artar. Bu süreyi etken maddenin sisteme yararlı hale gelme hızı belirler. Bunu derişimin düştüğü bir süre izler. Bu süre ise etken maddenin metabolize edilme, parçalama veya etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. Şekilde görüldüğü gibi ilaç serum derişimi etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin (toksik sınır) üstüne çıkabilir. Etkili düzeyin altındaki ve güvenilir düzeyin üstündeki bölgeler boşa harcanmış etken madde miktarlarını ifade eder. Ayrıca ilaç derişiminin etkili düzeyin altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması hasta için istenmeyen durumlar yaratabilir (108).



Şekil 2.10. Etken madde kan düzeyi-zaman eğrileri a) kontrollü salım yapan, b) uzatılmış etkili, c) geleneksel salım yapan sistemler

İdeal kontrollü salım sistemini diğer yöntemlerle mukayeseli olarak gösteren Şekil 2.10 incelendiğinde ilaç serum derişiminin düzenli olarak terapötik aralıkta kaldığı görölmektedir.

İlaçların, etken maddeyi salış şeklini izah edebilmek için, geciktirilmiş etkili (delayed release, repeat action), uzatılmış etkili (prolonged release, extended release, long action), sürekli etkili (sustained release), kontrollü salım yapan (controlled release), modifiye/değiştirilmiş salım yapan (modified release) ilaç şekilleri gibi tanımlamalarla karşılaşmak mümkündür. Tüm bu tanımların birbirlerine göre durumları Şekil 2.11 deki grafikte sunulmuştur.

Uzatılmış etkili preparatlar etken maddeyi uzun bir sürede yavaş yavaş salıveren sistemlerdir. Ancak salım hızı giderek düşer.

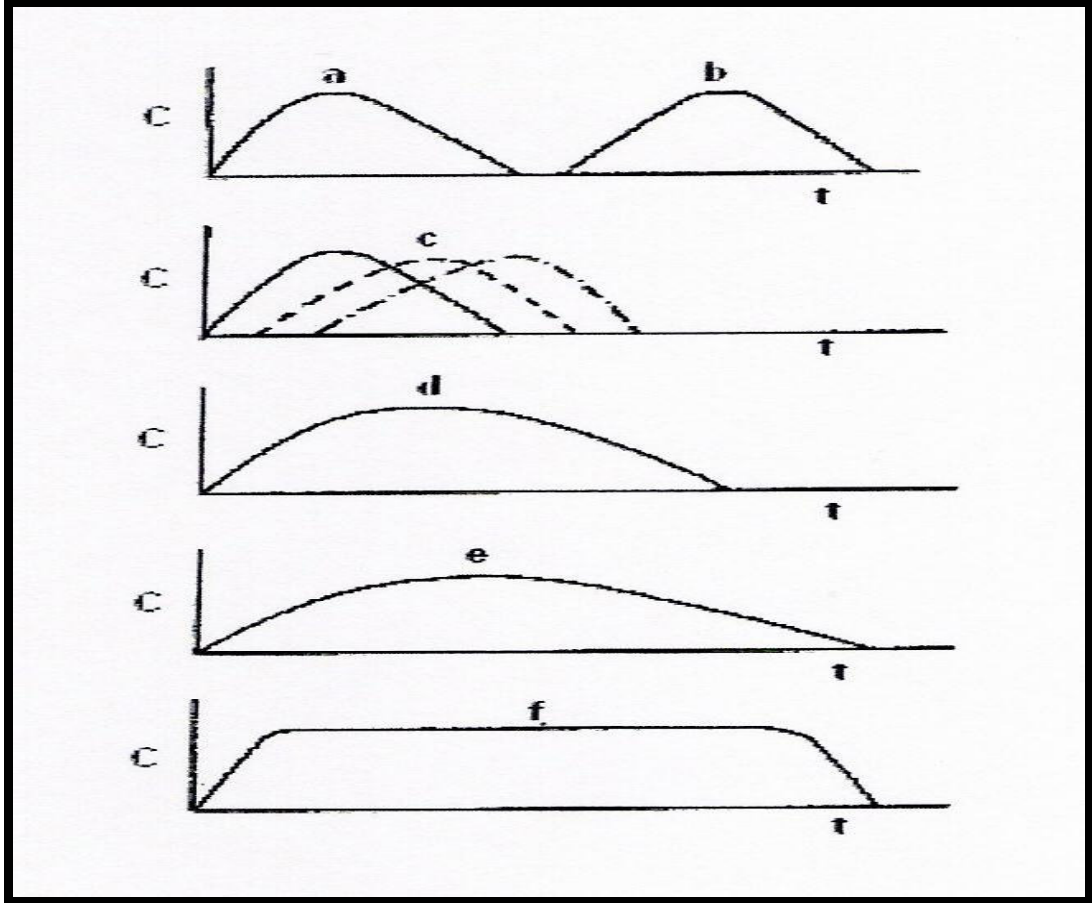
Sürekli etkili preparatlarda salım belli süre sabit hızla devam eder.

Geciktirilmiş etkili preparatlar ilacı hemen değil bağırsakta dağılan tabletlerde olduğu gibi belli koşullarda verecek şekilde hazırlanmıştır.

Kontrollü salım yapan ilaç sistemlerinin farkı; vücutta etken maddenin salım yerini ve hızını kontrol eden sistemler olmasıdır. Genelde kontrollü salım yapan sistemlerde şu özelliklerin bulunması gereklidir :

- Etken madde düzeyinin sabit ve buna bağılı olarak ilacın etkisinin sürekli olabilmesi için; önceden belirlenen hızda, istenilen süre kadar etken madde salımını gerçekleştirebilmelidir.
- İlacın etkisini lokalize etmek için; kontrollü salımı sağlayan sistemin hastalıklı dokuya cerrahi işlemle yerleştirilebilir olmalıdır.
- Etken maddenin uygun taşıyıcıların kullanımı ile hedef bölgelere ulaştırılması söz konusu olabilmelidir.

Bir ilacın kontrollü salım sağlayan bir sistem olduğunu söyleyebilmemiz için bu üç özellikten en az birini taşıması gerekmektedir.



Şekil 2.11. Çeşitli ilaç salım biçimleri a) anında salım(immediate release), b) geciktirilmiş salım (delayed release), c) tekrarlanan salım (repeated release), d) uzatılmış etkili (prolonged release), e) arttırılmış etkili (extended release), f) kontrollü salım (controlled release) (109)

Bu özellikler de göz önüne alınarak kontrollü salım yapan sistemler ; “sistemik dolaşım ya da hedef bölgede, planlanan terapötik derişime ve etken maddenin farmokinetik özelliklerine göre önceden tasarlanan hızda etken maddeyi salan sistemlerdir” şeklinde tanımlanabilir. Tanımdan da anlaşıldığı gibi kontrollü salım yapan sistemleri sürekli etkili diğer sistemlerden ayıran özelliği etken madde salımının önceden planlanmasıdır (107).

2.3.1. Kontrollü salım yapan sistemlerin avantaj ve dezavantajları

Kontrollü salım sistemleri, her sistemde olduğu gibi kullanımlarında bazı avantaj ve dezavantajlar sergilerler. Kullanım yerine uygun olarak seçim yapıldığında sakıncaları avantaja döndürülebilir.

Avantajları

- ▶ Etken maddenin sabit ve önceden planlanan hızda salımı sağlanarak etken maddenin kandaki derişim seviyesi sabit tutulmaktadır. Sürekli olarak terapötik aralıkta kalan ve bu bölgedeki iniş/çıkışları minimize edilen bir madde salımı sağlanmaktadır.
- ▶ Hastada uzun süreli sabit terapötik kan düzeyi sağlanabildiğinden farmakolojik cevap da uzun ve düzenli olmaktadır.
- ▶ Hemen salım yapan geleneksel sistemlerde ortaya çıkabilen pik derişimlerinin sebep olduğu yan etkilerin şiddeti ve sıklığı azaltılabilmektedir.
- ▶ Etken madde salımı kontrollü olduğu için, mide-bağırsak mukozasında yüksek derişimlerde tahriş yapabilecek maddelerin bu zararlı etkileri azaltılabilmekte veya önlenebilmektedir.
- ▶ Kullanılan toplam etken madde miktarı azalmaktadır.
- ▶ Uzun süreli uygulamalarda etken madde birikimine bağlı toksik etkiler minimuma indirilmektedir.
- ▶ Hasta uyumu, geleneksel ilaç verme şekillerine göre daha iyidir. Günde birkaç kez ilaç alma gereksinimi ortadan kalkmakta, dozların sayısı ve sıklığı azalmakta, hastanın gece ilaç alımı ya da ilaç almayı unutması gibi durumların önüne geçilebilmektedir.
- ▶ Hastaneler açısından ilaç dağıtımı ve süresini minimuma indirmekte, reçete hazırlama işlemleri azalmakta ve dolayısıyla ekonomik avantajlar sağlanmaktadır.
- ▶ Hastanın doku ve organlarına hedeflemenin yapılabildiği sistemlerdir. Bu sayede kullanılan etken maddenin sistemik yan etkileri azalmış olup

sistemik veriŖe göre de doz azalmıŖ olmaktadır (107).

Dezavantajları

- Tedavi sırasında herhangi bir etki görüldüğünde veya baŖka bir sebeple tedavinin kesilmesi d Ŗ n ld ğ nde geleneksel ilaç verme Ŗekillerinde olduğu gibi bu tedaviyi hemen kesmek mümkün olmamaktadır ( zellikle implantlar ancak ikinci bir cerrahi iŖlemlle çıkartılabilmektedir, oral olarak alınanlarda bile ilacın salım süresi uzun olduğu için tedavinin kesilmesi zaman almaktadır).
- Doz seçimi sınırlıdır. Genelde bu sistemler; kırılmazlar, toz hale getirilemezler ve suda çözünmezler. Bu nedenle de belirli bir dozda hazırlanan tek bir ilaç Ŗeklinin diğer bazı geleneksel ilaç verme Ŗekillerinde olduğu gibi kiŖiye göre daha alt birimdeki dozlara bölünmesi mümkün olmayabilir.
- Formülasyonlarda kullanılan etken madde dozu yüksek olduğundan kullanım sırasında herhangi bir sebeple (ilacın mekanik mukavemetsizliği, ilacın çiğnenmesi, ezilmesi, alkolle alınması vb.) hızlı bir salım olduğunda etken madde miktarı vücutta toksik düzeylere ulaŖabilir.
- İlacın hasta tarafından alınmasının unutulması, tedavi sırasında ilacın etkisinde olabilecek azalma riskinin diğer ilaç verme Ŗekillerine göre daha fazla olmasına neden olmaktadır.
- KarmaŖık formülasyon yapıları nedeniyle, bazı stabilite sorunlarıyla karŖılaŖılabilir. Bu sorunlar etken maddenin planlanandan daha yavaŖ ya da daha hızlı salımına neden olabilmektedir.
- Formülasyonların geliŖtirilmesi ve üretimi, diğer ilaç verme Ŗekillerine göre daha pahalıdır.

Yukarıda izah edilen faktörler nedeniyle her maddenin kontrollü salım yapan sistemlerinin hazırlanması güçtür ve üretilen kontrollü salım sistemi diğer ilaç verme Ŗekillerine göre daha sınırlı kalmaktadır (107).

2.3.2. Kontrollü salım sistemlerinde salım mekanizmaları

Kontrollü salım yapan sistemler çok çeşitli uygulama yolları ile tedaviye sunulmaktadır. Oral, intravenöz, intramuskuler, sublingual, nazal, rektal, vajinal, pulmonar, intrauterin, oküler, transdermal, implant sistemleri gibi pek çok yolla kontrollü salım sağlayan sistemlerin uygulanması mümkündür.

Bu sistemlerin tümünde etken maddenin salımı için uygulanan çeşitli mekanizmalar vardır (108). Bu mekanizmalara göre de kontrollü salım yapan sistemler genel olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır:

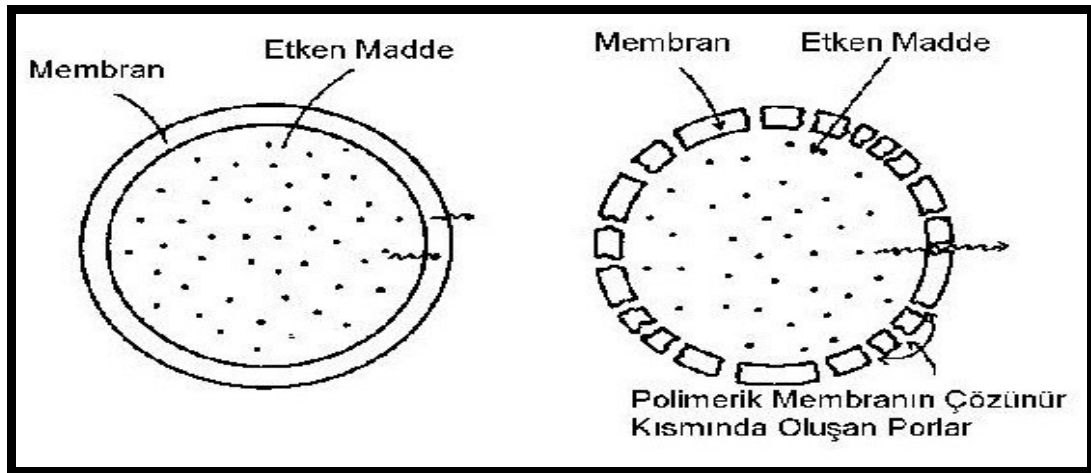
- 1) Difüzyon kontrollü sistemler
 - ▶ Membran sistemler
 - ▶ Matriks sistemler
- 2) Kimyasal kontrollü sistemler
 - ▶ Vücutta aşınan sistemler
 - ▶ Zincire takılı sistemler
- 3) Çözücünün harekete geçirdiği sistemler
 - ▶ Şişme kontrollü sistemler
 - ▶ Ozmotik kontrollü sistemler

Difüzyon kontrollü sistemler

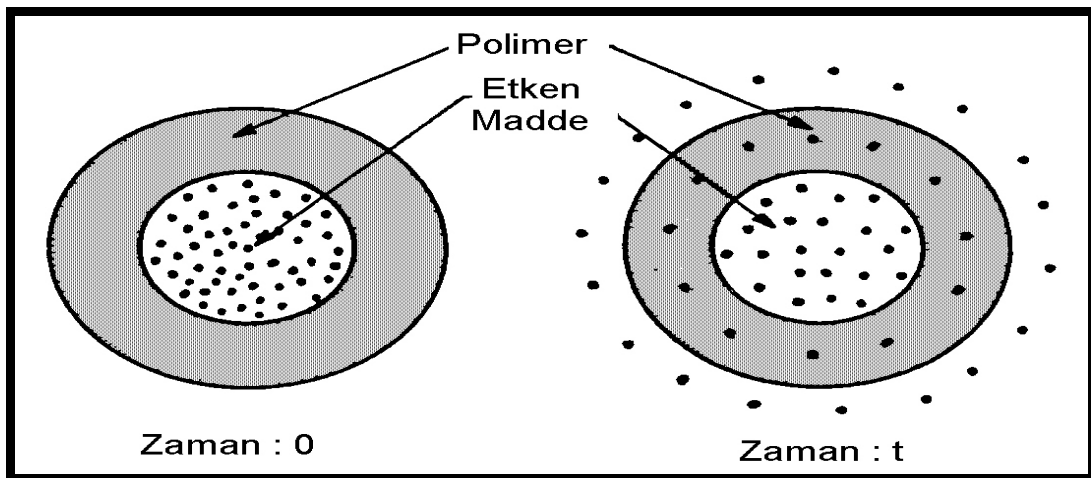
Membran kontrollü sistemler

Şekil 2.12 de görüldüğü üzere bu tür sistemlerle etken madde, şişen veya şişmeyen polimer filmle çevrili depo içerisine konur. Bu sistemlerde etken maddenin polimerden difüzyonu hız sınırlayıcı basamak olup; belli bir miktar etken madde sistemde bulunduğu sürece (denge durumu) membranlardan etken madde salımı Fick difüzyon eşitliği ile tayin edilmektedir. Membran

sistemlerin farmasötik açıdan en önemli avantajı, salımlarının sıfırıncı dereceden kinetiğe kolaylıkla ulaşabilmesidir. Bu sistemlerin dezavantajları da vardır. Örneğin bu sistemler genellikle vücutta parçalanmaz, dolayısıyla deri altı implantasyon şeklinde kullanımdan sonra cerrahi işlemle uzaklaştırılmaları gerekir. Ayrıca bu membranlar genellikle insülin vb. gibi büyük moleküllu ilaçların uzun süreli salımı için uygun değildir. Membranda oluşabilecek bir çatlak veya yırtılmalar, etken maddenin yerel olarak aşırı yüklenmesine neden olur (107,108).



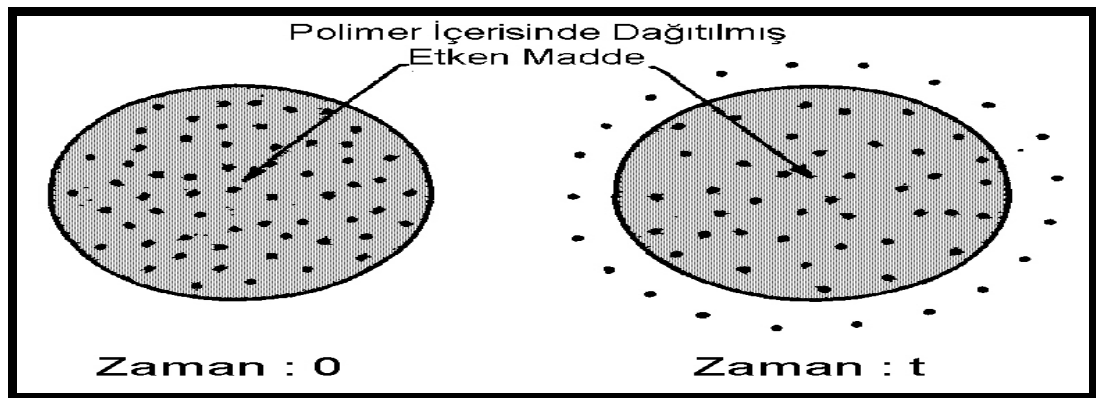
Şekil 2.12. a) Suda çözünmeyen membranla, b) suda kısmen çözünür bir membran yardımıyla etken maddenin salımının difüzyonla kontrolü



Şekil 2.13. Difüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik görünümü

Matriks sistemler

Bu tip sistemlerde etken madde polimer içinde çözünmüş ya da dağıtılmıştır (Şekil 2.14.). Membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını kontrol eden basamak etken maddenin polimer matriks içindeki difüzyonudur. Membran sistemlere göre matriks sistemlerin fabrikasyonu kolay ve ucuzdur. Ancak etken maddenin polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sıfırıncı dereceden salım kinetiğine ulaşamaz. Dikdörtgen kesitli bir polimer matriksten etken maddenin salım hızı zamanla azalır. Böyle bir matriksten önce yüzeye yakın, dolayısıyla salımı için gitmesi gereken yolu kısa olan etken madde molekülleri salınır. Daha sonra matriksin derinlerindeki, gitmesi gereken yolu uzun olan moleküller difüze olur. Difüzyon hızı sabit olduğundan, derinlerdeki moleküllerin matriksten çıkması çok daha uzun zaman alır, dolayısıyla salım hızı düşer. Matriks sistemlerde sıfırıncı dereceden kinetiğe, dolayısıyla sabit salım hızına ulaşılması için matriksin özel geometrik şekillerde hazırlanması düşünülmüştür. Difüzyon uzaklığının artmasıyla salım hızındaki azalmanın, uzaklıkla salım yüzeyinin artırılarak giderilebileceği düşüncesinden hareketle değişik geometrik şekillerde matriksler hazırlanmıştır. En iyi sonuçlar, yalnızca iç yüzeyinden salımın gerçekleştiği silindirik bir elemanda ve yalnız merkezinde küçük bir bölümü salım için bırakılmış, diğer yüzeyleri etken maddeyi geçirmeyecek şekilde kaplanmış bir yarı küre ile elde edilmiştir (107,108).

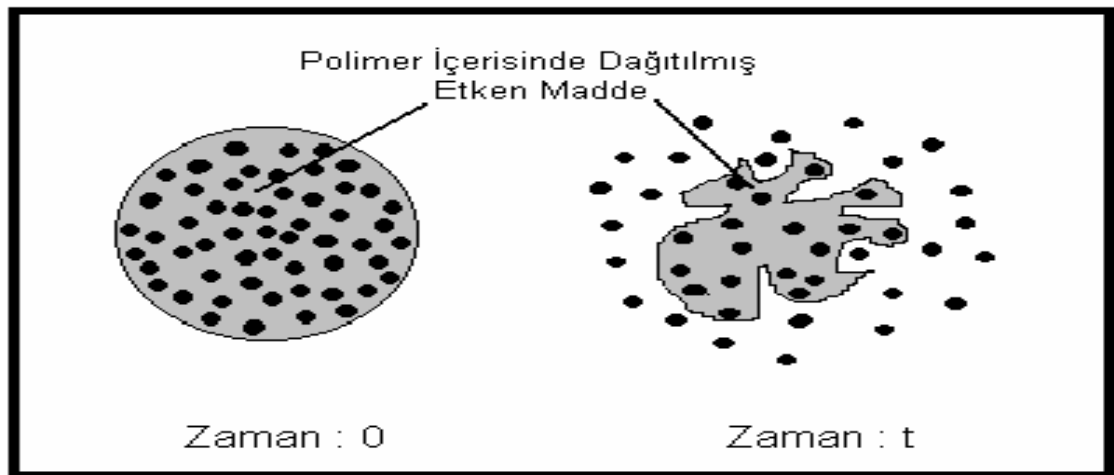


Şekil 2.14. Difüzyon kontrollü matriks sistemlerin şematik görünümü

Kimyasal kontrollü sistemler

Vücutta aşınan sistemler

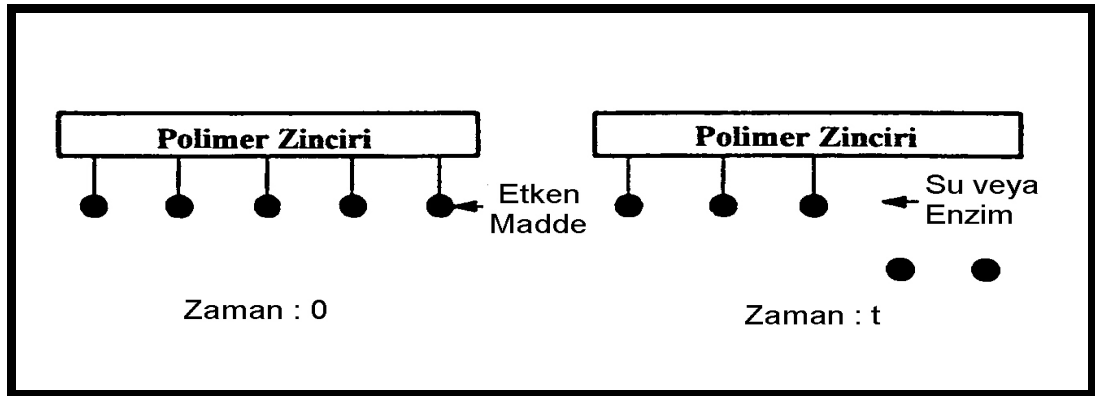
Bu sistemde etken madde, matriks sistemde olduğu gibi polimer içinde dağıtılır. Ancak matriks sistemde salım süresince polimer faz değişmeden kalıp etken madde difüzyon ile salınırken, bu sistemde polimer matriks aşınmaya uğradıkça etken madde salınır (Şekil 2.15). Bu özellik diğerlerine göre avantaj getirebilir. Vücutta aşınan sistemlerde polimer faz zamanla vücut tarafından absorplanıp atıldığı için cerrahi bir müdahale ile çıkarılması gerekmez. Ancak parçalanma ürünleri toksik, immünojenik veya kanserojen olmamalıdır. İdeal durumda etken maddenin salımını kontrol eden aşama yalnızca yüzey aşınmasıdır. Polimerin vücuttaki aşınma kinetiği biliniyorsa bu sistemler matematiksel olarak tanımlanabilir. Ancak pratikte ideal duruma ulaşmak oldukça zordur. Polimerin aşınması yanı sıra etken maddenin difüzyon ile salımı da söz konusu olunca salımın yorumlanması güçleşmektedir (107,108).



Şekil 2.15. Vücutta aşınan sistemlerin şematik gösterimi

Zincire takılı sistemler

Bu sistemlerde etken madde, polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmıştır. Bu bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile etken madde salınmaktadır (Şekil 2.16.). Bu tür polimer-etken madde bileşimleri zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini arttırmak veya etken maddeyi belirli bir hücre ya da organa hedeflemek amacıyla kısa süreli uygulamalarda kullanılmaktadır. Zincire takılı sistemlerin diğer kontrollü salım sistemlerine göre bir üstünlüğü, sistemin ağırlıkça % 80,0 inin etken madde olmasıdır. Geleneksel bir çok taşıyıcı sistemde yapının ağırlıkça % 70,0-90,0 ının polimer faz olduğu göz önünde tutulursa bunun ekonomik yönden önemli bir üstünlüğü olduğu söylenebilir (107,108).



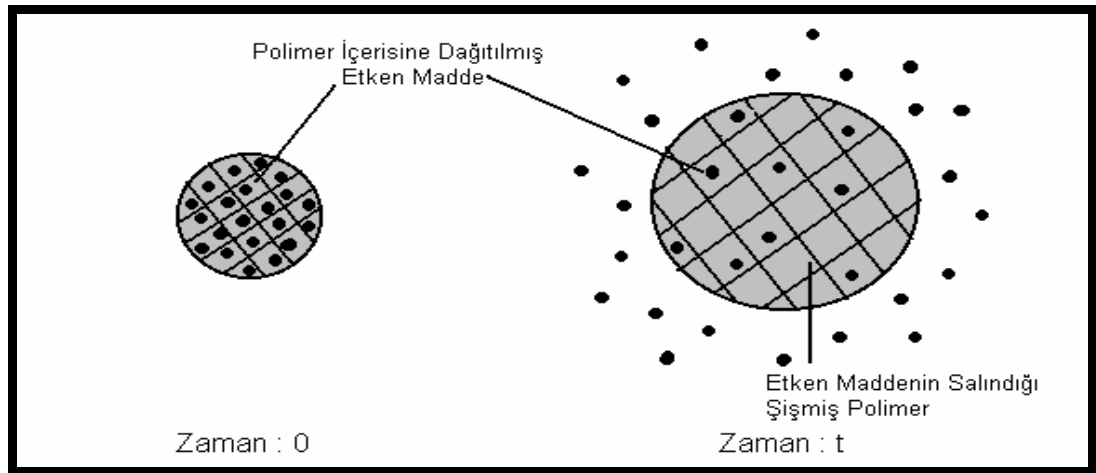
Şekil 2.16. Zincire takılı sistemlerin şematik görünümü

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Şişme kontrollü sistemler

Bu sistemlerde etken maddenin salımı; polimerin bir çözücü varlığında camsı durumdan kauçuğumsu duruma geçişi ve bu durumda ortaya çıkan makro moleküler gevşeme sonucu gerçekleşir (Şekil 2.17.). Etken madde polimer çözeltisi içinde çözünmüş ya da dağıtılmış olabilir. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla çözücüsüz camsı polimer matriks elde edilir. Bu katı fazda

etken maddenin difüzyonu göz önüne alınmayacak boyutlardadır. Ancak çözünme ortamında çözücünün matriks içine girişi ile polimer şişer ve camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer. Bu durumda şişmiş polimer, kauçuğumsu halde olup, etken maddenin difüzyonuna imkan sağlamış durumdadır. Denge durumundaki kauçuğumsu sistemde difüzyon Fick kanununa uyar. Ancak şişme kontrollü sistemlerde salım sırasında bir yandan da şişme devam ettiğinden difüzyon Fick kanununa uymayabilir. Şişmenin neden olduğu camsı ve kauçuğumsu bölgeleri ayıran hareketli yüzeyin yakınındaki jelimsi bölgede görülen makro moleküler gevşeme ve salım ortamının polimer içindeki derişimi bu tür sistemlerde salım hızını kontrol eder (107,108).

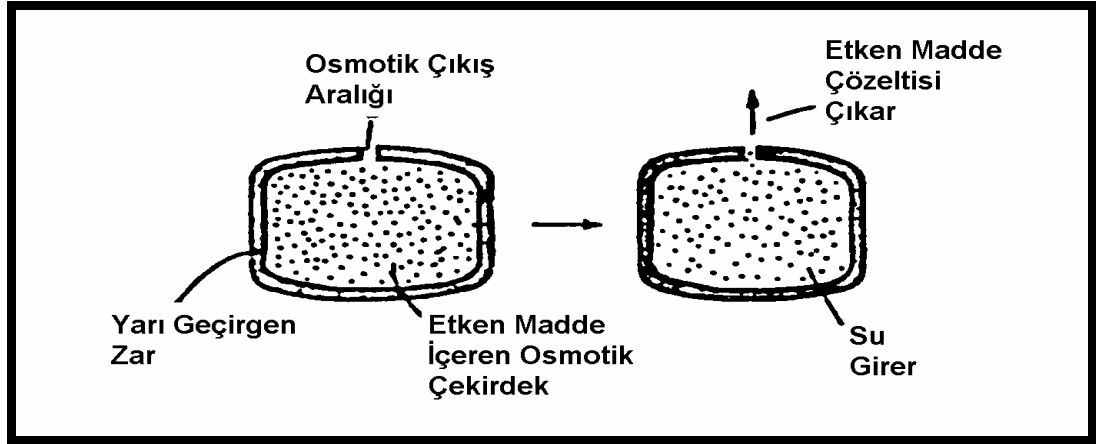


Şekil 2.17. Şişme kontrollü salım sistemlerinin şematik görünümü

Ozmotik kontrollü sistemler

Bu tip sistemlerde etken madde yarı geçirgen bir membran içerisindedir. Genellikle etken madde konsantrasyonu doygunluk sınırı üstündedir. Sisteme ozmotik işlemi yürütmek için bir tuz da ilave edilebilir. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarı geçirgen membranın gözeneklerinden içeriye girmekte, etken maddeyi çözmektedir. Bu sistemde etken madde membrandan difüze olamamakta, sistem yüzeyinin uygun bir yerinde lazer ile açılan delikten salınmaktadır (Şekil 2.18.). Ozmotik kontrollü

sistemlerde etken madde salımı genellikle 0. dereceden kinetikle gerçekleşmektedir ve yalnızca ozmoz olayı ile kontrol edilmektedir (107,108).



Şekil 2.18. Ozmotik kontrollü sistemin şematik görünümü

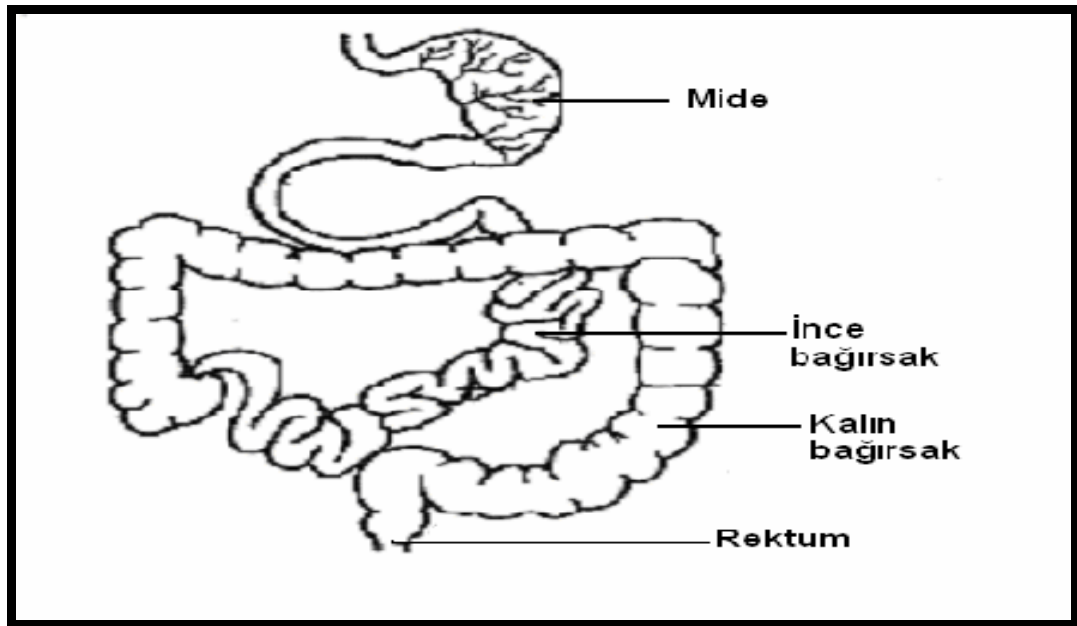
2.4. Oral Yoldan Tedavi Sistemleri

Oral yolla kullanılan preparatlardan etken maddenin salımı farklı amaçlar için ve çeşitli şekillerde kontrol edilebilir. Bu amaçla geliştirilen sistemler, geciktirilmiş etkili, tekrarlanan dozlu, uzatılmış etkili veya sürekli etkilidir. Geciktirilmiş etkili preparatlar ilacı hemen değil, bağırsakta dağılan tabletlerde olduğu gibi belli koşullarda verecek şekilde hazırlanmıştır. Tekrarlanan dozlu preparatlarda ise ilaç devamlı olarak salınmaz, belli aralıklarla bölüm bölüm açığa çıkar. Uzatılmış etkili preparatlar ilacın uzun bir süre yavaş yavaş salımını sağlar, ancak salım hızı giderek düşer. Sürekli etkili preparatlarda ise salım belli süre, sabit hızla devam eder (108).

Bugün kontrollü salım yapan preparat denildiğinde, ilacın etki süresinin uzun olmasından öte, salım hızının önceden belirlenmiş ve tekrarlanabilir olduğu sistemler anlaşılmaktadır (108).

2.4.1. Gastrointestinal (GI) sistemin yapısı

Şekil 2.19 da anatomik yapısı sunulan mide-bağırsak sisteminden mide, sindirim kanalının en geniş yeridir. Normal olarak kapasitesi 1500 mL dir, bu miktar zorlandığı zaman artabilir, 5000 mL ye kadar çıkabilir. Midenin ön ve arka olmak üzere iki yüzü ve bunları birleştiren iki kenarı vardır. Duodenuma (ince bağırsağın mideye yakın kısmı) yakın bölümünün duvarı daha kalındır. Midenin iç yüzü mukoza tabakası ile kaplıdır. Mukozada özel mide salgısı yapan bezler bulunur. Salgılanan mide özsuğu miktarı 8-15 mL dir, şiddetli asit tepkimesi gösterir ve pH sı 0,9-1,5 tir. Su, mukus, tuzlar, hidroklorik asit ve enzimler içerir (108).



Şekil 2.19. Mide-bağırsak sistemi

İnce bağırsak sindirim sisteminin en önemli bölümüdür, ortalama 5,0 m uzunluğundadır.

İnce bağırsağın peristaltik hareketlerini periton tabakası altındaki düz kaslar gerçekleştirir. İç yüzeyi kaplayan mukoza absorpsiyonu artıracak iki oluşuma sahiptir, bunlar sayesinde yüzey alan çok genişler, 100-200 m² arasında

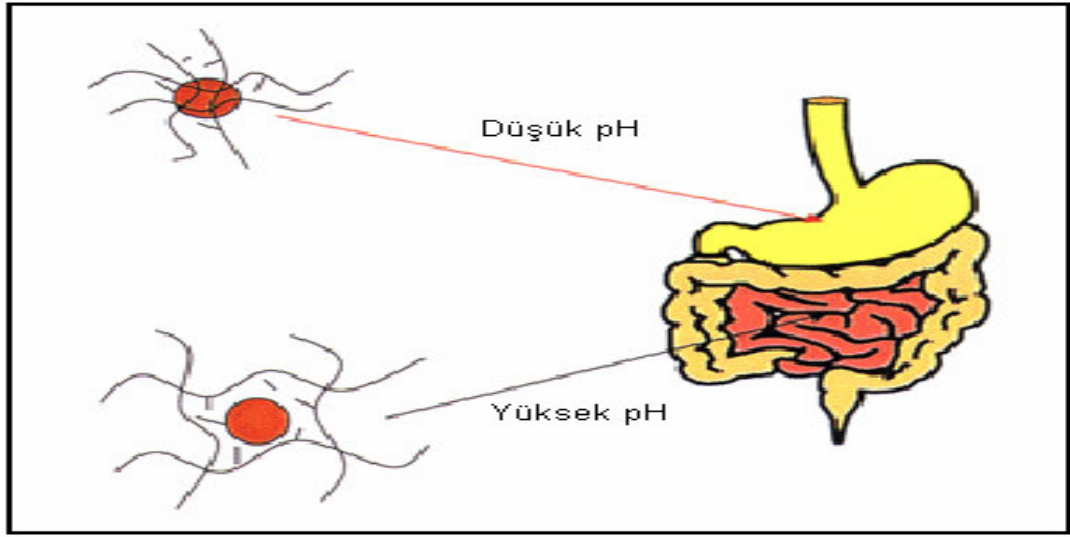
olabilir. Birincisi plika denen kıvrımlardır, bunlar ince bağırsak duvarını birkaç kez dolandır. Yukarıdan aşağıya hareket edebildikleri için bağırsak içeriğini kalın bağırsağa doğru iterler. İkinci yapı parmaksı çıkıntılardır. Mukoza epitelindeki bez hücreleri mukus ve ince bağırsak sindirim salgısını verir. İnce bağırsaklar geniş yüzey alanına sahip bir absorpsiyon bölgesidir. İnce bağırsaktan geçiş hızı oldukça sabittir. Ortalama 3 ± 1 saat sürer, yiyecek ve preparat şeklinden etkilenmez (108).

Kalın bağırsak 1,5-2,0 m uzunluğundadır. İnce bağırsakları bir çerçeve şeklinde sarmıştır. Esas görevi içindeki maddelerin suyunu emmektir. Mukozasında parmaksı çıkıntılar bulunmaz, rektum ile sonuçlanır.

Kalın bağırsak pH sı yaklaşık 6,8 ile 7,4 arasında değişir (110). Bu nedenle kontrollü salım yapan sistem hazırlanırken etken maddenin özellikleri , dozu ve fizyolojik faktörler beraber değerlendirilerek karar verilir.

GI sistemden toplam geçiş süresi 24 saat civarındadır. Bağırsağın son bölgelerinin absorpsiyon kapasitesi düşük olduğu için genellikle kontrollü salım yapan sistemler etken maddeyi 8-12 saat süresince belli hızla açığa çıkaracak şekilde tasarlanır.

GI sistem ilaç salımında en fazla kullanılan yoldur. Bunun nedeni, istenilen tedavi için ilaç uygulamasının kolay ve sistemik absorpsiyon için yüzey alanının büyük olmasıdır (16). GI yolunun spesifik bölgelerinde kullanılacak ilaçların alana özgü (site-specific) salımında pH ya duyarlı hidrojellerin önemli uygulamaları vardır (111).



Şekil 2.20. GI yolda kullanılan pH ya duyarlı hidrojellerin şişme davranışları (111)

GI sisteminde belirli bölgelere lokal olarak ilaç gönderilmesi için hidrojel bazlı araçlar önerilmiştir. Örneğin Amiji ve Patel peptik ülser hastalığında *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) nin tedavisi için mideye özgü antibiyotik ilaç salım sistemleri önermişlerdir (112). Bu araştırmacılar midenin asidik ortamına antibiyotik salımı için pH ya duyarlı katyonik hidrojeller geliştirmişlerdir. Söz konusu hidrojeller kitosan-poli(etilen oksit)(PEO) den üretilmiştir ve IPN tipidir. Bu hidrojellere metranidazol ve amoksisilin antibiyotikleri birlikte tutuklanmış ve pH ya bağlı şişme özellikleri mide ortamı (SGF, simulated gastric fluid, pH=1,2) ve bağırsak ortamında (SIF, simulated intestinal fluid, pH = 7,2) incelenmiştir. 1 saat sonra hidrojellerin şişme oranı SGF de 16,1 olarak bulunurken, SIF de 8,6 olarak kaydedilmiştir. Buna bağlı olarak mide ortamında salım çok daha hızlı gerçekleşmiştir (16).

Peptidlerin ve proteinlerin oral yolla salımı, bilim adamlarının en çok ilgisini çeken konulardandır. Bununla birlikte, GI sistemde, proteinin sindirim sistemi enzimleri tarafından etkisiz hale getirilmesi ve ilaçların epitel yoldan geçişinin düşük olması gibi bir çok engel de bulunmaktadır. Bu engellerin bazıları uygun moleküler tasarımlar ya da hazırlama aşamasındaki yaklaşımlar ile

kaldırılabilir. Örneğin, Akiyama Proteaz enzimini inhibe eden hidrojeller hazırlamıştır (113).

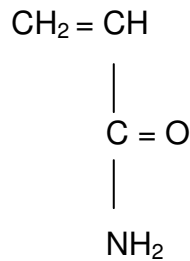
Lowman, oral yolla insülin salımında kullanılmak üzere pH ya duyarlı hidrojeller üretmiştir (114). İnsülin içeren P(MAA-g-EG) mikro-tanecikler, hem sağlıklı hem de diyabetik farelere oral yolla verildiğinde doza bağlı güçlü hipoglikemik etkileri ortaya koymuştur. Bu hayvanlarda kandaki glikoz seviyeleri 8 saat süreyle önemli ölçüde azalmıştır.

Son zamanlarda kalın bağırsağa özgü ilaç salımı için birçok hidrojel önerilmektedir. Bu hidrojellerin içerdiği maddelere dekstran (115), pektin (116), guar sakızı (117), inülin (118,119) ve azo çapraz bağlı PAA (120,121) örnek olarak verilebilir.

2.5. Çalışmada Kullanılan Temel Kimyasal Maddeler

2.5.1. AAm Özellikleri ve Önemi

Renksiz ve kokusuz kristallerden oluşan AAm, su, alkol, metanol, etanol, dimetil eter ve aseton içerisinde çözünebilirken, benzende ve heptanda çözünmez. Erime noktası 84,5 °C'dir. Açık formülü



olan AAm oda sıcaklığında kararlı haldeyken; eridiğinde veya yükseltgen ajanlarla etkileştirildiğinde şiddetle polimerleşir.

AAm, akrilo nitrilin sülfürik asitle reaksiyonundan elde edilir.

AAm, banyo üretiminde, yapıştırıcılarda, kağıt ve tekstil sanayinde, atık arıtma işlemlerinde, cevher işlemede, çeşitli reaksiyonlarda çapraz bağlayıcı olarak kullanılır (122). Çeşitli polimerlerin modifikasyonlarında aşırı kopolimer olarak kullanılmaktadır (123,124). Ayrıca kontrollü ilaç salım sistemlerinde çok geniş bir uygulama alanına sahiptir (125).

2.5.2. AA Özellikleri ve Önemi

Renksiz ve kokulu bir sıvı olan AA, suyla, eterle ve alkolle karışabilir. Kaynama noktası 141,0 °C olup yanıcı bir maddedir.



formülünde olan AA kolaylıkla polimerleşebilir.

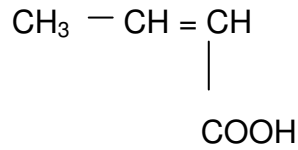
Birkaç yöntemle elde edilebilirler. Bu yöntemler kısaca şöyle sıralanabilir:

- Etilen oksidin hidrosiyanik asitle yoğunlaştırmasından sonra sülfürik asitle tepkimeye sokulması.
- Nikel katalizör eşliğinde asetilen, karbon monoksitin ve suyun tepkimeye sokulması.
- Molibden/Vanadyum katalizörleri eşliğinde propilenin AA ya yükseltgenmesi.

Kolayca polimerleşebilmesi ve hidrofilik özelliğinden ötürü pek çok uygulama alanına sahiptir. Tekstil materyallerinin modifiye edilmesi (126,127), plastikler, kağıt imalatı ve kaplama, matbaa mürekkepleri, iç duvar boyaları ve kontrollü ilaç salım sistemleri (128) kullanım alanlarına verilebilecek örneklerdendir.

2.5.3. CA Özellikleri ve Önemi

Beyaz, kristalin bir katı olan CA, cis ve trans izomerleri halinde bulunmaktadır. Cis formu 15,0 °C de erir ve izokrotonik asit olarak da adlandırılır. Trans formunun erime sıcaklığı ise 72,0 °C dir. Genel olarak su, etanol, toluen ve asetonda çözünür. Açık formülü;



olan krotonik asit, krotonaldehitin oksidasyonu ile elde edilir. Çeşitli reçinelerin, polimerlerin, plastikleştiricilerin ve ilaçların sentezinde kullanılır (122).

2.5.4. Pantoprazol Sodyum (Pantoprazol-Na)

Beyaz toz halinde bulunan Pantoprazol-Na ($M_w=405,353$), bir benzimidazol türevi olup asit bağlantılı GI düzensizliklerin tedavisi için geliştirilmiş bir proton pompa inhibitörü görevi görür.

Pantoprazol-Na;

- Duodenal ve gastrik bölgelerdeki peptik ülserlerin tedavisi
- Orta ve ileri derecede reflü
- Helicobacter pylori (H. Pylori) nin neden olduğu duodenal ve gastrik ülserlerde klaritromisin, amoksisilin ve metranidazolle kombine olarak kullanılmaktadır (5).

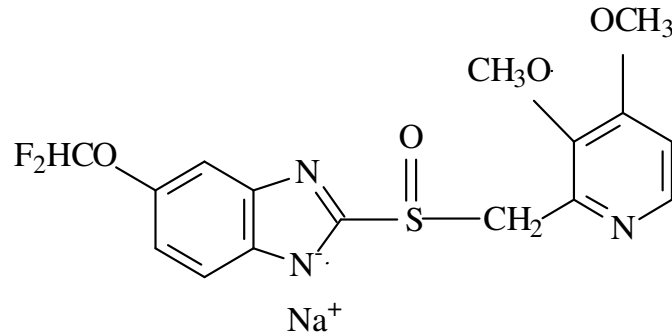
Mide mukozasında bulunan paryetal hücrelerin asidik ortamında aktif formuna dönüşüp, midede hidroklorik asit üretiminin son aşamasında H^+ , K^+ -ATPaz enzimine bağlanarak onu inhibe eder (129). Pantoprazol-Na nın

ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık olarak 1 saattir. Plazma eliminasyon yarı ömrünün kısa olmasına rağmen asit baskılama yeteneğinin uzun süreli oluşu, paryetal hücrelerdeki H^+ , K^+ - ATPaz enziminin iki farklı noktasına kovalent bağlarla bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Pantoprazol-Na hidroklorik asit salgılanmasını asetilkolin, histamin, gastrin gibi diğer maddelerin uyarısından bağımsız olarak etkiler. Oral veya intravenöz uygulamada aynı etki görülür (130).

Pantoprazol-Na kendi sınıfındaki diğer ilaçlarla ele alındığında (omeprazol ve lansoprazol) paryetal hücre üzerindeki parçanın tıkaması sayesinde artmış olan gastrik asit salgısını azaltarak baskılar (5).

Pantoprazol-Na'nın iki farklı doz şekli vardır:

- Tablet (40,0 mg)
- İ.v (damar yoluyla) (42,3 mg)



Pantoprazol-Na'nın kimyasal formülü (5)

Bir nedenle bakteri bulaşması olan ülser, midenin iç zarındaki veya duodenum yani ince bağırsağın mideye yakın birleşen üst kısmındaki midenin alt çıkışına yakın yaradır. Sebep olan *H. Pylori*, midede mukus tabakası ile mide epiteli arasına yerleşerek yaşamını sürdüren kıvrık veya spiral şekilli, gram negatif bir bakteridir (131).

H. Pylori, mide asidini nötrale eden enzimler salgılayarak asidik mide ortamında yaşayabilme yeteneğindedir. Bu mekanizma bakterinin koruyucu mukus tabakasına ulaşmasını sağlar. Mukus tabakasına gelen bakteri spiral şekilli olmasından dolayı kıvrılarak mukus tabakası boyunca ilerler. Bakteri koruyucu mukus tabakasını zayıflatarak mide asidinin duyarlı alt tabakalara ilerlemesine olanak sağlar. Mide asidi ve bakterinin kendisi birlikte bu tabakada doku hasarı meydana getirir ve ülser oluşumuna neden olur (132).

Asit pompalamayı önleyici bir inhibitör olan Pantoprazol-Na asidi mideye pompalayan mekanizmayı durdurarak asit üretimini bastırırlar. Böylece *H.pylori* nin yaşamasına engel oluşturur.

3. DENEYSEL ÇALIŞMA

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

- ▣ Akrilamid (AAm), (Aldrich)
- ▣ Akrilik Asit (AA), (Aldrich)
- ▣ Krotonik Asit (CA), (Sigma)
- ▣ Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA), (Aldrich)
- ▣ Amonyum persülfat (APS), (BDH Laboratory Reagents)
- ▣ Sodyum bisülfat, (Merck)
- ▣ Sodyum hidroksit (NaOH) (BDH Laboratory Reagents)
- ▣ Borik Asit, (BDH Laboratory Reagents)
- ▣ Fosforik Asit, (Riedel deHaën)
- ▣ Asetik Asit, (Riedel deHaën)
- ▣ Pantoprazol-Na (Plantafarma, Düzce)
- ▣ FTIR (Shimadzu, FTIR-8101)
- ▣ Etüv (Memmert)
- ▣ Terazî (Gec Avery)
- ▣ UV/Visible Spektrofotometre (UNICAM UV2-100)
- ▣ Çalkalayıcı Banyo (Memmert)
- ▣ Çeşitli Cam Malzeme

3.2. Hidrojellerin Hazırlanması

Yapılan çalışmada kullanılan PAAmCA ve PAACA hidrojellerinin hazırlanması aşağıda sunulan alt başlıklarda ayrıntıları ile anlatıldı.

3.2.1. PAAmCA hidrojellerinin hazırlanması

Çizelge 3.1 de sunulan mol oranlarında tartılan AAm ve CA monomerleri, toplam hacim 7,5 mL olacak şekilde saf suda çözülüp karıştırıldıktan sonra içlerine 0,1 er mL EGDMA ilave edildi. Daha sonra bu çözeltiler, içerisinde

$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0,05 g/0,05 g) redoks başlatıcı çiftlerinin bulunduğu 1 cm çaplı cam tüpler içerisine konuldu ve çapraz bağlanma tepkimesinin tamamlanması için 24 saat oda şartlarında bekletildi. Tepkime sonunda silindir bloklar şeklinde elde edilen PAAm, PAAmCA-1 ve PAAmCA-2 hidrojelleri, cam tüpler içerisinden çıkarıldı ve 0,5 cm kalınlığında diskler halinde kesilerek önce havada, daha sonra 37,0 °C de etüvde 48 saat kurutuldu.

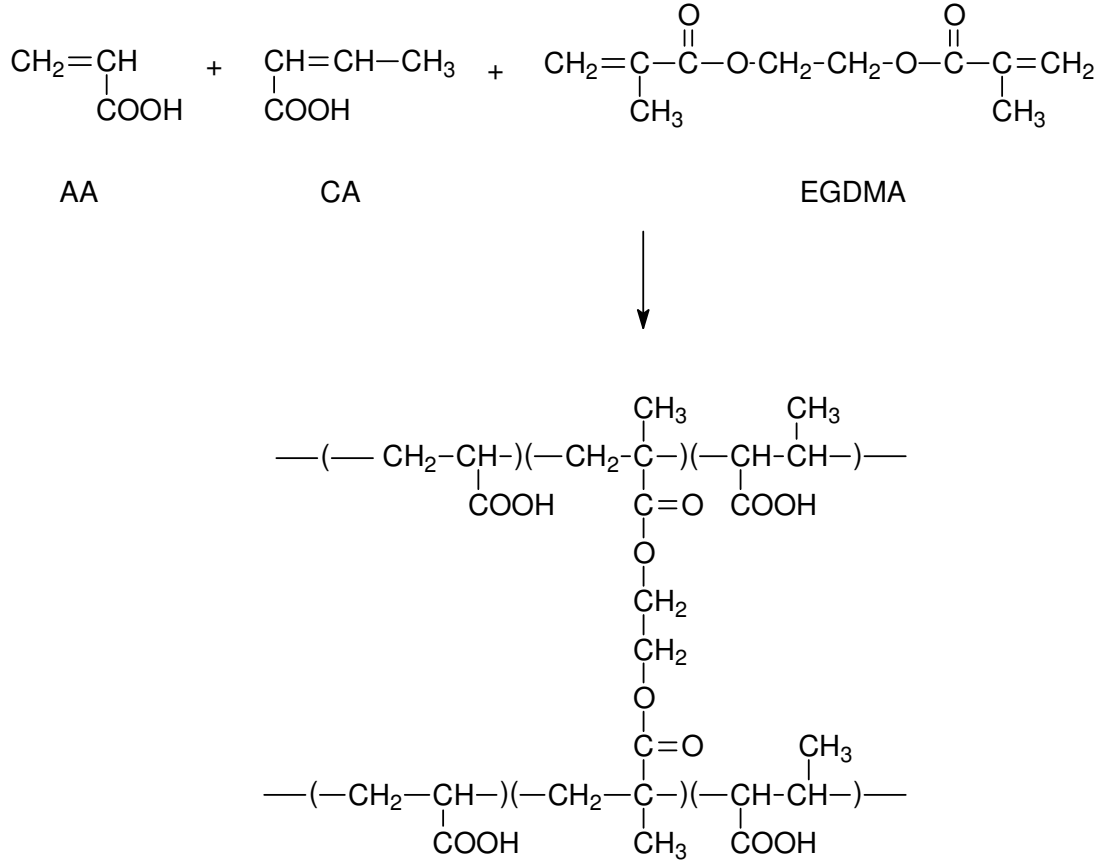
Çizelge 3.1. Hidrojellerin üretildiği monomer çözeltilerindeki AAm, AA ve CA (mol/L) miktarları

Monomer Hidrojel	AAm	AA	CA
PAAm	6	-	-
PAAmCA-1	5	-	1
PAAmCA-2	4	-	2
PAA	6	-	-
PAACA-1	-	5	1
PAACA-2	-	4	2

3.2.2. PAACA hidrojellerinin hazırlanması

Çizelge 3.1 de sunulan mol oranlarında tartılan AA ve CA monomerleri, toplam hacim 7,5 mL olacak şekilde saf suda çözülüp karıştırıldıktan sonra içerlerine 0,1 er mL EGDMA ilave edildi. Daha sonra bu çözeltiler, içerisinde $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0,05 g/0,05 g) redoks başlatıcı çiftlerinin bulunduğu 1 cm çaplı cam tüpler içerisine konuldu ve çapraz bağlanma tepkimesinin tamamlanması için 24 saat oda şartlarında bekletildi. Tepkime sonunda silindir bloklar şeklinde elde edilen PAA, PAACA-1 ve PAACA-2 hidrojelleri, cam tüpler içerisinden çıkarıldı ve 0,5 cm kalınlığında diskler halinde kesilerek önce havada, daha sonra 37,0 °C de etüvde 48 saat kurutuldu.

AA ve CA nın EGDMA kullanılarak jelleştirildiği tepkime aşağıda şematize edilmiştir.



AA ve CA nın kopolimerleşerek jelleşmesi

3.3. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdelерinin Tayini

Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri iki farklı yöntemle belirlendi: Gravimetrik ve spektrofotometrik yöntem.

Gravimetrik yöntemin ayrıntıları şöyledir : Üretilen her bir jel disk 37,0 °C da 1 hafta kurutulup tartıldı (m_i). Ardından saf suya atıldı ve jel yapıya girmemiş olan grupların suya ekstraksiyonu sağlandı. Bu ortamdan alınan jeller tekrar aynı şartlarda kurutulup tartıldı (m_s). Eşitlik 3.1 kullanılarak jelleşme yüzdeleri hesaplandı.

$$\text{Jelleşme yüzdesi} = \frac{m_s}{m_i} \times 100 \quad [3.1]$$

Spektrofotometrik yöntemin ayrıntıları şöyledir : AA, AAm ve CA nın 190,0-600,0 nm dalga boyları arasında spekturumları alındı ve maksimum absorbans verdiği dalga boyu değerleri sırası ile λ_{mak} (AA)= 206,0 nm, λ_{mak} (AAm)= 206,0 nm ve λ_{mak} (CA)= 208,0 nm olarak bulundu. Bu değerler birbirlerine çok yakın olduğu için 206,0 nm deki derişim-absorbans kalibrasyon doğrusunun kullanılmasına karar verildi. Daha sonra jel diskler saf suya atıldı ve 48 saat süreyle jelleşmeye girmeyen grupların ekstraksiyonu sağlandı. Bu ortamdan alınan örneklerin λ_{mak} = 206,0 nm de absorbansları okunarak derişim değerleri elde edildi. Bu derişim jelleşmeye girmeyen madde miktarını (n) vermektedir. Jel üretiminde kullanılan başlangıç monomer miktarı (n_i) bilindiğinden Eşitlik 3.2 yardımı ile yüzde jelleşme değerleri hesaplandı.

$$\text{Jelleşme Yüzdesi} = \frac{n_i - n}{n_i} \times 100 \quad [3.2]$$

3.4. Hidrojellerin Şişme Deneyleri

Elde edilen hidrojellerin şişme deneyleri aşağıda sunulan alt başlıklarda ayrıntıları ile anlatıldı. Tüm şişme deneyleri her bir örnek için 3 paralel seri şeklinde yürütüldü.

3.4.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi

Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi 37,0 °C de incelendi. Etüvde kurutularak sabit tartıma getirilen hidrojeller, 30,0 mL Britton-

Robinson Tamponu (BRT) (bkz. Ek 1) (pH=7,4) içeren ağzı kapalı cam şişelere konuldu. Belirli zaman aralıklarında ortamdan alınan hidrojel, yüzeyleri hafif bir şekilde kağıtla kurularak tartıldı ve tekrar şişme ortamına konuldu. Bu işleme hidrojel denge şişme değerine ulaşıncaya kadar 30 saat süre ile devam edildi ve disklerin kütlelerindeki değişimler düzenli olarak kaydedildi. Her bir hidrojinin % şişme (%Ş) değeri Eşitlik 3.3 kullanılarak hesaplandı (133):

$$\%Şişme = \frac{w - w_0}{w_0} \times 100 \quad [3.3]$$

w = Şişirilmiş hidrojel disk kütlesi

w_0 = Kuru hidrojel disk kütlesi

3.4.2. Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi

Üretilen hidrojellerin şişme değerlerine sıcaklığın etkisini incelemek amacıyla 4,0; 20,0; 30,0; 37,0; 40,0; 50,0 ve 60,0 °C sıcaklıklarında çalışıldı. Etüvde sabit tartıma getirilen kuru hidrojel, 30,0 mL BRT (pH=7,4) içeren ağzı kapalı cam şişelere konuldu. Her farklı sıcaklıkta, denge şişme süresi olan 20 saat bekletilen örnekler bulundukları ortamdan uzaklaştırıldı ve yüzeylerindeki suların fazlası bir kağıtla alındıktan sonra tartıldı. Eşitlik 3.1 kullanılarak % Ş değerleri hesaplandı.

3.4.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişimi

Hidrojellerin pH ya karşı duyarlılığı araştırmak amacıyla BRT ile hazırlanan pH 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0 ve 12,0 çözeltilerinden 30,0 ar mL ağzı kapalı cam şişelere alındı ve içlerine hidrojel bırakıldı. 37,0 °C da 20 saat bekletilen jel örneklerin yüzey suları bir kağıt ile alındıktan sonra tartıldı ve Eşitlik 3.1 kullanılarak %Ş değerleri hesaplandı.

3.5. FTIR (Fourier Transform Infrared) Analizi

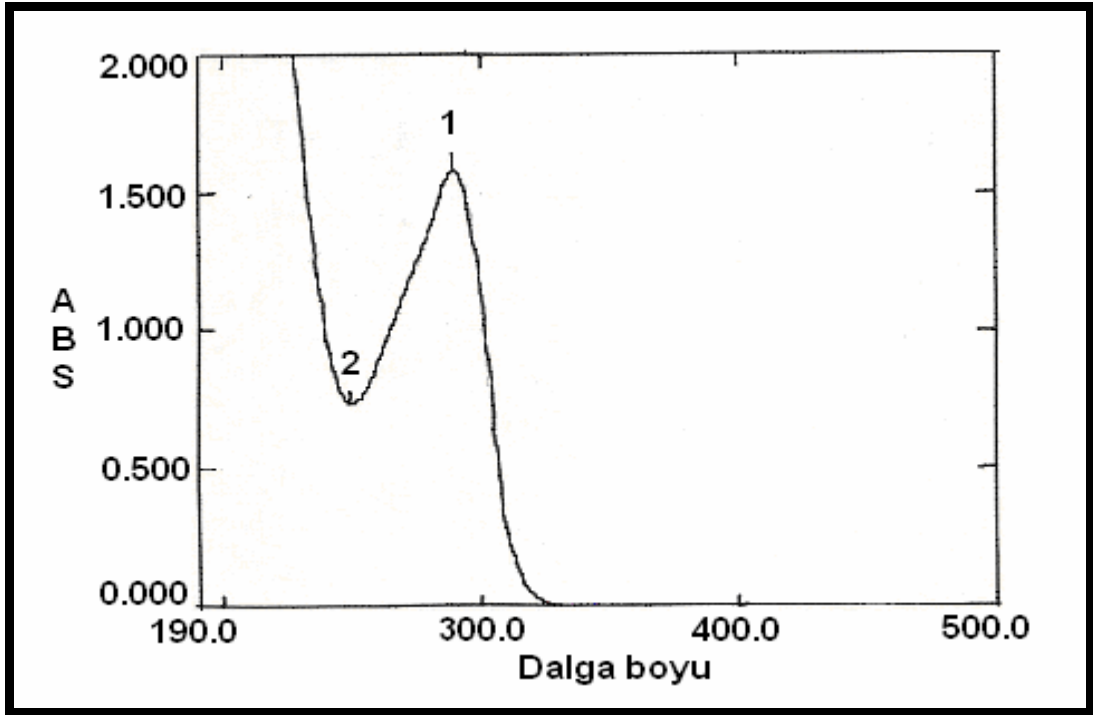
Üretilen hidrojel disklerin kimyasal yapı analizleri, FTIR spektrumları alınarak yapıldı. Bu amaçla bir gece etüvde kurutulan örnekler havanda dövülerek toz haline getirildi ve bu toz karışım KBr ile karıştırılarak numune diskleri hazırlandı. Disklerin spektrum aralığı $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ dalga boyu alınarak yorumlandı.

3.6. Kontrollü İlaç Salım Çalışmaları

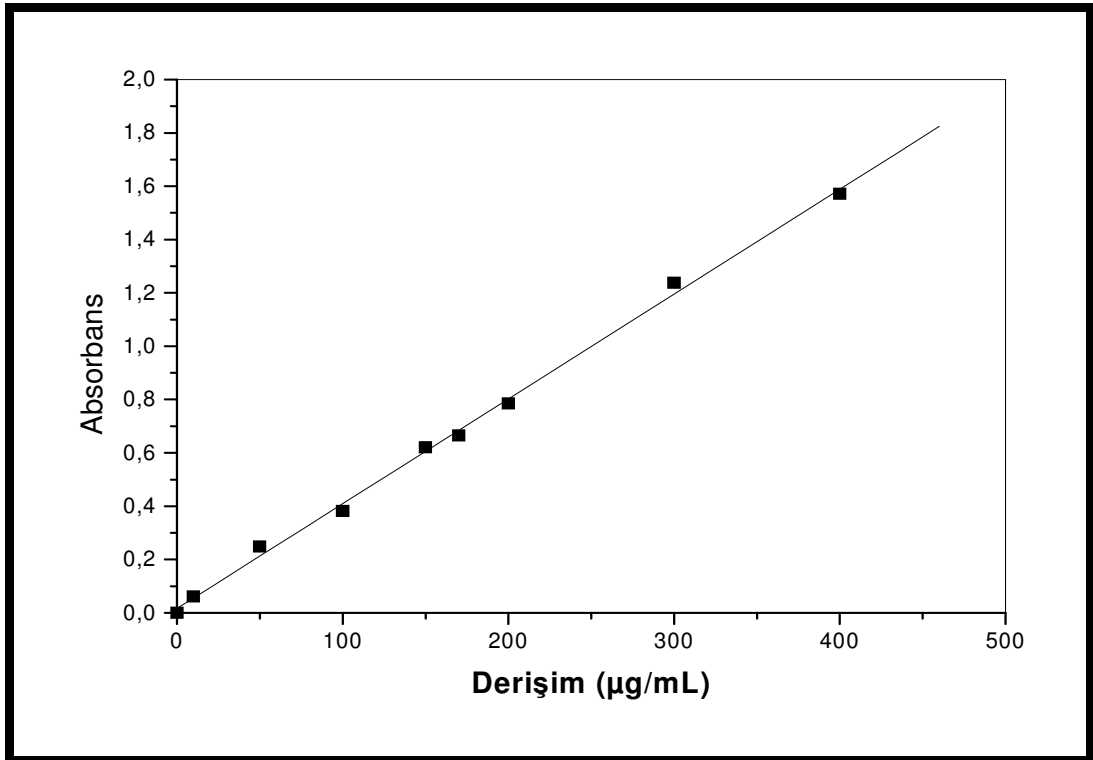
Sunulan çalışmada üretilen PAAmCA-1 ve PAACA-1 hidrojellerinden kontrollü ilaç salımı, model ilaç olarak Pantoprazol-Na seçilerek incelendi. Deneylerin ayrıntıları aşağıdaki alt başlıklarda verildi.

3.6.1. Pantoprazol-Na'nın UV-spektrofotometrik analizi

Pantoprazol-Na'nın pH=7,4 fosfat tamponundaki $400,0 \text{ µg/mL}$ lik çözeltisinin UV spektrofotometresinde $190,0-600,0 \text{ nm}$ dalga boyları arasında spekturumu alındı ve maksimum absorbands verdiği dalga boyu $\lambda_{\text{mak}} = 288,0 \text{ nm}$ olarak belirlendi (5). Daha sonra farklı derişimlerdeki Pantoprazol-Na çözeltilerinin $\lambda_{\text{mak}} = 288,0 \text{ nm}$ de absorbandsları ölçülerek Pantoprazol-Na için kalibrasyon doğrusu hazırlandı. Çizilen bu doğru deney süresince salımı gerçekleşen Pantoprazol-Na derişimini belirlemekte kullanıldı. Pantoprazol-Na'nın dalga boyu-absorbans spektrumu ve kalibrasyon doğrusu Şekil 3.1 ve Şekil 3.2 de sunuldu.



Şekil 3.1. Pantoprazol-Na'nın 190,0-600,0 nm arasındaki UV spektrumu (pH=7,4)



Şekil 3.2. Pantoprazol-Na'nın kalibrasyon doğrusu ($\lambda_{\text{mak}} = 288,0 \text{ nm}$, pH=7,4)

3.6.2. PAAmCA-1 ve PAACA-1 hidrojellerine Pantoprazol-Na tutuklanması ve yüklenmesi

Pantoprazol-Na'nın salımının bağırsak ortamında incelenecek olması nedeni ile, ilaç çalışmasının pH=7,4 de en çok şişen hidrojeller olan PAAmCA-1 ve PAACA-1 ile yapılmasına karar verildi.

Pantoprazol-Na'nın asidik ortamda bozunması sebebiyle PAACA-1 hidrojeline ilaç doğrudan tutuklanarak konulamadı. Bu nedenle tutuklama ve yükleme işlemleri ayrı ayrı şöyle yürütüldü:

PAAmCA-1 hidrojelinde, bölüm 3.9.1 de anlatılan şekilde hazırlanan monomer-çapraz bağlayıcı çözeltilerine başlatıcının ilave edilmesinden hemen önce 8,5 mg/jel disk olacak şekilde Pantoprazol-Na katıldı ve 24 saat süren jelleşme sonunda ilaç tutuklu hidrojeller üretilmiş oldu. Cam tüpler içerisinden çıkarılan silindirik blok şeklindeki hidrojeller 1'er cm'lik diskler halinde kesilerek havada kurutulmaya bırakıldı (134,135). Bu işlem PAACA-1 jeli için uygulanamadı.

PAACA-1 hidrojelinde ilaç yüklemesi çözelti yoluyla gerçekleştirildi. Bölüm 3.9.2 de anlatılan şekilde hazırlanan PAACA-1 hidrojeli cam tüpler içerisinden çıkarıldı ve 1'er cm kalınlığında diskler halinde kesilerek havada kurutuldu. Daha sonra 0,30 g/15,0 mL Pantoprazol-Na'nın/saf su çözeltisine 1 cm'lik disk atıldı ve oda sıcaklığında yükleme gerçekleştirildi. Yükleme hızı ve miktarı belirli saatlerde ortamdaki alınan örneklerin $\lambda_{\text{mak}} = 288,0$ nm'de absorbansına bakılarak takip edildi. 30 saat sonunda yüklemenin tamamlandığı belirlendi ve ilaç yüklü PAACA-1 disk jeli ortamdaki çıkarılarak 48 saat havada kurutuldu (136).

Aynı yükleme işlemi PAAmCA-1 hidrojeli için de gerçekleştirildi ve salım deneylerinde bir mukayese yapılabilmesi sağlandı.

3.6.3. PAAmCA-1 ve PAACA-1 hidrojellerinden Pantoprazol-Na salımının UV spektrofotometresi ile tayini

PAAmCA-1 ve PAACA-1 hidrojellerinden Pantoprazol-Na salımı bağırsak ortamının pH değerine yakın olan pH=7,4 de takip edildi. Tutuklama ve yükleme yoluyla Pantoprazol-Na içeren PAACA-1 ve PAAmCA-1 hidrojel diskleri 37,0 °C de bulunan 100,0 er mL BR tampon (pH=7,4) çözeltilerine bırakıldı. Bu ortamdan belirli saatlerde alınan örneklerin $\lambda_{\text{mak}} = 288,0$ nm deki absorbans değerleri 10 saat süreyle ölçüldü. Hidrojel disklerden Pantoprazol-Na salımı Şekil 3.2 de verilen derişim-absorbans doğrusu aracılığıyla belirlendi. Tüm deneyler 3 paralel seri şeklinde yürütüldü.

4. DENEYSEL VERİLER VE YORUM

Bölüm 3 de anlatıldığı şekilde yürütülen deneysel çalışmalardan elde edilen veriler ve yorumları aşağıdaki alt başlıklarda ayrıntılı olarak sunulmuştur.

4.1. Hidrojellerin Jelleşme Yüzde Sonuçları

Hidrojellerin Bölüm 3.3 de anlatıldığı şekilde yürütülen jelleşme yüzde deneylerinden elde edilen sonuçlar Çizelge 4.1 de şişme yüzdeleri ile mukayeseli olarak sunulmuştur.

Çizelgeden görülen sonuçlar şunlardır:

Gerek gravimetrik, gerekse spektrofotometrik yöntemle elde edilen % jelleşme değerlerindeki değişim birbirine paraleldir. Yani CA miktarı arttıkça jelleşme yüzdesinde ciddi düşüşler olmuştur. Bu durum CA ilavesi ile beklenen yüksek şişme yüzdesi değerlerinin neden elde edilemediğini açıklamaktadır.

Genel olarak spektrofotometrik yöntemde jelleşme yüzdeleri gravimetrik yöntemle göre yüksek çıkmıştır. Bunun sebebi jelleşme yüzdesinin sadece monomer derişimi üzerinden hesaplanmış olmasıdır. Bu yöntemde jel yapıya girmeyen homopolimer miktarları göz önüne alınmamıştır. Spektrofotometrik yöntemin jelleşen bir seri monomerin jelleşme yüzdelerinin kendi içerisinde kıyaslanabilmesi için güvenilir bir yöntem olduğu söylenebilir.

Çizelge 4.1. Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri a) Gravimetrik yoldan hesaplanan b) Spektrofotometrik yoldan hesaplanan

Jel türü	Jelleşme yüzdesi ^a	Jelleşme yüzdesi ^b	Şişme yüzdesi
PAAm	63,6	99,6	643,8±4,8
PAAmCA-1	56,6	85,0	694,8±3,2
PAAmCA-2	43,7	56,0	657,2±3,4
PAA	78,6	98,3	2248,3±3,4
PAACA-1	71,5	71,4	2169,0±3,7
PAACA-2	50,0	61,0	1915,2±4,2

4.2. Hidrojellerin % Şişme Deneyleri Sonuçları

PAAm , PAAmCA-1 , PAAmCA-2 , PAA , PAACA-1 ve PAACA-2 hidrojellerinin şişme deneyleri Bölüm 3.4 de anlatıldığı şekilde yürütülmüş ve sonuçlar alt başlıklar halinde sunulmuştur.

4.2.1. Hidrojellerin % şişme değerlerinin zamanla değişimi

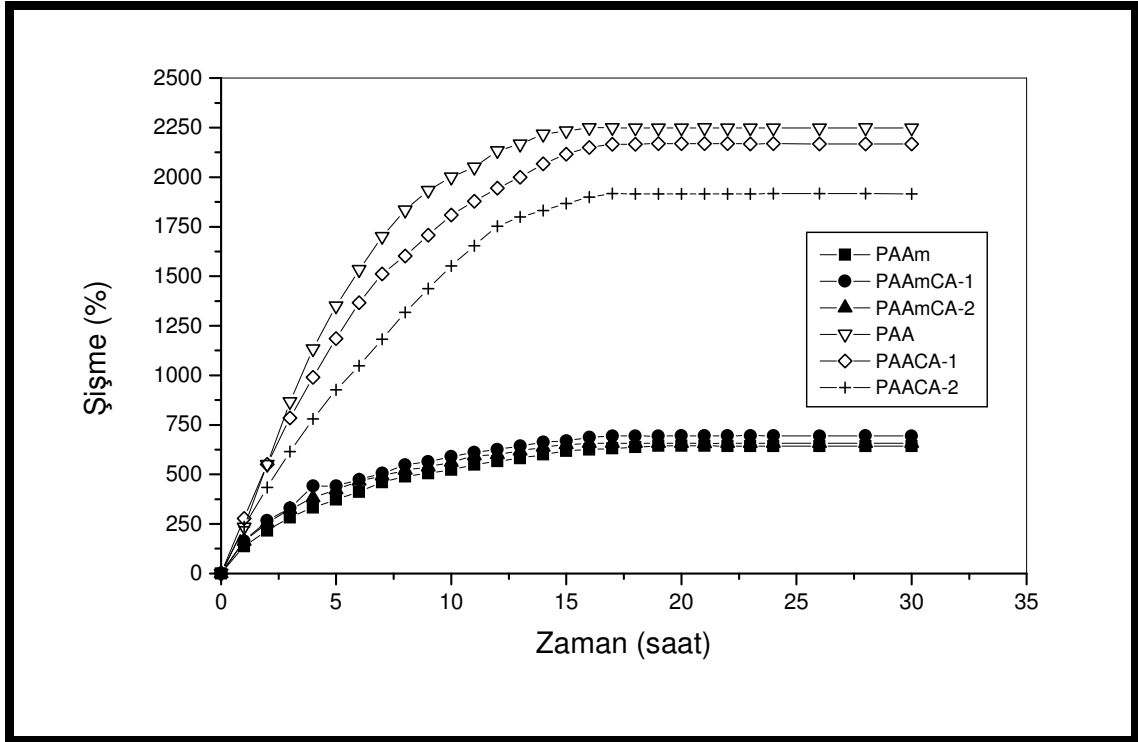
Hidrojellerin % şişme değerlerinin zamanla değişim değerleri Çizelge 4.2 de verilmiş ve ayrıca sonuçlar grafiğe alınarak Şekil 4.1 de sunulmuştur.

Şekil 4.2 den görüleceği gibi tüm hidrojellerde şişme değerleri zamanla önce artmış ve 20 saat civarında sabit bir değere ulaşmıştır. En yüksek şişme değeri PAA hidrojeli, en düşük şişme değeri ise PAAm hidrojeli için elde edilmiştir. Hidrofiliklik özellikleri incelendiğinde bu durum beklenen bir sonuçtur (137-139). PAACA hidrojelleri kendi içinde kıyaslandığında CA nın yapıya girmesiyle şişme değerinin % 2200,0 lardan % 1900,0 lere kadar düştüğü belirlenmiştir. Bu durum Çizelge 4.1 de sunulan jelleşme yüzdeleri ile açıklanabilir. CA nın yapıya girmesi ile jel oluşturma tepkimeleri zora girmiş ve giderek daha az değerlerde jelleşme yüzdeleri elde edilmiştir. Bu da şişme değerlerini düşürmüştür.

PAAmCA hidrojenleri için şişme değerlerinin CA ilavesi ile fazla değişmediği belirlenmiştir. Esasen -COOH grubu içeren CA'nın AAm yapısına hidrofiliklik katması ve şişme değerlerinin artması beklenir (140). Ancak Çizelge 4.1 incelendiğinde jelleşme yüzdelerinin CA ilavesi ile azaldığı görülür. Bu durum da doğrudan şişme yüzdelerinin fazla değişmemesine yol açmıştır. Yani CA, PAAm ile istenilen oranda jelleşme gerçekleştirememiştir. Bunun sebebi kullanılan çapraz bağlayıcı ve CA kopolimerleşmesindeki zorluk olabilir.

Çizelge 4.2. Hidrojenlerin ortalama şişme değerlerinin (%) zamanla değişim sonuçları (pH = 7,4 ve 37,0 °C)

Zaman (saat)	PAAm	PAAmCA-1	PAAmCA-2	PAA	PAACA-1	PAACA-2
0	0	0	0	0	0	0
1	137,2±2,0	164,1±1,8	163,1±2,0	233,3±1,9	278,0±2,7	235,5±1,9
2	216,8±2,3	266,9±1,7	255,0±2,3	550,0±2,0	551,2±2,0	433,9±2,0
3	282,7±2,5	330,7±2,1	323,0±2,4	866,7±1,8	785,2±2,0	614,5±2,1
4	332,8±2,5	440,8±2,6	382,2±2,6	1133,3±1,6	990,6±2,2	780,3±2,2
5	372,8±2,7	440,8±2,3	423,3±2,3	1350,0±2,0	1185,7±2,7	926,8±2,3
6	411,7±2,0	473,8±2,8	466,1±2,9	1533,3±2,5	1366,4±3,4	1048,1±2,8
7	460,2±2,3	505,8±2,0	492,9±3,0	1700,0±2,8	1512,1±3,1	1182,8±2,1
8	489,1±3,6	547,7±2,1	520,7±3,2	1833,3±2,1	1602,6±3,0	1317,2±3,0
9	506,0±3,6	563,5±2,1	538,1±3,4	1933,3±2,9	1706,8±3,3	1437,0±3,4
10	523,6±3,8	589,5±2,4	561,4±3,1	2000,0±2,8	1809,0±3,4	1552,1±3,5
11	549,3±3,4	611,5±2,7	593,7±3,7	2050,0±2,7	1878,3±3,7	1654,1±3,2
12	565,9±3,5	625,1±2,9	600,0±3,9	2133,3±2,6	1944,3±3,9	1752,9±3,0
13	581,2±3,9	643,7±3,0	618,7±3,9	2166,6±2,2	2000,0±3,1	1800,0±3,8
14	600,0±3,6	662,2±2,6	637,5±4,2	2216,6±3,5	2066,7±3,2	1832,3±3,4
15	618,7±3,7	668,7±2,4	650,0±4,3	2233,3±3,9	2116,6±3,5	1866,6±3,3
16	625,0±3,9	687,5±2,6	656,7±3,7	2250,0±3,0	2150,0±3,1	1900,0±3,2
17	631,2±4,0	693,7±2,5	657,0±3,7	2249,8±2,8	2166,7±3,9	1916,7±3,1
18	637,3±4,1	693,7±3,0	657,3±4,4	2248,0±2,8	2166,7±3,4	1915,7±3,0
19	643,7±4,7	693,1±3,3	657,3±4,1	2247,8±3,4	2170,0±3,3	1915,5±4,7
20	643,8±4,8	694,8±3,2	657,2±3,4	2248,3±3,4	2169,0±3,7	1915,2±4,2
21	643,6±4,8	694,6±3,8	656,0±3,3	2248,9±3,2	2169,0±3,1	1916,0±3,7
22	643,0±4,5	694,3±3,9	657,1±3,9	2247,9±3,5	2169,5±3,9	1916,0±3,6
23	642,1±4,9	695,6±3,6	657,1±3,5	2248,3±4,0	2168,0±2,9	1916,2±3,4
24	642,9±3,7	694,3±3,8	657,0±3,4	2248,0±4,4	2169,2±2,5	1916,8±3,9
26	642,9±3,6	694,2±4,0	657,8±3,9	2248,0±4,6	2168,2±3,0	1917,0±4,1
28	643,0±3,1	694,3±4,2	657,3±4,0	2248,5±4,0	2168,2±3,3	1916,6±4,1
30	643,3±3,1	694,0±4,4	657,8±3,9	2247,9±4,2	2168,3±3,9	1916,0±4,5



Şekil 4.1. Hidrojellerin ortalama şişme değerlerinin (%) zamanla değişimi (pH=7,4 ve 37,0 °C)

4.2.2. Hidrojellerin % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi

Hidrojellerin % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişim değerleri Çizelge 4.3 de verilmiş ve ayrıca sonuçlar grafiğe alınarak Şekil 4.2 de sunulmuştur.

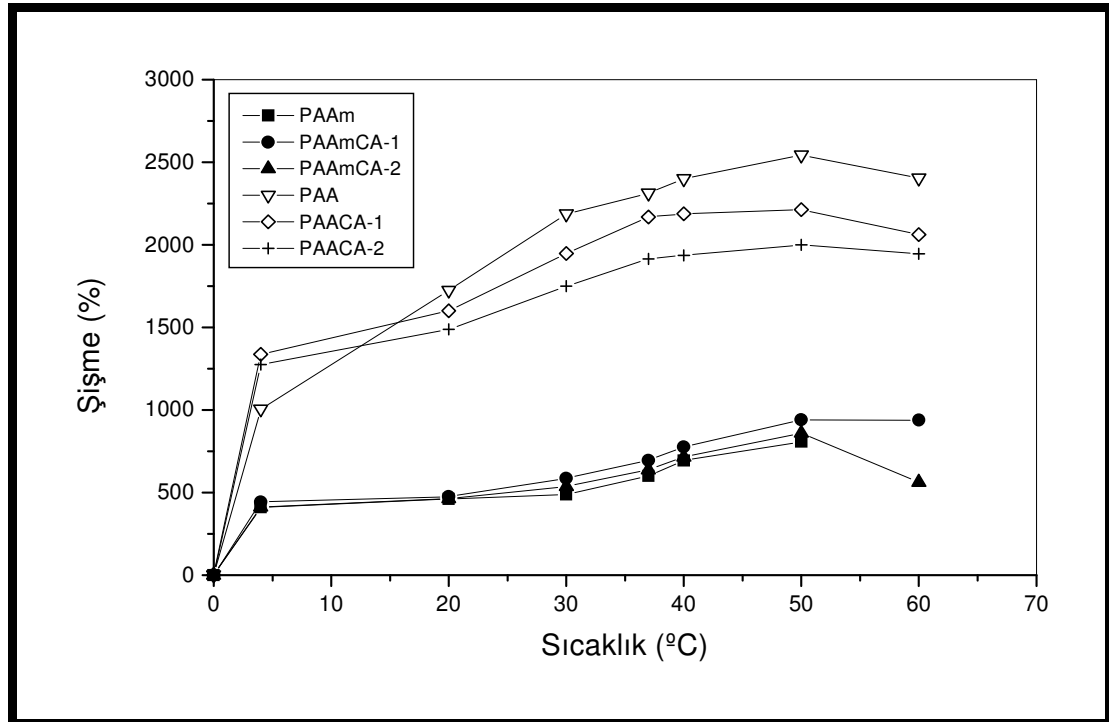
Şekil 4.2 den görüleceği gibi tüm hidrojeller sıcaklık 4,0 °C de en düşük şişme değerine sahiptirler. Sıcaklık artışı şişme değerlerini hızla arttırmış ve 50,0 °C civarında en yüksek şişme değerlerine ulaşılmıştır.

AAM içeren hidrojellerin şişme yüzdeleri 30,0 °C ile 50,0 °C arasında yaklaşık iki kat artmıştır. Bu PAAmCA hidrojelleri için sıcaklığa bağlı bir şişme davranışı olarak kabul edilebilir. Öte yandan PAA hidrojelinin şişme yüzdesi 20,0 °C ile 40,0 °C arasında yaklaşık 2,5 kat artmıştır. CA nın yapıya girmesi ile PAACA hidrojellerinin sıcaklığa karşı duyarlılığının azaldığı gözlenmiştir.

Bu durumda en çok PAA olmak üzere tüm hidrojellerin sıcaklık değişimlerine karşı belirgin tepki verdikleri söylenebilir.

Çizelge 4.3. Hidrojellerin ortalama şişme değerlerinin (%) sıcaklıkla değişim sonuçları (pH = 7,4 ve 20 saat)

Sıcaklık (°C)	PAAm	PAAmCA-1	PAAmCA-2	PAA	PAACA-1	PAACA-2
4,0	410,4±1,9	443,4±2,5	412,5±3,1	1005,5±2,1	1337,2±2,1	1275,0±2,7
20,0	460,0±2,9	475,3±2,3	462,5±2,8	1724,3±1,7	1600,0±2,7	1487,8±2,1
30,0	487,4±2,0	586,8±3,5	537,4±2,5	2186,6±2,7	1947,0±2,8	1750,0±2,4
37,0	600,0±2,5	694,8±3,0	637,9±2,8	2312,5±2,1	2169,0±2,5	1915,3±2,7
40,0	694,1±3,9	776,3±3,7	715,3±3,4	2400,0±2,6	2187,9±3,3	1937,1±2,3
50,0	807,8±3,8	940,0±3,3	859,9±3,4	2543,3±2,5	2212,6±2,3	2000,0±2,3
60,0	--	938,4±3,6	562,5±3,3	2404,2±3,4	2062,2±3,0	1946,1±2,2



Şekil 4.2. Hidrojellerin ortalama şişme değerlerinin (%) sıcaklıkla değişimi (pH=7,4 ve 20 saat)

4.2.3. Hidrojellerin % şişme değerlerinin pH ile değişimi

Hidrojellerin % şişme değerlerinin pH ile değişim değerleri Çizelge 4.4 de verilmiş ve ayrıca sonuçlar grafiğe alınarak Şekil 4.3 de sunulmuştur.

Şekil 4.3 den de görüleceği gibi, PAAmCA hidrojellerinin %Ş değerleri pH değişiminden çok fazla etkilenmemiştir. Bu durum CA nın yapıya fazla girememesi ve jel içinde yer alamaması ile açıklanabilir. Jelleşme yüzdelerinin sunulduğu Çizelge 4.1 incelendiğinde CA nın AAm ile jel oluşturmalarının çok verimli olmadığı görülmektedir.

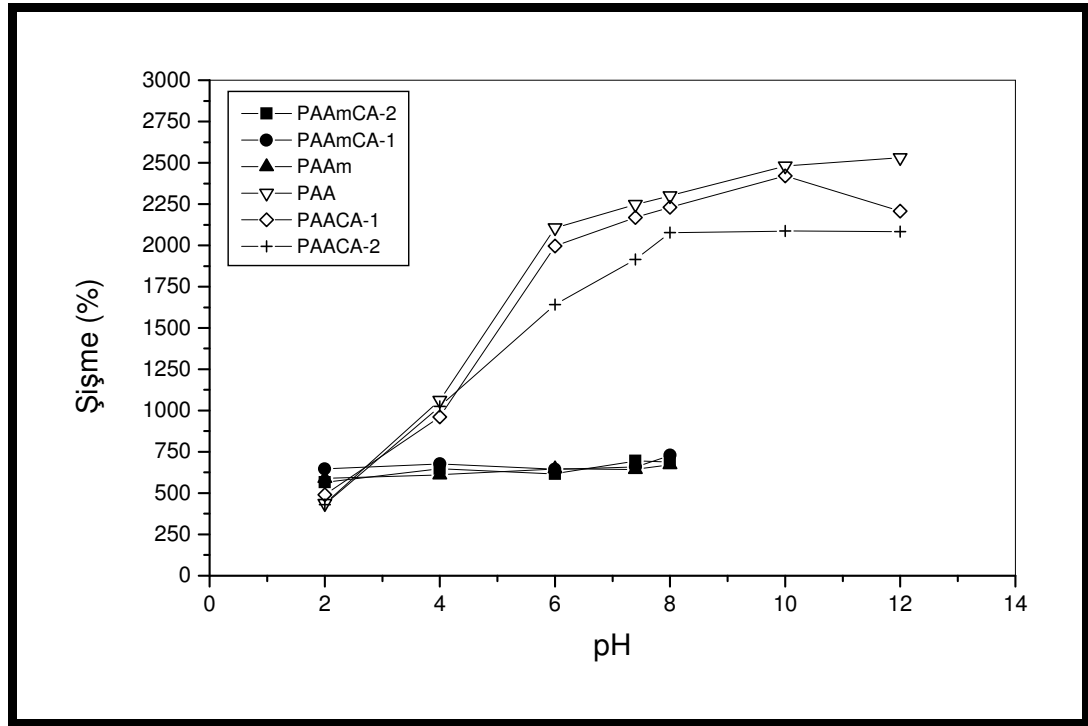
PAACA hidrojellerinin %Ş değerleri ise pH ile önce artmış ve pH= 8,0 civarında sabit kalmıştır. CA ilavesinin PAA şişmesini düşürdüğü görülmektedir. Bu durum yine jelleşme yüzdeleri ile açıklanabilir. CA ilavesi PAACA hidrojellerinin jelleşme yüzdelerini düşürmekte ve bu şekilde şişme değerleri de düşmektedir.

Şekil 4.3 de görülen diğer bir sonuç ise PAACA hidrojellerinin hepsinin pH=4,0 ile pH=8,0 arasında çok hızla şiştiği ve bu aralık için pH a karşı tepkilerinin oldukça belirgin olduğudur.

AA için $pK_a = 4,25$, CA içinse $pK_a = 4.65$ dir. Bu iki değerin birbirine çok yakın olması nedeni ile iyonlaşma bu civarlarda tamamlanmıştır. İyonlaşmaya bağlı şişme tek basamaklı bir değişim göstermektedir (141).

Çizelge 4.4. Hidrojellerin ortalama şişme değerlerinin (%) pH ile değişim sonuçları (37,0 °C ve 20 saat)

pH	PAAm	PAAmCA-1	PAAmCA-2	PAA	PAACA-1	PAACA-2
2,0	565,6±1,8	647,0±2,2	588,4±2,5	436,1±2,5	490,9±2,1	430,0±2,6
4,0	647,3±1,4	676,6±2,3	610,7±2,1	1061,5±2,1	961,5±2,9	1024,9±2,5
6,0	616,6±2,2	644,7±2,5	647,0±3,0	2106,2±2,0	1995,8±2,3	1641,4±3,1
7,4	694,8±2,3	657,3±3,7	643,8±3,7	2248,3±2,6	2169,0±2,1	1915,2±3,9
8,0	687,5±3,1	729,4±3,1	671,8±3,3	2300,1±2,2	2230,6±2,7	2077,2±3,0
10,0	--	--	--	2480,5±2,5	2420,2±2,7	2087, ±3,6
12,0	--	--	--	2530,8±2,6	2207,1±3,2	2083,3±3,1

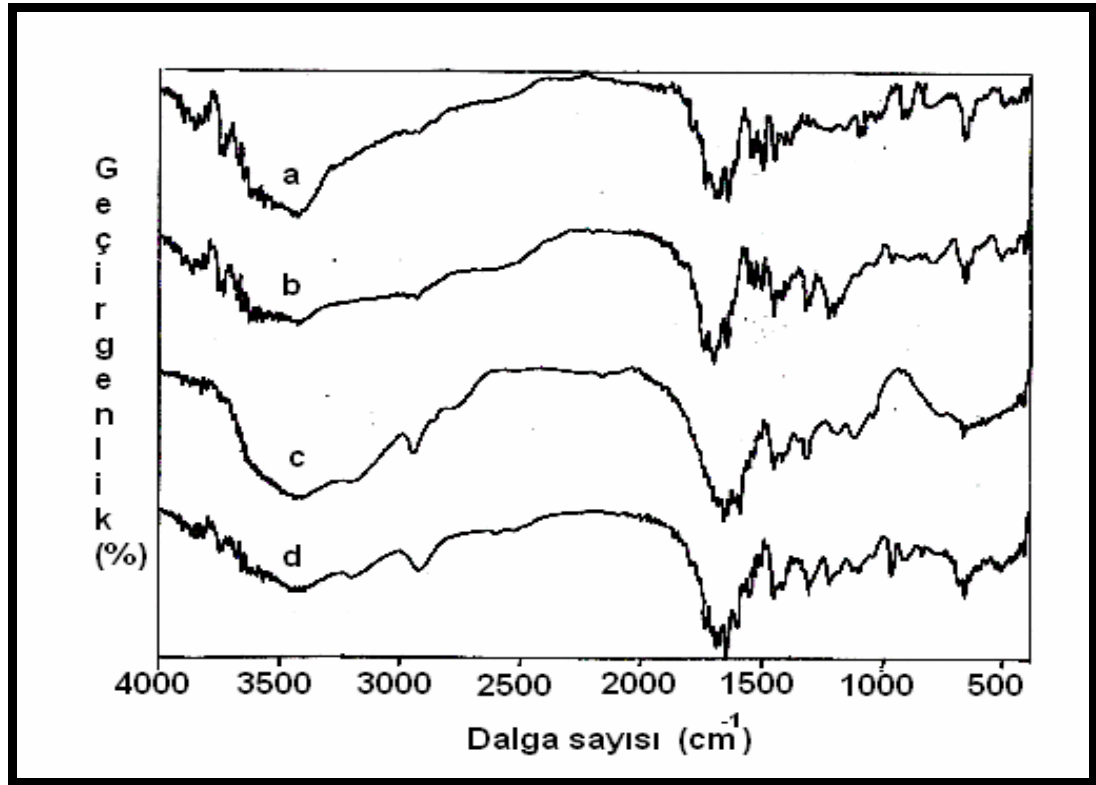


Şekil 4.3. Hidrojellerin ortalama şişme değerlerinin (%) pH ile değişimi (37,0 °C ve 20 saat)

4.3. Hidrojellerin FTIR analizi sonuçları

PAA, PAACA-2, PAAm ve PAAmCA-2 örneklerinin FTIR spektrumları Şekil 4.4 de sunulmuştur.

Her dört hidrojin spektrumunda da ortak gruplara ait $3100,0-3000,0\text{ cm}^{-1}$ (C-H) gerilme ve $1725,0\text{ cm}^{-1}$ (C=O) gerilme bantları gözlenmektedir. AAm içeren hidrojel spektrumlarında $1650,0-1560,0\text{ cm}^{-1}$ de primer amid grubuna ait (-NH₂) bükülme, yaklaşık $3500,0\text{ cm}^{-1}$ de (-CONH₂) grubuna ait bükülme ve $2950,0\text{ cm}^{-1}$ de (C-H) gerilme bantları saptanmıştır. Ayrıca AA ve CA içeren hidrojel spektrumlarında $1410,0-1260,0\text{ cm}^{-1}$ de (O-H) bükülme ve $1765,0-1710,0\text{ cm}^{-1}$ de (-COOH) grubuna ait bantlar görülmektedir. Bunlara ilaveten CA içeren hidrojel spektrumlarında $1470,0-1370,0\text{ cm}^{-1}$ de (-CH₃) bandı mevcuttur.



Şekil 4.4. Hidrojellerin FTIR spektrumları

a) PAA b) PAACA-1 c) PAAm d) PAAmCA-1

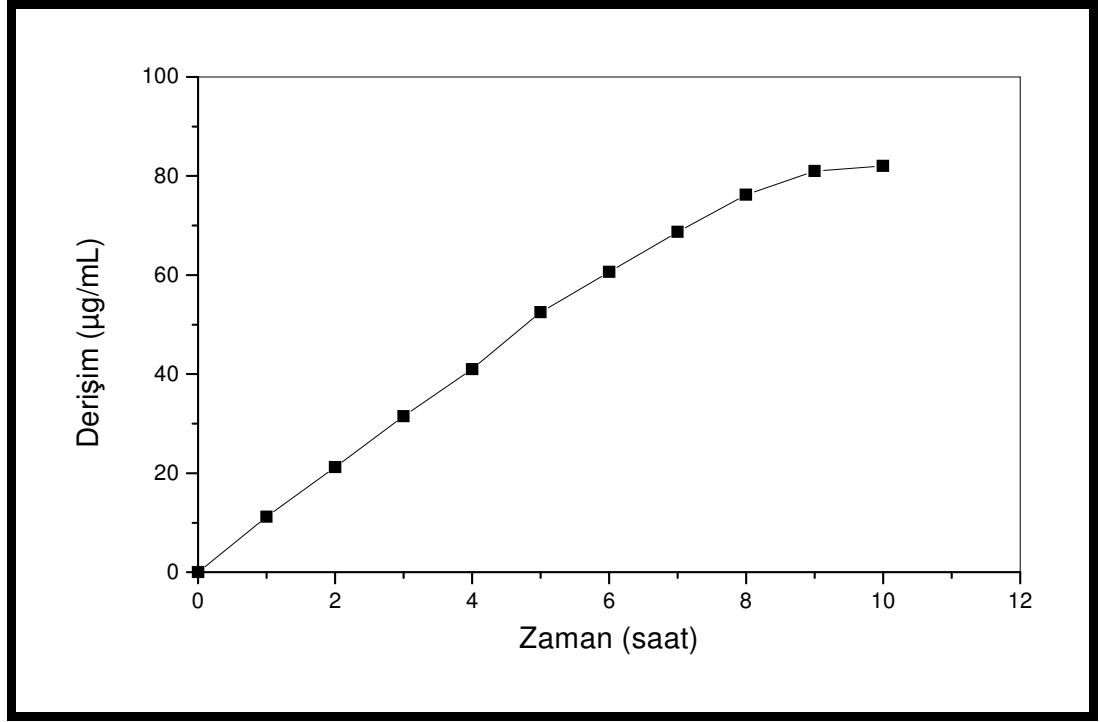
4.4. Pantoprazol-Na Tutuklanmış PAAmCA-1 Hidrojelinin Salım Deney Sonuçları

PAAmCA-1 hidrojelinin % salım değerlerinin zaman ile değişimi Çizelge 4.5 de verilmiş ve sonuçlar grafiğe alınarak Şekil 4.5 de sunulmuştur.

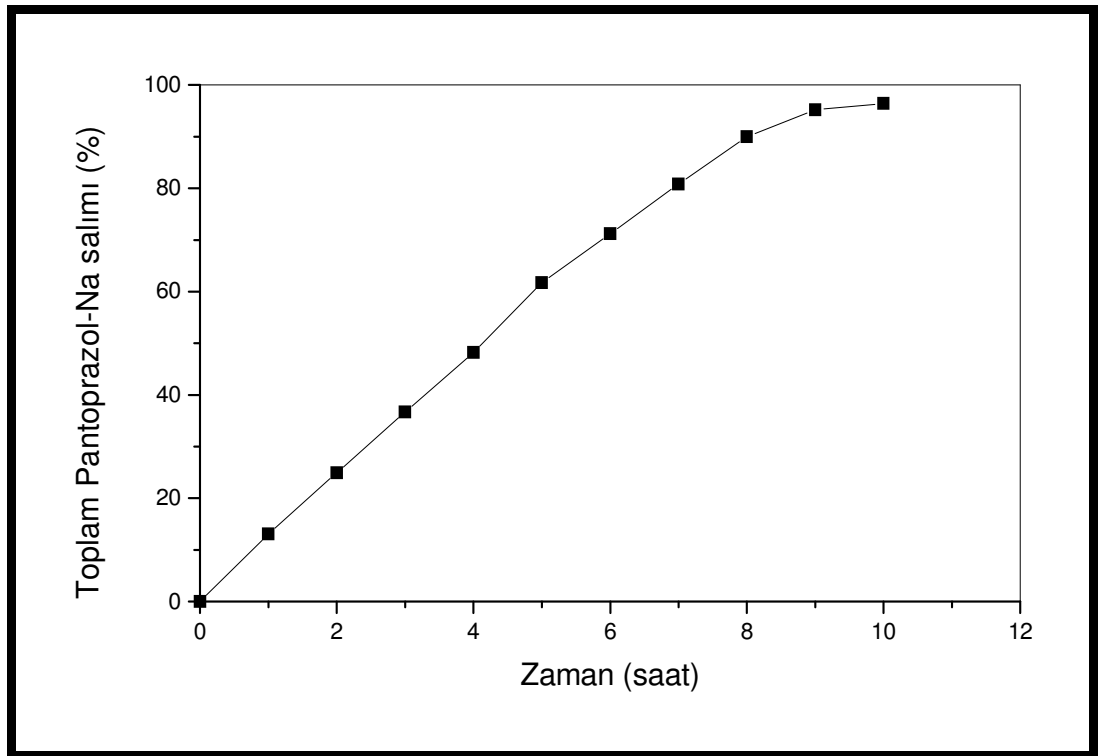
Şekil 4.5 den de görüleceği gibi, salım 10 saat süreyle doğrusal bir şekilde artmış ve bu aralık için 0. dereceden salım kinetiği gözlenmiştir. Salım deneyleri bağırsak ortamında yürütüldüğü için 10 saat sonunda deneyler kesilmiş ve zaten bu süre içerisinde 2,0-5,0 µg/mL terapötik değerine ulaşıldığı belirlenmiştir (130). Üretilen jel diskin bağırsak ortamında kullanılabilmesi için mide ortamından bozulmadan geçmesi ve bu nedenle de enterik kaplama uygulanması önerilebilir.

Çizelge 4.5. PAAmCA-1 hidrojelinde tutuklanmış Pantoprazol-Na'nın salım değerlerinin zamanla değişim sonuçları (pH=7,4 ve 37,0 °C)

Zaman (saat)	Rezervuardaki Pantoprazol-Na Derişimi (µg/mL)
0	0
1	11,2±1,3
2	21,2±2,2
3	31,2±2,4
4	41,0±2,9
5	52,5±3,4
6	60,6±3,4
7	68,7±2,6
8	76,2±2,3
9	81,0±3,4
10	82,0±2,8



Şekil 4.5. PAAmCA-1 hidrojelinde tutuklanan Pantoprazol-Na'nın salım değerlerinin zamanla değişimi (pH=7,4 ve 37,0 °C)



Şekil 4.6. Pantoprazol-Na'nın PAAmCA-1 hidrojelinden toplam salımının zamanla değişimi

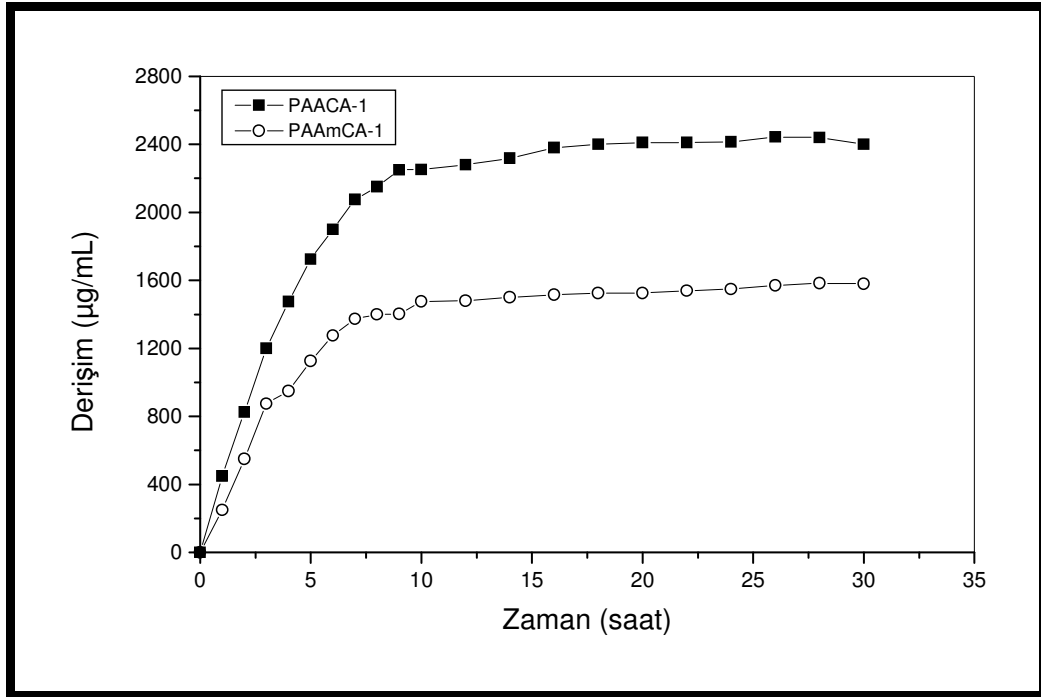
4.5. Pantoprazol-Na Yüklenmiş PAACA-1 ve PAAmCA-1 Hidrojellerinden Salım Deney Sonuçları

PAACA-1 ve PAAmCA-1 hidrojellerinin % salım değerlerinin zaman ile değişimi izelge 4.6 da verilmiş ve sonuçlar grafiğe alınarak şekil 4.7 de sunulmuştur.

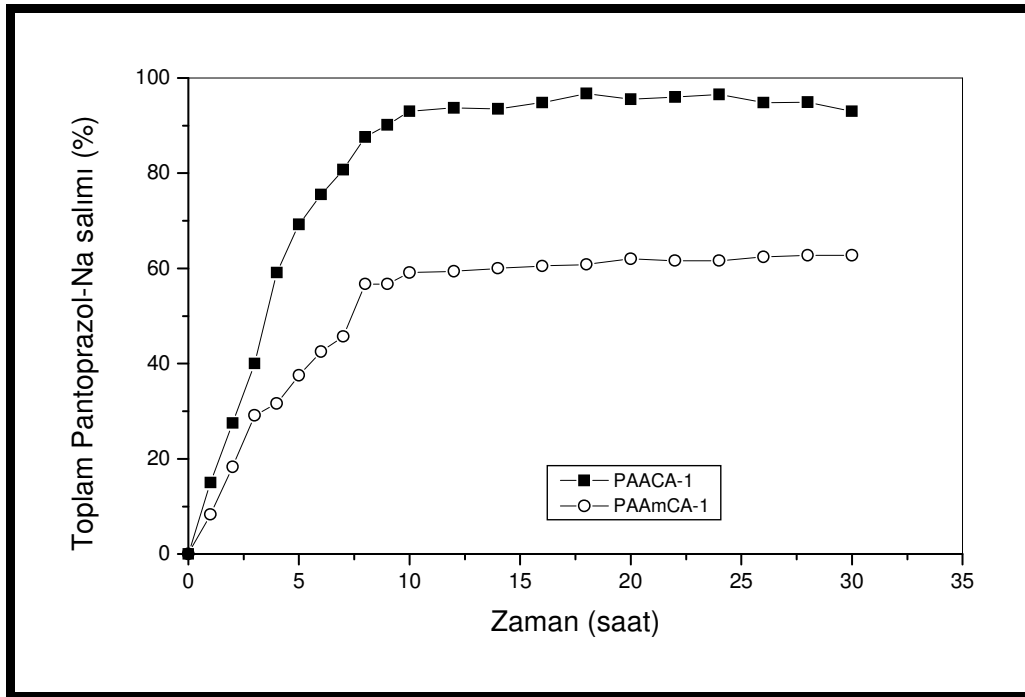
şekil 4.7 den de görüldüğü gibi Pantoprazol-Na her iki hidrojelden de ilk saatlerde hızla salınmış, 10 saat civarında salım tamamlanmıştır. Her iki hidrojelde de birinci saatte terapötik değere ulaşılmış ve ilk 10 saatte 0. dereceden salım gözlenmiştir. Tüm zamanlar için PAAmCA-1 hidrojeli PAACA-1 hidrojeline göre daha az salım sergilemiştir. Bunun sebebi PAAmCA-1 hidrojelinin PAACA-1 hidrojeline göre daha az şişmesi ve bu nedenle daha az ilaç yklenebilmiş olmasıdır. Daha az etken madde içerdiğinden daha az salım gerçekleşmiştir. Bu sonuçlara göre her iki hidrojel de bağırsak ortamında Pantoprazol-Na salımına uygun grlmektedir. Ancak mide ortamından bozulmadan geçebilmesi için enterik kaplama yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Çizelge 4.6. Pantoprazol-Na yüklü PAACA-1 ve PAAmCA-1 hidrojellerinden salım değerlerinin zamanla değişim sonuçları (pH=7,4 ve 37,0°C)

Zaman (saat)	Rezervuardaki Pantoprazol-Na Derişimi (µg/mL)	
	PAACA-1	PAAmCA-1
0	0	0
1	450,0±1,5	249,8±2,5
2	825,5±2,1	550,0±3,3
3	1200,0±2,7	874,8±2,7
4	1475,0±2,3	949,0±2,9
5	1724,4±2,6	1125,0±3,1
6	1900,0±2,9	1275,4±2,7
7	2075,0±2,0	1373,0±3,2
8	2150,0±2,4	1400,0±2,3
9	2250,0±2,7	1402,3±2,7
10	2252,0±3,2	1475,5±2,8
12	2280,0±9,6	1480,5±3,5
14	2318,2±3,1	1500,0±3,4
16	2380,5±3,1	1515,0±3,3
18	2400,0±2,1	1525,3±3,5
20	2410,0±3,3	1525,0±3,6
22	2409,8±3,6	1539,2±3,9
24	2415,0±3,5	1548,9±3,1
26	2444,0±3,6	1570,0±2,8
28	2440,0±2,3	1583,0±3,3
30	2400,0±3,2	1580,0±3,0



Şekil 4.7. PAACA-1 ve PAAmCA-1 hidrojellerine yüklenen Pantoprazol-Na'nın salım değerlerinin zamanla değişimi (pH=7,4 ve 37,0 °C)



Şekil 4.8. PAACA-1 ve PAAmCA-1 hidrojellerinden Pantoprazol-Na'nın toplam salım değerlerinin zamanla değişimi

5. SONUÇLAR

Çalışmadan elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Farklı bileşimlerde AAm, AA ve IA içeren kopolimerik yapıdaki hidrojeller kimyasal başlatıcı kullanılarak serbest radikal polimerleşmesi ile sentezlenmiştir. Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri, gravimetrik ve spektrofotometrik olmak üzere iki farklı yöntem kullanılarak belirlenmiş ve sonuçta her iki yöntemle elde edilen % jelleşme değerlerindeki değişimin birbirine benzer olduğu bulunmuştur.
2. Hidrojellerin değişen zamana karşı şişme davranışları 37,0 °C ve pH=7,4 de incelemiş ve tüm hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla artarak 20 saat civarında sabit bir değere ulaştığı görülmüştür.
3. Hidrojellerin sıcaklığa karşı şişme davranışları pH=7,4 de 20 saat süreyle incelenmiş, tüm hidrojellerin şişmelerinin 4,0 °C de en düşük değerde olduğu; sıcaklık arttıkça şişme değerlerinin hızla arttığı ve 50,0 °C civarında en yüksek değerlere ulaştıkları görülmüştür.
4. Hidrojellerin değişen pH lara karşı şişme davranışları 37,0 °C de 20 saat süreyle incelenmiştir. Sonuçta PAAm hidrojellerinin şişme değerlerinin pH değişiminden çok fazla etkilenmediği, PAA hidrojellerinin ise şişme değerlerinin artan pH ile arttığı görülmüştür.
5. Hidrojellerin FTIR spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda AAm, AA ve CA monomerlerine ait pikler görülmüştür.
6. Şişme değerleri kalın bağırsak ortamına uygun olan PAAmCA-1 ve PAACA-1 hidrojellerinden Pantoprazol-Na salımı UV spektrofotometresi ile takip edilmiştir. İlacın tutuklu bulunduğu PAAmCA-1 hidrojelinden salımın 10 saatte tamamlandığı ve 0. derece salım kinetiğinin

gerçekleştirdiği saptanmıştır. İlacın yüklü bulunduğu PAAmCA-1 ve PAACA-1 hidrojellerinden ise salımın ilk saatlerde hızlı olduğu ve yine 10 saat civarında tamamlandığı belirlenmiştir. Bütün durumlarda terapötik değere ilk saatte ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Wichterle, O., Lim, D., "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", **John Wiley and Sons Inc.**, New York, (1971).
2. Rosiak, J.M., Ulanski, P., "Synthesis of hydrogels by irradiation of polymers in aqueous solution", **Radiation Physics and Chemistry.**, 55:139-151 (1999).
3. Rodriguez, E., Katime, I., "Behavior of acrylic acid-itaconic acid hydrogels in swelling, shrinking and uptakes of some metal ions from aqueous solution", **J. App. Polym. Sci.**, 90:530-536 (2003).
4. Saraydın D., Karadağ E., Güven O., "The releases of agrochemicals from radiation induced acrylamide/crotonic acid hydrogels", **Polymer Bulletin.**, 41:577-584 (1998).
5. Badwan, A.A., Nabulsi, L.N., Al Omari, M.M., Daraghmeh, N.H., Ashour, M.K., Abdoh, A.M., Jaber, A.M.Y., "Pantoprazole sodium", Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients., 29, Ed., Harry G. Brittain, **Academic Press**, USA, 213-259 (2002).
6. Park, K., Shalaby, S.W.W., Park, H., "Biodegradable hydrogels for drug delivery", **Technomic Publishing Co. Inc.**, 2-3 (1993).
7. Byrne M.E., Park K., Peppas N.A., "Molecular imprinting within hydrogels", **Advanced Drug Delivery Reviews.**, 54:149-161 (2002).
8. İnternet: Cyanogels Proje <http://www.princeton.edu/~abbgroup/GelPage.html> (2005).
9. Gacesa, P., "Alginates", **Carbonhydr. Polym.**, 8:161-182 (1988).
10. Goosen, M.F.A., O'Shea, G.M., Gharapetian, S., Chou, S., Sun, A.M., "Optimization of microcapsulation parameters: semipermeable microcapsules as a bioartificial pancreas", **Biotechnol. Bioeng.**, 27:146-150 (1985).
11. Hennink, W.E., De Jong, S.J., Bos, G.W., Veldhuis, T.F.J., Van Nostrum, C.F., "Biodegradable dextran hydrogels crosslinked by stereocomplex formation for the controlled release of pharmaceutical proteins", **Int. J. Pharm.**, 277:99-104 (2004).
12. Shen, H.R., Spikes, J.D., Kopeckova, P., Kopecek, J., "Photodynamic crosslinking of proteins. I. Model studies using histidine and lysine-

containing N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers", **J. Photochem. Photob. B: Biology.**, 34:203 (1996).

13. Stringer, J.L., Peppas, N.A., "Diffusion of small molecular weight drugs in radiation-crosslinked poly(ethylene oxide) hydrogels", **J. Controlled Release.**, 42:195 (1996).
14. Peppas, N.A., Mongia, N.K., "Ultrapure poly(vinyl alcohol) hydrogels with mucoadhesive drug delivery characteristics", **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 43:51 (1997).
15. Peppas, N.A., Khare, A.R., "Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release", **Advanced Drug Delivery Reviews.**, 11:1-35 (1993).
16. Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., "Hydrogels in pharmaceutical formulations", **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 50:27-46 (2000).
17. Podual, K., Doyle III, F.J., Peppas, N.A., "Preparation and dynamic response of cationic copolymer hydrogels containing glucose oxidase", **Polymer.**, 41:3975-3983 (2000).
18. English, A.E., Mafé, S., Manzanares, J.A., Yu, X., Grosberg, A.Y., Tanaka, T., "Equilibrium swelling properties of polyampholytic hydrogels", **The Journal of Chemical Physics.**, 104:8713-8720 (1996).
19. Netti, P.A., Shelton, J.C., Revell, P.A., Pirie, G., Smith, S., Ambrosio, L., Nicolais, L., Bonfield, W., "Hydrogels as an interface between bone and an implant", **Biomaterials.**, 14:1098-1104 (1993).
20. Ferreira, L., Vidal, M.M., Gil, M.H., "Evaluation of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) gels as drug delivery systems at different pH values", **International Journal of Pharmaceutics.**, 194:169-180 (2000).
21. Çaykara, T., Doğmuş, M., Kantoğlu, Ö., "Network structure and swelling-shrinking behaviour of pH-sensitive poly(acrylamide-co-itaconic acid) hydrogels", **J. Polym. Sci. Part B: Polym Phys.**, 42:2586-2594 (2004).
22. Rodriguez, E., Katime, I., "Behavior of acrylic acid-itaconic acid hydrogels in swelling, shrinking and uptakes of some metal ions from aqueous solution", **Journal of Applied Polymer Science.**, 90:530-536 (2003).

23. Bag, D.S., Alam, S., Mathur, G.N., "Terpolymer smart gels: synthesis and characterizations", **Smart Materials and Structures**, 13:1258-1262 (2004).
24. Kayaman, N., Hamurcu, E.E.G., Uyanık, N., Baysal, B.M., "Interpenetrating hydrogel networks based on polyacrylamide and poly(itaconic acid): synthesis and characterization", **Macromol.Chem.Phys.**, 200: 231-238 (1999).
25. Hennink, W.E., Van Nostrum, C.F., "Novel crosslinking methods to design hydrogels", **Advanced Drug Delivery Reviews**, 54:13-36 (2002).
26. Peppas, N.A., Mikos, G.A., "Preparation methods and structure of hydrogels", **Hydrogels Med. and Pharm.**, 1:1-25 (1986).
27. İnternet: Radikal Zincir (Katılma) Polimerizasyonu http://tanrisever.balikesir.edu.tr/dersler/polimer_kimyasi/polimerizasyon/radikal_zincir_polimerizasyon.html (2005).
28. Rosiak, J.M., Janik, I., Kadlubowski, S., Kozicki, M., Kujawa, P., Stasica, P., Ulanski, P., "Nano-, micro- and macroscopic hydrogels synthesized by radiation technique", **Nuclear Instruments and Methods in Physics**, 208:325-330 (2003).
29. Ratner, B.D., "Hydrogels in medicine and pharmacy", Ed., Peppas, N.A., "Hydrogels surfaces", **CRC Pres.**, Florida, 1:85-93 (1986).
30. Cardinal, J.R., Kim, S.W., Song, S.Z., Lee, E.S., Kim, S.H., "Controlled Release Systems", Ed., Chandrasekaran, S.K., "Controlled Release Drug Delivery Systems from Hydrogels", AIChE. Sym. Ser., **AIChE Publ.**, New York, 77:52-61 (1981).
31. Ranga Rao, K.V., Patmalatha, D.K., "Swelling controlled release systems: Recent developments and applications", **Int. J. Pharm.**, 48:1-13 (1998).
32. Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, E., Peppas, N.A., "Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers", **Int. J. Pharm.**, 15:25-35 (1983).
33. Bamba, M., Puisieux, F., Marty, J.P., Carstensen, J.T., "Physical model for release of drug from gel forming sustained release preparations", **Int. J. Pharm.**, 3:87-92 (1979).

34. Ritger, P.L., Peppas, N.A., "A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices", **J. Controlled Release**, 5:37-42 (1987).
35. Brazel, C.S., Peppas, N.A., "Modeling of drug release from swellable polymers", **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 49:47-58 (2000).
36. Peppas, N.A., Peppas, L.B., "Water diffusion and sorption in amorphous macromolecular systems and foods", **Journal of Food Engineering**, 22:189-210 (1994).
37. Yoshi, E., "Cytotoxic effects of acrylates and methacrylates: Relationships of monomer structures and cytotoxicity", **J. Biomed. Mater. Res.**, 37:517-524 (1997).
38. Nedkov, E., Tsvetkova, S., "Structure of poly(ethylene glycol) hydrogels obtained by gamma irradiation", **Radiat. Phys. Chem.**, 44:71-87 (1994).
39. Peppas, N.A., Keys, K.B., Torres-Lugo, M., Lowman, A.M., "Poly(ethylene glycol) containing hydrogels in drug delivery", **J. Controlled. Release**, 62:81-87 (1999).
40. Allcock, H.A., Ambrosio, A.M.A., "Synthesis and characterization of pH sensitive poly(organophosphazene) hydrogels", **Biomaterials**, 17:2295-2302 (1996).
41. Akkas, P., Sari, M., Sen, M., Guven, O., "The effect of external stimuli on bovine serum albumin adsorption capacity of poly(acrylamide/maleic acid) hydrogels prepared by gamma rays", **Radiat. Phys. Chem.**, 55:717-721 (1999).
42. Wu, S.X., Hoffmann, S.A. and Yager, P., "Synthesis and characterization of thermally reversible macroporus poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels", **Journal of Polymer Science Part A, Polymer Chemistry**, 30:2121-2129 (1992).
43. Bronsted, H., Kopecek, J., "Hydrogels for site-specific oral drug delivery: Synthesis and characterization", **Biomaterials**, 12:584-592 (1991).
44. Karadağ, E., Saraydın, D., Güven, O., Fen Bilimleri Dergisi, **Cumhuriyet Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi**, 17:63-74 (1994).
45. Saraydın, D., Karadağ, E., Güven, O., "Adsorption of some heavy metal ions in aqueous solutions by acrylamide/maleic acid hydrogels", **Sp.Sci. and Tech.**, 30(17):3291-3302 (1995).

46. Karadağ, E., Saraydın, D., Güven O., "Behaviours of acrylamide itaconic acid hydrogels in uptake of uranyl ions from aqueous solutions", **Sp. Sci. and Tech.**, 30(20):3747-3760 (1995).
47. Sarıışık, S.B., "Akrilamid ve 2-akrilamido-2-metil propan sülfonik asit anyonik hidrojellerinin suda ve tuz çözeltilerinde şişme özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, **Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Kocaeli, 1-3,26-28 (1997).
48. Langer, R.S., Peppas, N.A, "Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems", **Biomaterials.**, 2:201-214 (1981).
49. Özdoğan, A., "Effect of charge density on spatial inhomogeneity in poly(acrylamide) and poly(N-isopropylacrylamide) gels", Yüksek Lisans Tezi, **İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, İstanbul, 25-26 (2004).
50. Andrade D.J. "Hydrogels for Medical and Related Applications" **American Chemical Society**, Symposium Series 31, Washington D.C., (1976).
51. Ohara, N., Sakai, N., "Water-solvent polymer gels as controlled release agrochemical carriers", **Chemical Abstracts.**, 103: 214P26q, 801 (1985).
52. Carderilli, N.F., "Monolithic elastomeric materials", Controlled Release Technologies, **CRC Press**, Florida, 1:55-127 (1980).
53. Roseman, T. J. and Cardarelli, N. F., "Monolithic polymer devices", Controlled Release Technologies, **CRC Press**, Florida 11: 46-49, (1980)
54. Okamoto, T., Saito, K., Toyama, S., "Treatment of fabric product", **Chemical Abstract.**, 106: 68691p, 74 (1987).
55. Tokuyama, T., Murata, M., Senba, K., "Studies on the purification of waste oils with highly water-absorbent polymers", **Chemical Abstract.**, 102:169314r, 153 (1985).
56. Shibana, K., "Highly water-absorbing polymer", **Chemical Abstract.**, 106:33625t, 11 (1987).
57. Chemelir, M., Dahmen, K., Hoffman, G., Werner, G., "Absorbents for blood and serous body fluids", **Chemical Abstract.**, 98:11379r, 391 (1983).

58. Du Pont de Nemours, E.I., "Methacrylate resins", ***Industrial and Engineering Chemistry***, 28:1160-1163 (1936).
59. Wichterle, O., Lim, D., "Hydrophilic gels for biological use", ***Nature***, 117, 185 (1960).
60. Wichterle, O., Chomecek, R., "Polymerization of ethylene glycol monomethacrylate in the presence of solvents", ***J. Polym. Sci. Part C***, 16:4677 (1966).
61. Drobnik, J., Spacek, P., Wichterle, O., "Diffusion of anti-tumor drugs through membranes from hydrophilic methacrylate gels", ***J. Biomed. Mater. Res.***, 8, 45-51 (1974).
62. Refojo, M. F., "A critical review of properties and applications of soft hydrogel contact lenses", ***Survey of Ophthalmology***, 16:223-246 (1972).
63. Kocvera, S., Kliment, K., Štol, M., Ott, Z., Dvořák, J., "Gel-fabric prostheses of the ureter", ***J. Biomed. Mater. Res.***, 1(3):325-336 (1967).
64. Rather, D., Miller, I.F., "Transport through crosslinked poly(2-hydroxyl methacrylate) hydrogel membranes", ***J. Biomed. Mater. Res.***, 7, 353-357 (1973).
65. Kopecek, J., Sprincl, L., Bazilova, H., Vacik, J., "Biological tolerance of poly(N-substituted acrylamides)", ***J. Biomed. Mater. Res.***, 7, 111 (1973).
66. Kocvera S., Kliment, K., Kibat, J., Štol, M., Ott, Z., Dvořák, J., "Gel-fabric prostheses of the ureter", ***J. Biomed. Mater. Res.***, 1(3):325-336 (1967).
67. Refojo, M.F., "Artificial membranes for corneal surgery", ***J. Biomed. Mater. Res.***, 3, 333-47 (1969).
68. Williams, K. E., Kinston, E.M., Beck, F., Llyod, J.B., "Quantitative studies of pinocytosis. I. Kinetics of uptake of (125I) poly(vinylpyrrolidone) by rat yolk sac cultured in vitro", ***J. Cell Biol.***, 64(1):112-122 (1975).
69. Shalaby, W.S.W., Blevins, W.E. and Park, K., "In vitro and in vivo studies of enzyme digestible hydrogels for oral drug delivery", ***J. Controlled Release***, 19:131-144 (1992).
70. Chen, J. and Park, K., "Superporous hydrogels fast responsive hydrogel systems", ***Pure Apply Chemical***, 36:917-930 (1999).

71. Patil, N.S., Dordick, J.S., Rethwisch, D.G., "Macroporous poly(sucrose acrylate) hydrogel for controlled release of macromolecules", ***Biomaterials***, 17:2343-2350 (1996).
72. Gupta, P., Vermani, K., Garg, S., "Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery", ***Drug Delivery Today***, 7:569-578 (2002).
73. Masteiková, R., Chalupová, Z., Šklubalová, Z., "Stimuli-sensitive hydrogels in controlled and sustained drug delivery", ***Medicana***, 39(2):19-24 (2003).
74. Bromberg, L.E., Ron, E.S., "Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery", ***Advanced Drug Delivery Reviews***, 31:197-221 (1998).
75. Qui, Y., Park, K., "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery", ***Advanced Drug Delivery Reviews***, 53:321-339 (2001).
76. Gutowska, A., Bark, J.S., Kwon, I.C., Bae, Y.H., Cha, Y., Kim, S.W., "Squeezing hydrogels for controlled drug delivery", 48:141-148 (1997).
77. Hoffman, A.S., "Application of thermally reversible polymers and hydrogels in therapeutics and diagnostics", ***J. Controlled Release***, 6:297-305 (1987).
78. Schild, H.G., "Poly(N-isopropylacrylamide): Experiment, theory and application", ***Prog. Polym. Sci.***, 17:163-249 (1992).
79. Hoffman, A.S., Afrassiabi, A., Dong, L.C. "Thermally reversible hydrogels: II. Delivery and selective removal of substances from aqueous solutions", ***J. Controlled Release***, 4:213-222 (1986).
80. Afrassiabi, A., Hoffman, A.S., Caldwell, L.A., "Effect of temperature on the release rate of biomolecules from thermally reversible hydrogels", ***J. Membr. Sci.***, 33:191-200 (1987).
81. Idol, W.K., Anderson, J.L., "Effects of adsorbed polyelectrolytes on convective flow and diffusion in porous membranes", ***J. Membr. Sci.***, 28:269-286 (1986).
82. Bromberg, L.E., "Transport of monocharged ions through environment-sensitive composite membranes based on polyelectrolyte complexes", ***J. Membr. Sci.***, 62:117-130 (1991).

83. Feil, H., Bae, Y.H., Feijen, J., Kim, S.W., "Molecular separation by thermosensitive hydrogel membranes", **J. Membr. Sci.**, 64:283-294 (1991).
84. Okano, T., Yoshida, R., Sakai, K., Sakurai, Y., "Thermo-responsive polymeric hydrogels and their application to pulsatile drug release", in: DeRossi, D., Kajiwar, K., Osada, Y., Yamauchi, A. (Eds), *Polymer Gels. Fundamental and Biomedical Applications*, **Plenum Pres**, New York, 299-308 (1991).
85. Hirotsu, S., Hirokawa, Y., Tanaka, T., "Volume-phase transitions of ionized N-isopropylacrylamide", **J. Chem. Phys.**, 87:1392-1395 (1987).
86. Jeong, B., Kim, S.W., Bae, Y.H., "Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels", **Advanced Drug Delivery Reviews.**, 54:37-51 (2002).
87. Katona, H., Maruyama, K., Sanui, K., Okano, T., Sakurai, Y., "Thermo-responsive swelling and drug release switching of interpenetrating polymer networks composed of poly(acrylamide-co-butyl methacrylate) and poly(acrylic acid)", **J. Controlled Release.**, 16:215-227 (1991).
88. Gil, E.S., Hudson, S.M., "Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates", **Prog. Polym. Sci.**, 29:1173-1222 (2004).
89. Tonge, S.R., Tighe, B.J., "Responsive hydrophobically associating polymers: a review of structure and properties", **Advanced Drug Delivery Reviews.**, 53:109-122 (2001).
90. Philippova, O.E., Hourdet, D., Audebert, R., Khokhlov, A.R., "pH-responsive gels of hydrophobically modified poly(acrylic acid)", **Macromolecules.**, 30:8278-8285 (1997).
91. Aoki, T., Kawashima, M., Katono, H., Sanui, K., Ogata, N., Okano, T., Sakurai, Y., "Temperature-responsive interpenetrating networks constructed with poly(acrylic acid) and poly (N,N-dimethylacrylamide)", **Macromolecules.**, 27:947-952 (1994).
92. Pinkrah, V.T., Snowden, M.J., Mitchell, J.C., Seidel, J., Chowdhry, B.Z., Fern, G.R., "Physicochemical properties of poly(N-isopropylacrylamide-co-4-vinylpyridine) cationic polyelectrolyte microgels", **Langmuir.**, 19:585-590 (2003).
93. Gohy, J., Lohmeijer, B.G.G., Varshney, S.K., Decamps, B., Leroy, E., Boileau, S., Schubert, U.S., "Stimuli-responsive aqueous micelles from an ABC metallo-supramolecular triblock copolymer", **Macromolecules.**, 35:9748-9755 (2002).

94. Sutton, R.C., Thai, L., Hewitt, J.M., Voycheckand, C.L., Tan, J.S., "Microdomain characterization of styrene-imidazole copolymers", **Macromolecules**, 21:2732-2439 (1988).
95. Shiga, T., "Deformation and viscoelastic behavior of polymer gels in electric fields", **Adv. Polym. Sci.**, 134:131-163 (1997).
96. Tanaka, T., Nishio, I., Sun, S.T., Ueno-Nishio, S., "Collapse of gels in an electric field", **Science**, 218:467-469 (1982).
97. Gong, J.P., Nitta, T., Osada, Y., "Electrokinetic modeling of the contractile phenomena of polyelectrolyte gels: One dimensional capillary model", **J. Phys. Chem.**, 98:9583-9587 (1994).
98. Shiga, T., Hirose, Y., Okada, A., Kurauchi, T., "Electric field-associated deformation of polyelectrolyte gel near a phase transition point", **J. Appl. Poly. Sci.**, 46:635-640 (1992).
99. Osada, Y., Okuzaki, H., Hori, H., "A polymer gel with electrically driven motility", **Nature**, 355:242-244 (1992).
100. Sawahata, K., Hara, M., Yasunaga, H., Osada, Y., "Electrically controlled drug delivery system using polyelectrolyte gels", **J. Controlled Release**, 14:253-262 (1990).
101. Zrínyi, M., Barsi, L., Büki, A., "Ferrogel: a new magneto-controlled elastic medium", **Polymer Gels and Networks**, 5:415-427 (1997).
102. Zrinyi, M., "Intelligent polymer gels controlled by magnetic fields", **Colloid Polym. Sci.**, 278:98-103 (2000).
103. Mamada, A., Tanaka, T., Kungwachakun, D., Irie, M., "Photoinduced phase transition of gels", **Macromolecules**, 23:1517-1519 (1990).
104. Suzuki, A., Tanaka, T., "Phase transition in polymer gels induced by visible light", **Nature**, 346:345-347 (1990)
105. Suzuki, A., Ishii, T., Maruyama, Y., "Optical switching in polymer gels", **J. Appl. Phys.**, 80:131-136 (1996).
106. Yui, N., Okano, T., Skurai, Y., "Photo-responsive degradation of heterogeneous hydrogels comprising crosslinked hyaluronic acid and lipid microspheres for temporal drug delivery", **J. Controlled Release**, 26:141-145 (1993).

107. Kılıçarslan, M., "Verapamil HCl in kontrollü salım yapan çok birimli oral ilaç şeklinin hazırlanması", Doktora Tezi, **Ankara Üniversitesi Sağlık Birimleri Enstitüsü**, Ankara, 1-13 (1999).
108. Pişkin, E., Gürsoy, A., Dortunç, B., Peppas, N.A., Kontrollü İlaç Serbestleştiren Sistemler, **Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları**, İstanbul, (1989).
109. Krówczyński, L., "Extended-Release Dosage Forms", **CRC. Pres Inc.**, USA, 5 (1987).
110. Carelli, V., Coltelli, S., Di Colo, G., Nannipieri, E., Serafini, M.F., "Silicone microspheres for pH-controlled gastrointestinal drug delivery" **International Journal of Pharmaceutics**, 179(1):73-83 (1999).
111. Langer, R., Peppas, N.A., "Advances in biomaterials, drug delivery and bionanotechnology", **AIChE Journal**, 49:2990-3006 (2003).
112. Patel, V.R., Amiji, M.M., "Preparation and characterization of freeze-dried chitosan-poly(ethylene oxide) hydrogels for site-specific antibiotic delivery in the stomach", **Pharm. Res.**, 13:588-593 (1996).
113. Akiyama, Y., LueBen, H.L., De Boer, A.G., Verhoef, J.C., Junginger, H.E., "Novel peroral dosage forms with protease inhibitory activities. II. Design of fast dissolving poly(acrylate) and controlled drug-releasing capsule formulations with inhibiting properties", **Int. J. Pharm.**, 138:13-23 (1996).
114. Lowman, A.M., Morishita, M., Kajita, M., Nagai, T., Peppas, N.A., "Oral delivery of insulin using pH-responsive complexation gels", **J. Pharm. Sci.**, 88:933-937 (1999).
115. Brondsted, H., Hovgaard, L., Simonsen, L., "Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. II. Synthesis and characterization", **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 42:85-89 (1996).
116. Munjeri, O., Collett, J.H., Fell, J.T., "Hydrogel beads based on amidated pectins for colon-specific drug delivery: the role of chitosan in modifying drug release", **J. Controlled Release**, 46:273-278 (1997).
117. Gliko-Kabir, I., Yagen, B., Penhasi, A., Rubinstein, A., "Low swelling, crosslinked guar and its potential use as colon-specific drug carrier", **Pharm. Res.**, 15:1019-1025 (1998).
118. Vervoort, L., Van den Mooter, G., Augustijns, P., Busson, R., Toppet S., Kinget, R., "Inulin hydrogels as carriers for colonic drug targeting. I.

- Synthesis and characterization of methacrylated inulin and hydrogel formation", **Pharm. Res.**, 14:1730-1737 (1997).
119. Vervoort, L., Vinckier, I., Moldenaers, P., Van den Mooter, G., Augustijns, P., Kinget, R., "Inulin hydrogels as carriers for colonic drug targeting. Rheological characterization of the hydrogel formation and the hydrogel network", **J. Pharm. Sci.**, 88:209-214 (1999).
 120. Kakoulides, E.P., Smart, J.D., Tsibouklis, J., "Azocross-linked poly(acrylic acid) for colonic delivery and adhesion specificity: synthesis and characterization", **J. Controlled Release**, 52:291-300 (1998).
 121. Kakoulides, E.P., Smart, J.D., Tsibouklis, J., "Azocross-linked poly(acrylic acid) for colonic delivery and adhesion specificity: in vitro degradation and preliminary ex vivo bioadhesion studies", **J. Controlled Release**, 54:95-109 (1998).
 122. Hawley, G.G., "The condensed chemical dictionary", **Van Nostrand Reinhold**, USA (1977).
 123. Şanlı, O., Pulat, E., "Solvent- assisted graft copolymerization of acrylamide on PET films using benzoyl peroxide initiator", **J. Appl. Polym. Sci.**, 47:1-6 (1993).
 124. Ghosh, P., Dev, D., Samanta, A.K., "Graft copolymerization of AAm on cotton cellulose in a limited aqueous system following pretreatment technique", **J. Appl. Polym. Sci.**, 58:1727 (1995).
 125. Lim, Y., Kim, D., Lee, D.S., "Drug releasing characteristics of thermo- and pH- sensitive IPN based on poly(N-isopropylacrylamide)", **J. Appl. Polym. Sci.**, 64:2647 (1997).
 126. Hebeish, A., Shalaby, S., Bayazeed, A., "H₂O₂-induced graft polymerization of AA-Styrene mixtures on PET", **J. Appl. Polym. Sci.**, 27:197 (1982).
 127. Lam, P.K., George, M., Barrie, J., "Unsaturated PU bu bulk polymerization and their free radical grafting with AA", **Polym.**, 30:1332 (1989).
 128. Shin, H.S., Kim, S.Y., Lee, Y., "Indomethacin release behaviours from pH thermoresponsive PVA acid PAA IPN hydrogels for site-specific drug delivery", **J. Appl. Polym. Sci.**, 65:685 (1997).
 129. İnternet: Pantpas <http://www.bayer.com.tr/pharma/pantpas.html> (2005).

130. İnternet: Pulcet <http://www.nobel.com.tr/urun/ilac-sunum.asp?urn=85.html> (2005).
131. Goodwin, CS., Worsley, BW., "Microbiology of Helicobacter pylori", ***Gastroenterol Clin North Am.***, 22(1):5-19 (1993).
132. İnternet: Helicobacter Pylori <http://www.google.com/H.pylori/Bakirekelebek.html> (2005).
133. Karadağ, E., Saraydın, D., Güven, O., "Influence of some crosslinkers on the swelling of Acrylamide-Crotonic acid hydrogels", ***Tr. J. of Chemistry.***, 21:151-161 (1997).
134. Srimornsak, P., Thirawong, N., Puttipipatkachorn, S., "Morphology and buoyancy of oil-entrapped calcium pectinate gel beads", ***The aaps Journal.***, 6(3):24 (2004).
135. Desai, S., Bolton, S., "A floating controlled release drug delivery system: in-vitro - in-vivo evaluation", ***Pharm Res.***, 10:1321-1325 (1993).
136. Kwon, G., Naito, M., Yokoyama, M., Okano, T., Sakurai Y. and Kataoka, K., "Block copolymer micelles for drug delivery: loading and release of dextrorubicin", ***J. Controlled Release.***, 48:195-201 (1997).
137. Saraydın, D., Ünver-Saraydın, S., Karadağ, E., Koptagel, Emel., Güven, O., "In vivo biocompatibility of radiation crosslinked acrylamide copolymers", ***Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B.***, 217:281-292 (2004).
138. Warren, SJ., Kellaway, IW., "The synthesis and in vitro characterization of the mucoadhesion and swelling of poly(acrylic acid) hydrogels", ***Pharm Dev Technol.***, 3(2):199-208 (1998).
139. Karadağ E., Saraydın D., Çaldıran Y., Güven O., "Swelling studies of copolymeric Acrylamide/Crotonic acid hydrogels as carriers for agricultural uses", ***Polymers for Advanced Technologies.***, 11:59-68 (2000).
140. Saraydın, D., Karadağ, E., Güven, O., "Highly swollen hydrogels: Crosslinked acrylamide-crotonic acid copolymers", ***Tr.J.of Chemistry.***, 19:179-187 (1995).
141. Şen, M., Güven, O., ***European Polymer Journal.***, 38:751 (2002).
142. Otto, H.M., The Polarographic Method of Analysis, ***Chem. Education Publ.***, Pennsylvania, 194 (1951).

EKLER

EK-1 Britton-Robinson tamponlarının hazırlanması

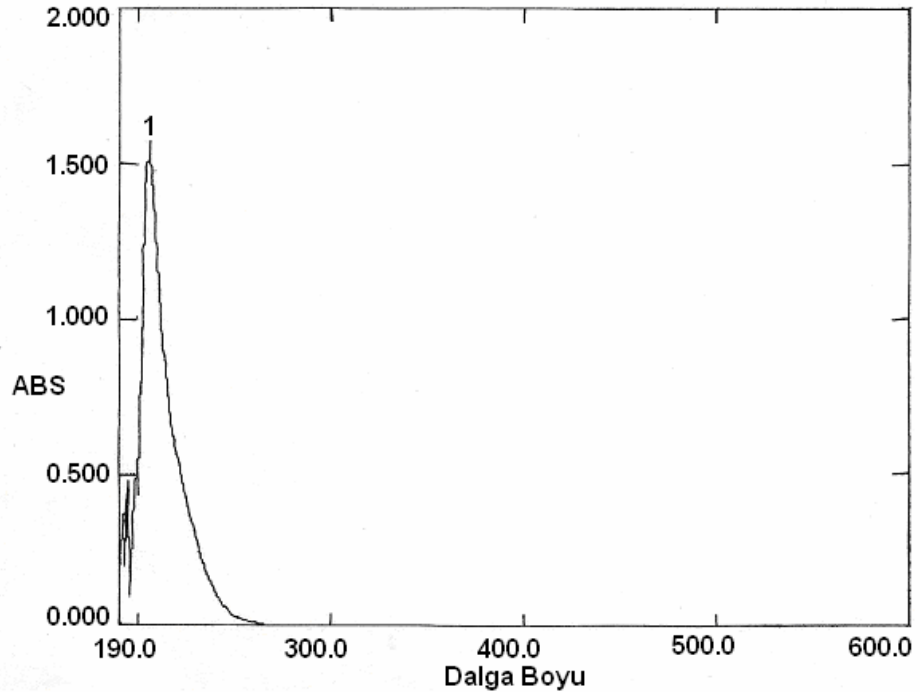
pH=2,0 BRT Çözeltisinin Hazırlanması

2,3 mL asetik asit, 2,7 mL %85' lik fosforik asit ve 2,5 g borik asit karıştırılıp saf su ile 1L' ye tamamlandı. Bu işlem ile pH yaklaşık 2,5 olan tampon çözelti hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltide pH=2,0 olabilmesi için ayarlama derişik HCl ile yapıldı (142).

pH=4,0; pH=6,0; pH=7,4; pH=8,0; pH=10,0 ve pH=12,0 BRT Çözeltilerinin Hazırlanması

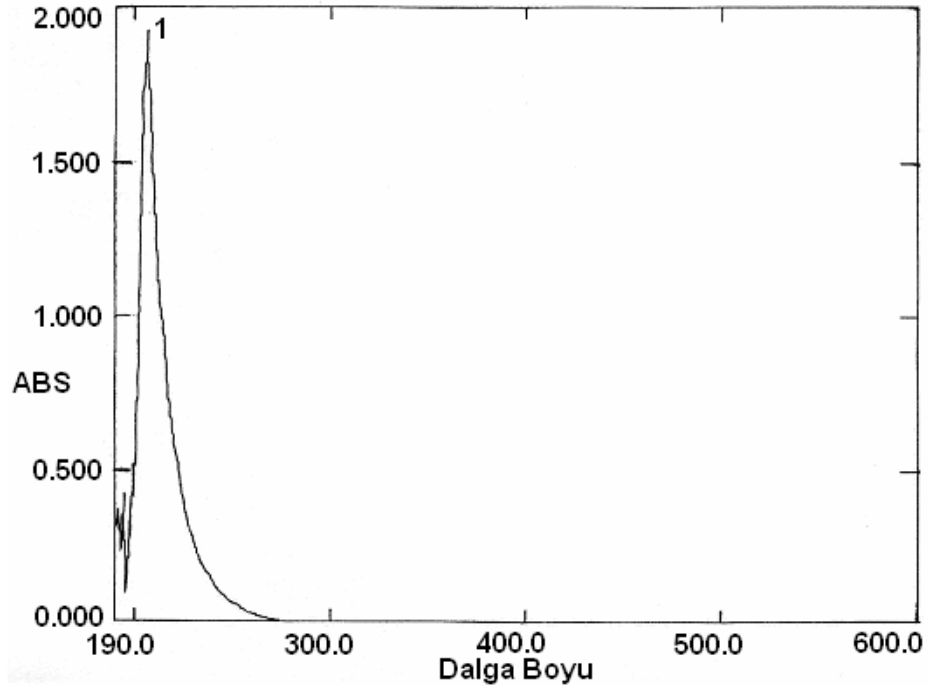
2,3 mL asetik asit, 2,7 mL %85' lik fosforik asit ve 2,5 g borik asit karıştırılıp saf su ile 1L ye tamamlandı ve yaklaşık pH sı 2,5 olan tampon çözelti hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltilerde pH=4,0; pH=6,0; pH=8,0; pH=10,0 ve pH=12,0 olabilmesi için ayarlama 2 M NaOH çözeltisiyle yapıldı (142).

EK-2 AAm monomerinin 190-600 nm arasındaki UV spektrumu



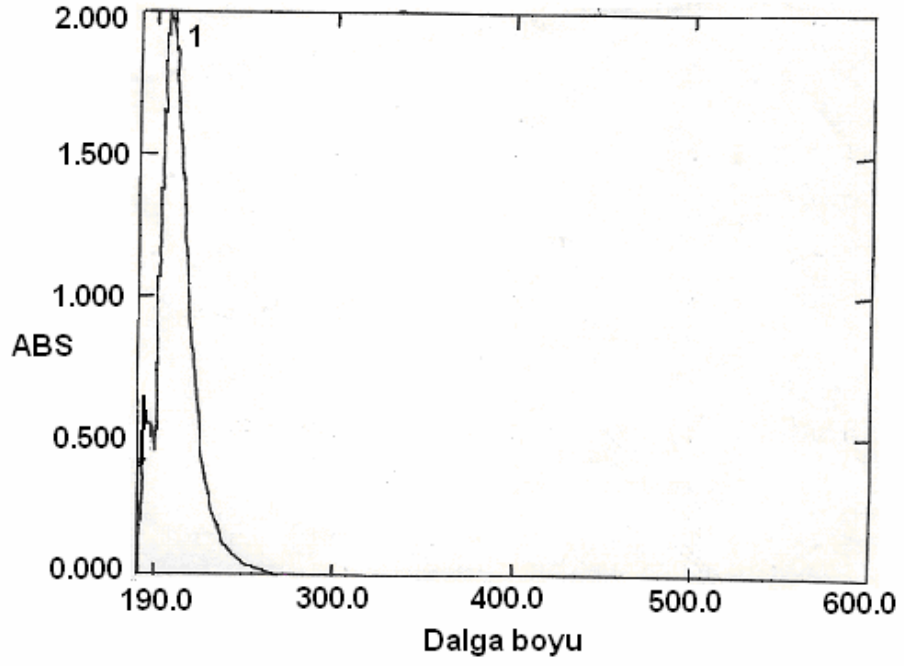
Şekil Ek-2.1. AAm monomeri için $\lambda=206,0$ nm

EK-3 AA monomerinin 190-600 nm arasındaki UV spektrumu



Şekil Ek-3.1. AA monomeri için $\lambda=206,0$ nm

EK-4 CA monomerinin 190-600 nm arasındaki UV spektrumu



Şekil Ek-4.1. CA monomeri için $\lambda=208,0$ nm

ÖZGEÇMİŞ

1979'da Ankara'da doğdu. İlk, orta, lise öğrenimini Ankara'da tamamladıktan sonra 2002'de Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünden mezun oldu. 2003 yılında Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisans çalışmalarına başladı.