

**KİTOSAN-POLİAKRİLİK ASİT-POLİSİTRAKONİK ASİT
İÇEREN YARI IPN TİPİ HİDROJELLERİN ŞİŞME ÖZELLİKLERİ VE
FLUKONAZOL SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ**

Dilek ASIL

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEMMUZ 2006
ANKARA**

Dilek ASIL tarafından hazırlanan KİTOSAN-POLİAKRİLİK ASİT POLİSİTRAKONİK ASİT İÇEREN YARI IPN TİPİ HİDROJELLERİN ŞİŞME ÖZELLİKLERİ VE FLUKONAZOL SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ adlı bu 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 : _____

Üye : _____

Üye : _____

Üye : _____

Üye : _____

Tarih :/...../.....

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

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Dilek ASIL

**KİTOSAN-POLİAKRİLİK ASİT-POLİSİTRAKONİK ASİT İÇEREN
YARI IPN TİPİ HİDROJELLERİN ŞİŞME ÖZELLİKLERİ VE FLUKONAZOL
SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)**

Dilek ASIL

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Temmuz 2006**

ÖZET

Sunulan bu çalışmada, farklı bileşimlerde akrilik asit (AA), sitrakonik asit (SA), ve kitosan (Cs), içeren yarı-IPN yapıdaki hidrojeller, amonyum persülfat/sodyum bisülfat ($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) kimyasal başlatıcı çifti ve etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) çapraz bağlayıcısı kullanılarak serbest radikal polimerleşmesi ile sentezlenmiştir. Üretilen hidrojellerin şişme davranışları değişen süreye, sıcaklığa ve pH a karşı incelenmiştir. Tüm hidrojellerin % şişme değerlerinin zamanla arttığı ve yaklaşık 24 saat sonra dengeye ulaştığı gözlenmiştir. AA nın jel yapıda yer almasının şişme yüzdelerini etkilediği gözlenmiştir. Yarı-IPN tipi örneklerinden P(Cs/AA) hidrojelinin diğer hidrojellere göre daha fazla şiştiği saptanmıştır. SA nın jel yapıda yer almasının şişme yüzdelerini etkilediği gözlenmiştir. 37°C ve pH=4,0 de en çok şişen hidrojelin P(Cs/AA) olduğu bulunmuştur. Çalışmanın ikinci kısmında yarı-IPN yapıdaki hidrojellerden en iyi sonuçları sağlayan P(Cs/AA/SA)-1, P(Cs/AA) ve P(AA/SA) hidrojellerine Flukonazol tutuklaması yapılmıştır. Flukonazol tutuklu hidrojellerden etken madde salımı UV spektrofotometresi ile takip edilmiştir. Tüm salım çalışmaları pH=4,0 ve 37°C de yürütülmüştür. Salım çalışmalarına bakıldığında Cs-P(AA-co-SA)-1 hidrojelinin diğer ilaç yüklü hidrojellere nazaran daha uzun

sürede etken maddeyi saldığı gözlenmiştir. Flukonazol salımına ait kinetik veriler Fick yasasından yararlanılarak bulunmuştur. Hesaplanan k , n parametreleri sırasıyla Cs-PAA için $k=1,40 \times 10^{-2}$, $n=0,52$; Cs-P(AA-co-SA)-1 için $k=1,13 \times 10^{-3}$, $n=1,16$ ve P(AA-co-SA) için $k=1,26 \times 10^{-3}$, $n=1,11$ dır.

Bilim Kodu :201.1.117

Anahtar Kelimeler :Hidrojel, yarı-IPN ,akrilik asit, sitrakonik asit, kitosan

Sayfa Adedi :94

Tez Yöneticisi :Prof. Dr. Mehlika PULAT

**INVESTIGATION OF SWELLING PROPERTIES
AND FLUCONAZOLE RELEASE BEHAVIOURS OF SEMI-IPN
TYPE HYDROGELS INCLUDING CHITOSAN-POLYACRYLIC ACID
AND POLYCITRACONIC ACID
(M. Sc. Thesis)**

Dilek ASIL

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE
July 2006**

ABSTRACT

In this study, semi-IPN hydrogels containing different compositions of acrylic acid (AA), Citraconic acid and Chitosan (Cs) were synthesized by free radical polymerization using ammonium persulphate / sodium methabisulphite $[(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 / \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5]$ as a radical initiator pair in the presence of ethyleneglycoldimethacrylate (EGDMA) as a crosslinker. Their swelling behavior was investigated as a function of time, pH and temperature. The percentage swelling (%S) of all hydrogels were increased with time but after 24 hours constant percentage swelling was observed. The presence of AA in gel matrix influences the swelling percentages. It is found that P(Cs/AA), which is an example of Semi-IPN's, shows higher swelling behaviour than the other hydrogels. The presence of SA in gel matrix influences the swelling percentages. P(Cs/AA) was determined as the most swollen hydrogel at pH=7,4 and 37° C. In the second part of the study, P(Cs/AA/SA)-1, P(Cs/AA) and P(AA/SA) hydrogels which are the semi-IPN's that gave the best results were entrapped to Fluconazole. UV spectrophotometer was used to follow the release of Fluconazole from the entrapped hydrogels. All of the release studies were carried out at pH=4 and 37°C. It has been seen

that P(Cs/AA/SA)-1 hydrogel released the Flucozanole faster than the other hydrogels, when the release times compared. The release of entrapped fluconazole kinetic data has found by make using from Fick law. Calculated k, n parameters are $k=1,40 \times 10^{-2}$, $n=0,52$ for Cs-PAA; $k=1,13 \times 10^{-3}$, $n=1,16$ for Cs-P(AA-co-SA)-1 and $k=1,26 \times 10^{-3}$, $n=1,11$ for P(AA-co-SA) respectively.

Science Code : 201.1.117
Key Words : Hydrogel, semi-IPN, acrylic acid ,citraconic acid, chitosan
Page Number : 94
Adviser : Prof. Dr. Mehlika PULAT

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, tezimin yönlendirilmesi ve yürütülmesi sırasında büyük emeği geçen ve yakın ilgisiyle beni sürekli destekleyen sayın hocam Prof. Dr. Mehlika PULAT'a, yüksek lisans eğitimim boyunca desteklerini hep hissettiğim sevgili arkadaşlarım Nilay KARAHAN'a, ve İrem ÖZGÜNDÜZ'e her türlü zorlukta yanımda olan, dostluğuna çok değer verdiğim sevgili arkadaşım Serkan YARANGÜMELİOĞLU'a, her türlü sıkıntılarımda ve sevinçlerimde hep yanımda olan, bana daima güvenen, desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen çok sevdiğim canım anneme ve sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hidrojeller	3
2.1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması.....	4
2.1.2. Hidrojellerin hazırlanış yöntemleri.....	9
2.1.3. Hidrojellerde suyun konumu	11
2.1.4. Hidrojellerin şişmesi.....	12
2.1.5 Hidrojellerin kullanım yerleri.....	14
2.2. Akıllı Polimerler.....	19
2.2.1 Sıcaklık duyarlı hidrojeller.....	20
2.2.2 pH-duyarlı hidrojeller.....	21
2.3.İlaç Salım Sistemleri	23
2.3.1.Kontrollü salım sistemlerinin sınıflandırılması	25
2.3.2. Difüzyon davranışları ve Fick yasaları	29

	Sayfa
2.3.3.Vajinal sistem	34
2.3.4.Vajinal ortamda salım yapan sistemler	35
2.4. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler	38
2.4.1. Akrilik asit.....	38
2.4.2. Sitrakonik asit	40
2.4.3. Kitosan.....	40
2.4.4. Flukonazol	43
3. DENEYSEL ÇALIŞMA	45
3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Cihazlar.....	45
3.2. Hidrojellerin Hazırlanması.....	46
3.3. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdelerinin Gravimetrik Olarak Tayini.....	46
3.4. Hidrojellerin Şişme Deneyleri.....	47
3.4.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişiminin incelenmesi.....	47
3.4.2. Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişiminin incelenmesi.....	48
3.4.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişiminin incelenmesi.....	48
3.5. Hidrojellerin SEM (Scanning Electron Microscope) İncelenmeleri.....	48
3.6. Flukonazol Salım Davranışları	49
3.6.1. Flukonazolün UV-spektrofotometrik analizi.....	49
3.6.2. Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1, P(AA-ko-SA) hidrojellerine flukonazol tutuklanması	50
3.6.3. Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1, P(AA-ko-SA) hidrojellerinde flukonazol salımının UV-spektrofotometresi ile tayini	51

	Sayfa
4. DENEYSEL BULGULAR VE YORUM	52
4.1. Hidrojel Oluşumu	52
4.2. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdeleri Sonuçları.....	54
4.3. Hidrojellerin Şişme Deneyleri Sonuçları.....	54
4.3.1. Hidrojellerin % şişme değerlerinin zamanla değişimi	55
4.3.2. Hidrojellerin % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi	57
4.3.3. Hidrojellerin % şişme değerlerinin pH ile değişimi	59
4.4. Hidrojellerin SEM Analizleri.....	60
4.5. Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1, P(AA-ko-SA) Hidrojellerinden Flukonazol Salım Davranışları	63
5.SONUÇLAR.....	68
KAYNAKLAR	70
EKLER	83
EK-1 pH = 2,0; 4,0; 6,0; 7,4; 8,0; 10,0; 12,0; BRITTON – ROBINSON tampon (BRT) çözeltilerinin hazırlanması	84
EK-2 Asetik asit/ amonyum asetat tampon çözeltisinin hazırlanması	85
EK-3 Hidrojellerin zamana karşı ortalama % şişme değerleri	86
EK-4 Hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişim sonuçları	88
EK-5 Hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin pH ile değişim sonuçları	89
EK-6 Flukonazolün zamanla salım verileri	90
EK-7 Cs-PAA Hidrojeline tutuklu flukonazolün zamana karşı salım kinetik değerleri	91
EK-8 Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojeline tutuklu flukonazolün zamana karşı salım kinetik değerleri	92
EK-9 P(AA-ko-SA) hidrojeline tutuklu flukonazolün zamana karşı salım kinetik değerleri	93

Sayfa

ÖZGEÇMİŞ.....	94
---------------	----

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. pH-Duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan monomerler	23
Çizelge 2.2. Difüzyon ile serbestleşme mekanizmasının analizi	32
Çizelge 2.3. AA nın kimyasal yapısı ve bazı özellikleri.....	39
Çizelge 2.4. SA nın kimyasal yapısı ve bazı özellikleri.....	40
Çizelge 2.5. Kitosanın özellikleri ve uygulamaları	42
Çizelge 3.1. Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan maddelerin miktarları	46
Çizelge 4.1. Hidrojellerin jelleşme ve 37 °C, pH=7,4 deki şişme yüzdeleri.....	54

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Hidrojelin şematik olarak gösterilişi	3
Şekil 2.2. Hidrojeller içindeki dört temel moleküler etkileşimin sistematik olarak gösterilmesi	4
Şekil 2.3. IPN tipi hidrojellerin türleri	7
Şekil 2.4. Tampon içeren şişme ortamındaki ince bir iyonik hidrojel diskin şişme kinetiğinin şematik gösterimi.....	8
Şekil 2.5. Şişmiş bir hidrojeldeki suyun bulunma çeşitleri	11
Şekil 2.6. Sulu ortamda farklı davranış gösteren polimer zincirleri arasındaki karışıklıkla oluşan gerçek olmayan çapraz bağlar	14
Şekil 2.7. pH-duyarlı anyonik ve katyonik hidrojellerin şişmesi	22
Şekil 2.8. Çeşitli ilaç salım biçimlerinin etken madde kan düzeyi-zaman eğrileri türleri	24
Şekil 2.9. Kontrollü salım sistemlerinin şematik görünümü	28
Şekil 2.10. Şişme kontrollü sistemden ilaç salım.....	30
Şekil 2.11.Fick ve Fick olmayan difüzyon	33
Şekil 2.12.Vajinal sistemlerin yerleştirildiği bölgelerin şeması.....	35
Şekil 2.13. Değişik tip vajinal halkaların kesitleri	36
Şekil 2.14. Kitinden kitosan elde edilmiş tepkimesi	41
Şekil 2.15. Flukonazolün kimyasal yapısı	43
Şekil 3.1.Flukonazolün 190-600 nm arasındaki UV spektrumu.....	49
Şekil 3.2.Flukonazolün kalibrasyon doğrusu	50
Şekil 4.1. AA ve SA ya ait kopolimerleşme tepkimesi	52
Şekil 4.2. Cs ile SA-AA kopolimerleri arasında varsayılan H-bağları	53

Şekil	Sayfa
Şekil 4.3. Hidrojellerin %şişme değerlerinin zamanla değişim grafiği.....	56
Şekil 4.4. Hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişim grafiği	57
Şekil 4.5.AA-Am hidrojellerinin sıcaklık artışı ile H-bağlarının kırılması	58
Şekil 4.6. Hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin pH ile değişim grafiği.....	60
Şekil 4.7. Flukonazolün Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1, P(AA-ko-SA) için %salım-zaman grafiği	64
Şekil 4.8. Cs-PAA hidrojelinin flukonazol salım kinetiği.....	65
Şekil 4.9. Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojellerinden flukonazol salım kinetiği	65
Şekil 4.10. P(AA-ko-SA) hidrojelinin flukonazol salım kinetiği	66

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. Flukonazol yüklü Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojelinin fotoğrafı.....	61
Resim 4.2. Hidrojellerin kuru ve ıslak yüzey fotoğrafları	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
m	Ekstrakte edilmiş jel kütlesi
m_0	Ekstrakte edilmemiş jel kütlesi
w	Şişmiş jel disk kütlesi
w_0	Şişmemiş jel disk kütlesi
M_t	t zamanında salınan etken madde miktarı
M_∞	∞ zamanda salınacak etken madde miktarı
k	Salım hız sabiti
n	Salım mekanizmasını belirleyen sabittir
Kısaltmalar	Açıklama
Cs	Kitosan
SA	Sitrakonik asit
AA	Akrilik asit
PVA	Poli(vinil alkol)
EGDMA	Etilenglikol dimetakrilat
BRT	Britton-Robinson tamponu
IPN	Interpenetrating network

1.GİRİŞ

Hidrojeller, çapraz bağlı ve içerisinde kendi hacminin % 20 sinden daha fazla su tutabilme özelliğine sahip suda çözünmeyen, üç boyutlu ağ yapıdaki homo veya kopolimerlerdir [1, 2]. Hidrojeller, kimyasal (kovalent veya iyonik) veya fiziksel çapraz bağların (kristalinite) varlığı nedeniyle suda çözünmezdirler. Hidrojeller genellikle hidrofilik polimer moleküllerinden oluşurlar. Kopolimerlerden oluşan hidrojellerin en azından bir bileşenlerinin hidrofilik özelliğe sahip olması gereklidir. Hidrojellerin üç boyutlu yapısı kimyasal bağlar yada iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir [3].

Hidrojeller, biyouyumluluklarının yanı sıra sahip oldukları su içeriği, doğal dokulara benzer kauçuğumsu yapıları ve düşük yüzey gerilimlerinden dolayı insan dokusuna benzer yapıda olmaları nedeniyle tıpta ve farmasötik alanda pek çok uygulama alanı bulmuşlardır [4- 6]. Kontak lens, biyosensörler için membran, yapay kalp, kas ve deri materyalleri, kontrollü ilaç salım sistemleri ve enzim immobilizasyonları için destek materyal olarak kullanımları bu uygulamalardan bazılarıdır [7- 9].

Çapraz bağlı iki ayrı sentetik veya doğal polimerin fiziksel olarak birleşerek iç içe geçmesiyle oluşan ağ yapılı polimerler (IPN, Interpenetrating Polymer Network) tipi hidrojeller olarak tanımlanırlar. Bu yapılardan en az biri diğerinin varlığında sentezlenir ve/veya çapraz bağlanır [10].

Yarı-IPN tipi hidrojellerde ise polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğeri doğrusal yapıdadır [11- 13]. Bu tür hidrojellerde misafir polimer zincirleri, ev sahibi ağ yapının içinde kovalent bağlı veya kovalent bağısız olarak yer alabilirler.

Hidrojeller dış çevreye bağlı olarak “şişme-büzüşme” davranışı gösterebilirler. Dış çevrede meydana gelen pH, sıcaklık, iyonik güç, çözücü bileşimi ve elektromanyetik radyasyon değişimlerine karşı şişme oranlarında büyük değişimler gösteren bu hidrojeller “uyarı-cevap hidrojelleri” olarak adlandırılırlar [14].

İlaçların sisteme verilmiş yolu olarak en dikkat çeken yöntem kontrollü salım sistemleridir. Kontrollü salım sistemlerinde etken maddenin tek bir uygulama ile uzun süre etkin düzeyde kalması sağlanır. Bu sistemlerde hidrojellerin şişme-büzüşme, mekanik, morfolojik, kimyasal vb. gibi pek çok özelliklerinden yararlanılmaktadır. Özellikle ortam pH sınır değişimlerine en azından belirli oranlarda cevap verebilen hidrojeller, çeşitli vücut bölgelerinde ilaç serbestleştirmek için önem arz etmektedir. Bu özellikler çok farklı polimerlerin bir araya gelerek hidrojel oluşturması sayesinde gerçekleşmektedir. İyonik hidrojellerin bu konuda özel bir yeri vardır. Kitosan (Cs) ve akrilik asit (AA) bu tür sistemlerde sıklıkla başvurulmuş ve biyouyumlu olduğu belirlenmiş olan polimerlerdir [15].

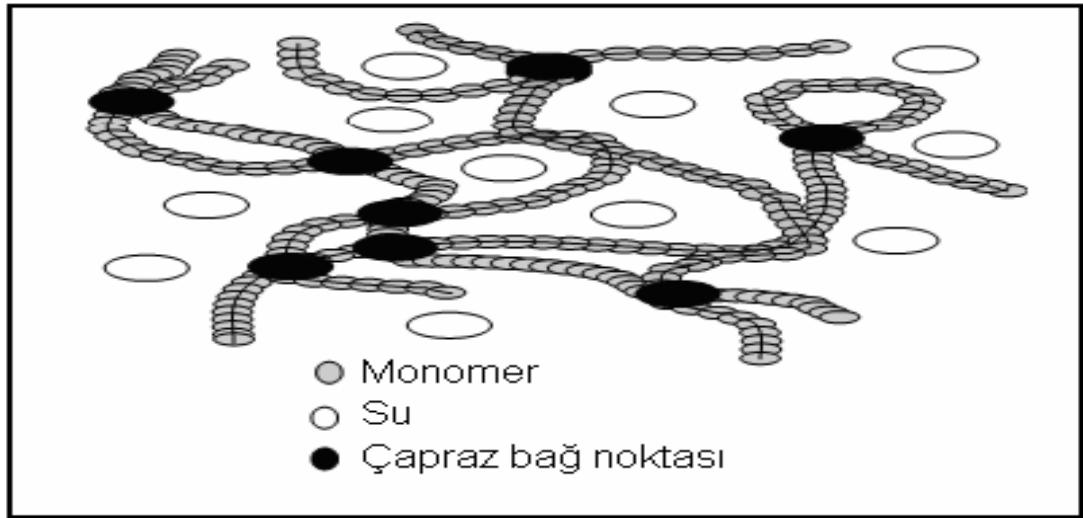
Sunulan çalışmada serbest radikal polimerleşmesi yoluyla değişik oranlarda Cs, AA ve sitrakonik asit (SA) içeren semi-IPN tipi hidrojellerin hazırlanması ve bu hidrojellerin şişme davranışlarının belirlenmesi amaçlandı. Kimyasal başlatıcı olarak amonyum persülfat (APS) / sodyummetabisülfat $[(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5]$ ve çapraz bağlayıcı olarak da etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) seçildi. Ayrıca şişme verilerinden yola çıkarak seçilecek uygun hidrojele tutuklanacak Flukonazol’un salım çalışmalarının yürütülmesi de hedeflendi. Flukonazol genellikle vajinal mantar hastalıkları için kullanılan bir etken madde olduğu için, salım çalışmaları pH=4,0 ortamına uygun tasarlandı. Salım davranışlarının Fick difüzyon parametrelerine göre yorumlanmasına karar verildi.

2. GENEL BİLGİLER

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

2.1. Hidrojeller

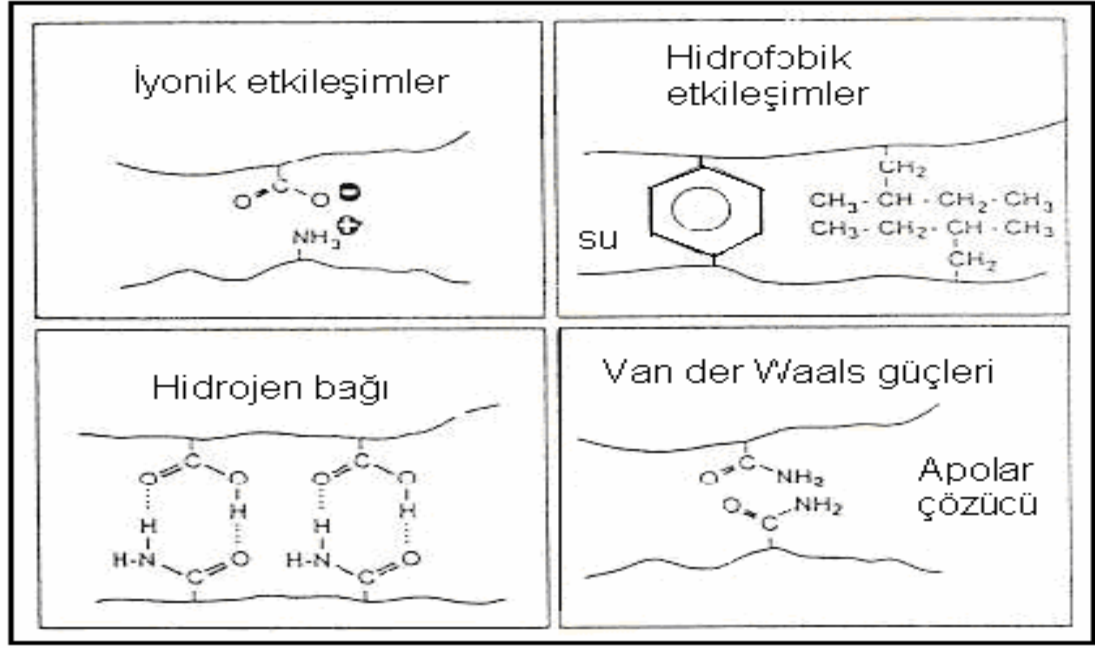
Hidrojeller, su içerisinde çözünmeden şişebilme özelliğine sahip, çapraz bağlı, üç boyutlu ağ yapılı polimerlerdir [16, 17]. Su içeriği kendi kütlesinin %100 ünden fazla olan hidrojellere de süper absorbant denilir [18, 19]. Su dışında çözücülerde en az % 20 ve daha fazla miktarlarda şişebilen jeller ise kserojel olarak adlandırılır [20- 21]. Hidrojellere ait genel bir şematik gösterim Şekil 2.1 de sunulmuştur.



Şekil 2.1. Hidrojelin şematik olarak gösterilişi

Hidrojellerin üç boyutlu yapısı kimyasal bağlar yada iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu etkileşimler Şekil 2.2 de sunulmuştur [3]. Hidrofobik etkileşimler, fiziksel çapraz bağ benzeri etkileşimler olduğundan jelin şişme davranışını doğrudan etkilemektedir.

Fiziksel çapraz bağlı jellerin dış çevre değişimine fazlaca duyarlı oldukları bilinmektedir [3, 22- 26].



Şekil 2.2. Hidrojeller içindeki dört temel moleküler etkileşimin sistematik olarak gösterilmesi

Hidrojeller, yapılarında çok fazla miktarda su bulundurmaları, yumuşak ve esnek yapıları gibi taşıdıkları birçok fiziksel özellikler açısından canlı dokularla karşılaştırıldıklarında büyük bir benzerlik göstermektedirler [4- 6].

2.1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması

Polimerik hidrojeller, hazırlama yöntemlerine, iyonik yüklerine, fiziksel yapılarına ve çapraz bağlanma durumlarına bağlı olarak sınıflandırılabilirler [3, 14, 27]. Bu sınıflandırma şematik olarak gösterilmiş ve önemli hidrojel türlerinden bazıları alt başlıklar halinde açıklanmıştır.

Hazırlama yöntemine göre

- ✂ Homopolimer hidrojel
- ✂ Kopolimer hidrojel
- ✂ Çoklu polimer hidrojel
- ✂ IPN (interpenetrating networks) hidrojel

İçerdikleri yan gruplara göre

- ✂ Nötral (iyonik olmayan) hidrojel
- ✂ İyonik hidrojel
 - Anyonik (negatif yüklü) hidrojel
 - Katyonik (pozitif yüklü) hidrojel
 - Poliamfolitik hidrojel

Fiziksel yapılarına göre

- ✂ Amorf hidrojel
- ✂ Yarı - kristalin hidrojel
- ✂ Hidrojen bağlı hidrojel
- ✂ Fiziksel hidrojel
- ✂ Kimyasal hidrojel

Kaynaklarına göre

- ✂ Doğal hidrojel
- ✂ Sentetik hidrojel

Su içeriklerine göre

- ✂ Düşük şişme dereceli (20-50 %)
- ✂ Orta şişme dereceli (50-90 %)
- ✂ Yüksek şişme dereceli (90-99,5 %)
- ✂ Süper-absorbant (>99,5 %)

Kimyasal kararlılıklarına göre

- ✂ Biobozunur
- ✂ Biobozunmayan

Homopolimer hidrojel

Tek tür hidrofilik monomerden oluşturulan hidrojelldir. Poli(2-hidroksi etil metakrilat) (PHEMA), poli(gliseril metakrilat), poli(3-hidroksi propil metakrilat) içeren poli(hidroksi alkil metakrilat)'lar bu tür hidrojelldere verilebilecek örneklerdendir [27]. Yumuşak kontak lens yapımı ve kontrollü ilaç salım aparatları gibi önemli uygulama alanları vardır [28].

Kopolimer hidrojel

İki komonomerin çapraz bağlanması ile hazırlanırlar; ancak monomerlerden en az bir tanesi hidrofilik yapıda olmalıdır. Kopolimerik hidrojelldere çapraz bağlanma kovalent yada iyonik olarak gerçekleşebilir [11]. En çok araştırılan kopolimerik hidrojelldere poli(HEMA-ko-AA) ve poli(2-hidroksi etil metakrilat-ko-metilmetakrilat) [poli(HEMA-ko-MMA)] örnek olarak verilebilir [29, 30].

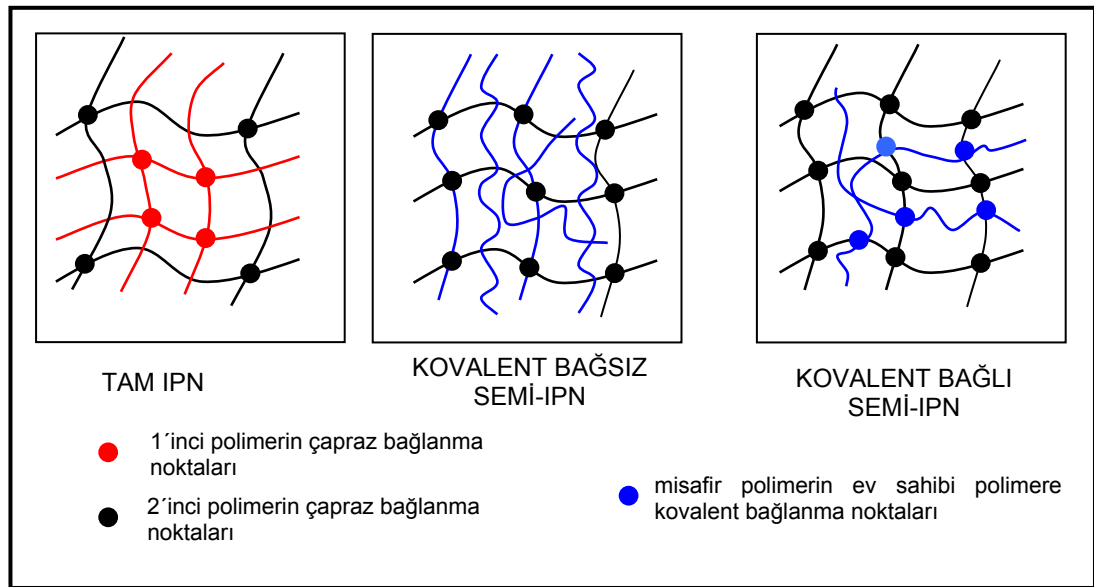
Çoklu polimer hidrojel

Üç veya daha fazla monomerden oluşan yapılardır [31]. Bu tür hidrojelldere, hem pH ya hem de sıcaklığa duyarlı olan poli(N-izo-propilakrilamit-ko-AA-ko-HEMA) [poli(NIPA-ko-AA-ko-HEMA)] ve poli(sodyum akrilat-ko-NIPA-ko-AAm) hidrojellderi örnek olarak verilebilir [32- 33].

IPN veya iç içe geçmiş polimerik ağ yapılı hidrojel

Çapraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesi ile oluşur. Bu yapılardan en az biri diğerinin varlığında sentezlenir ve/veya çapraz bağlanır [10]. Örneğin polioksietilen ve PAA den hazırlanan IPN yapılar mevcuttur. Öncelikle çapraz bağlı polioksietilen hazırlanır, daha sonra bu örgü AA, başlatıcı ve çapraz-bağlayıcı içeren karışımda şişirilirken polimerizasyonda gerçekleşir [31]. IPN'yi oluşturan iki polimerik örgünün birbiriyle uyumlu olması IPN oluşumunu artırır, faz ayrımını engeller.

Ayrıca IPN yi oluşturan polimerler arasında kimyasal bağ bulunmadığından her iki bileşen de kendi özelliklerini korur ve aranan şartlara sahip bir yapı oluşumunu sağlayabilir [11, 27]. IPN yapısında hidrofobik ikinci bir polimerin kullanımı hidrojinin mekanik dayanıklılığını artırır [11]. Yarı-IPN tipi hidrojelde polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğeri içermez [11, 13]. Bu tür hidrojelde misafir polimer zincirleri, ev sahibi ağ yapının içinde kovalent bağlı veya kovalent bağısız olarak yer alabilirler. Kitosan ve türevleri gibi polisakkaritler, PVA, poli(etilen oksit) (PEO), poli(metakrilik asit) (PMAA), PNIPA gibi polimerlerden IPN ve yarı-IPN hidrojelde elde edilebilir [34]. Şematik bir gösterim Şekil 2.3 de sunulmuştur.



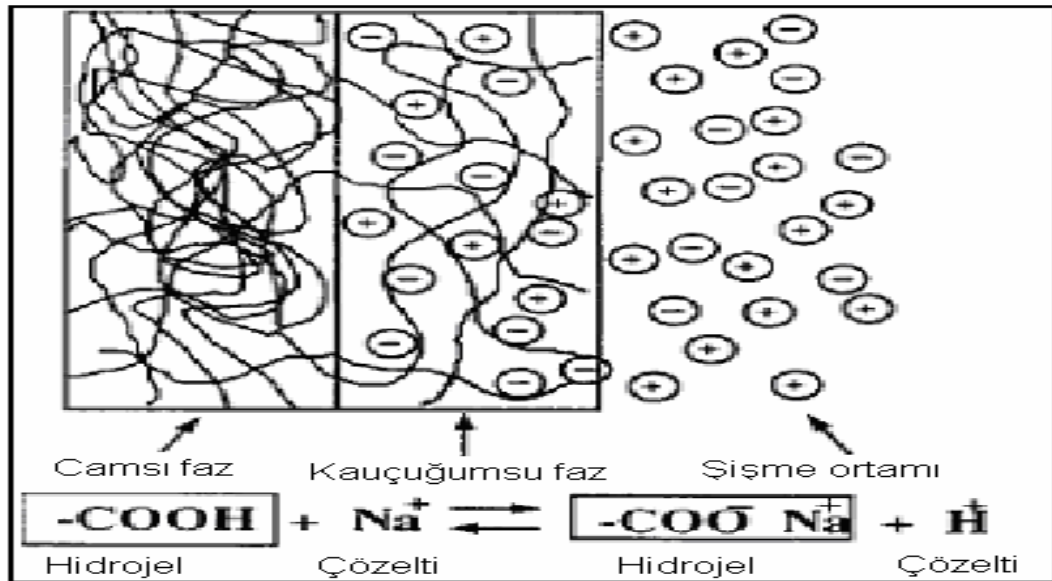
Şekil 2.3. IPN tipi hidrojellerin türleri

İyonik olmayan hidrojeller

Yapılarında yüklü gruplar bulundurmayan homopolimerik veya kopolimerik nötr hidrojellerdir. Çözücünün ozmotik basıncı yan zincirin gerilme enerjisi ile dengelendiği zaman denge değerine kadar şişerler. Bu hidrojellerin şişme ve büzüşme durumları genellikle çevre sıcaklığındaki değişimin bir sonucu olarak meydana gelir [27,35].

İyonik hidrojeller

Polielektrolitler olarak da bilinen iyonik hidrojeller, iyonik yüklü monomerlerden hazırlanırlar. Bu hidrojeller monomer yüklerinin pozitif yada negatif olmasına göre katyonik ve anyonik hidrojeller olarak adlandırılırlar. Ayrıca pozitif ve negatif yüklerin her ikisinin de bir arada bulunduğu poliamfolitik hidrojeller mevcuttur [36, 39]. İyonik hidrojellerin ana zincirinde yüklü grupların bulunması uyarılara duyarlılıklarını artırır [40]. Bu iyonik ağ yapılar hem asidik hem de bazik gruplar içerirler. Uygun pH ve iyonik şiddetteki sulu ortamda bu gruplar iyonize olur ve jelde sabit yükler oluşur. Bu yüklerin elektrostatik itme kuvvetlerinin sonucunda ağ yapı içerisine daha çok çözücü girebilir ve şişme dereceleri artar. Bu durum Şekil 2.4 de gösterilmiştir [41].



Şekil 2.4. Tampon içeren şişme ortamındaki ince bir iyonik hidrojel diskin şişme kinetiğinin şematik gösterimi

Anyonik hidrojeller

Anyonik hidrojeller, genellikle negatif yüklü asidik veya anyonik monomerlerin homopolimerlerinden yada bir anyonik monomerle bir nötr monomerin

kopolimerinden oluşur. Bunlar dış ortam pH sına bağlı olarak denge şişme davranışlarında ani değişimler gösterirler [40, 41].

Ortam pH sı iyonlaşacak grubun pK_a değerinin üzerinde olduğu zaman, polimer üstündeki yüklü grupların sayısı artar ve buna bağlı olarak zincirler arasındaki elektrostatik itme kuvvetleri güçlenir. Bu da ağ yapının hidrofilik özelliğini arttırarak yüksek şişme değerlerine ulaşılmasını sağlar [14]. Anyonik hidrojellerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan monomerlere AA, krotonik asit, itakonik asit örnek olarak verilebilir [27].

Katyonik hidrojeller

Katyonik hidrojeller, pozitif yüklü bazik veya katyonik monomerlerin homopolimerlerinden yada bir katyonik monomerle bir nötr monomerin kopolimerinden oluşurlar. Katyonik hidrojellerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan monomerlerden bazıları aminoetil metakrilat ve türevleri, 4-vinil piridindir [27]. Bu hidrojellerde ortamın pH sı iyonlaşacak grubun pK_b değerinin altında olduğu zaman iyonlaşırlar ve zincirler arasındaki elektrostatik itme kuvveti artar. Bu da ağ yapının artan hidrofilik özelliğe sahip olmasına ve yüksek şişme değerlerine neden olur [14].

2.1.2. Hidrojellerin hazırlanış yöntemleri

Hidrojellerin hazırlanması kimyasal başlatıcılı serbest radikal polimerleşmesi ile veya yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerleşmesi ile gerçekleştirilir [42].

Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanması

Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanması, doğrusal veya dallanmış homopolimer yada kopolimerin az miktarda çapraz bağlayıcı kullanılarak doğrudan çapraz bağlanması ile gerçekleştirilir [12]. Bu tepkime çözelti içinde

(genellikle biomedikal uygulamalar için sulu çözelti) süspansiyon polimerizasyonu ile yürütülür. Çapraz bağlayıcı olarak, hidroksil grubu ile birlikte iki yada daha fazla fonksiyonel grup içeren maddeler kullanılır. En çok kullanılan çapraz bağlayıcılara gluteraldehit, formaldehit ve asetaldehit gibi aldehitler, maleik asit, okzalik asit, dimetilüre, poliakrolein, diizosiyanatlar, divinilsülfat, (EGDMA), etilenbisakrilamid, seryum içeren redoks sistemler, 1,3-butandiol diakrilat, N,N-metilen bisakrilamid örnek olarak verilebilir.

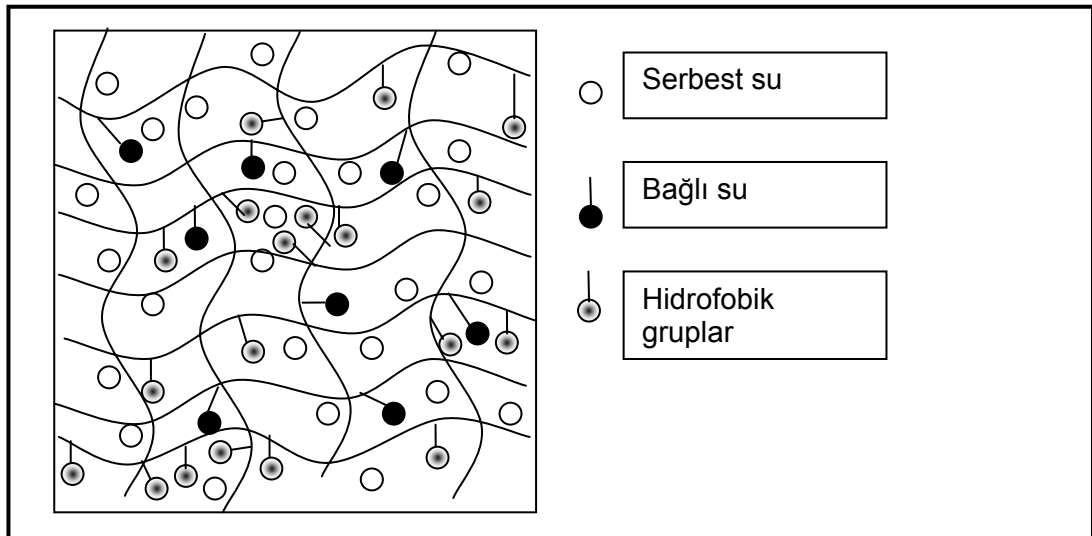
Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanmasında başlatıcı olarak anyonik ve radikalik başlatıcıların her ikisi de kullanılabilir. En yaygın kullanılan başlatıcılar, azobisisobutironitril (AIBN) ile benzoil yada kumil peroksit gibi peroksitlerdir [3]. Kimyasal yolla hidrojel hazırlanması dört basamakta oluşur: başlama, zincir büyümesi ve çapraz bağlanma, birleşme veya bölünme ile sonlanma. İlk önce çapraz bağlayıcılar varlığında birbirine kimyasal olarak bağlanan monomerler polimerleri oluşturur ve daha sonra monomerlerin bazılarının çapraz bağlayıcı ile yer değiştirip polimer zincirlerinin birbirine bağlanmasıyla da hidrojel oluşur [43].

Yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerleşmesi ile hidrojel hazırlanması

Yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerleşmesinde, uyarılma α , β ve γ ışınları, elektronlar, protonlar ve nötronlar gibi hızlandırılmış taneciklerin etkisi ile yapılır ve özellikleri itibari ile fotokimyasal polimerleşmeye benzer. Bu yöntemin üstünlükleri, polimerleşmenin katı, sıvı, gaz fazlarından istenen fazda yapılabilmesi ve başka yöntemlerle polimerleştirilmesi zor olan monomerlerin kolayca polimerleştirilebilmesidir [43]. İyonlaştırıcı radyasyon, elektron yayınlı ışınım ile γ yayınımları gibi suda ve havada basit molekülleri iyonlaştıracak kadar yeterli enerji taşıyan elektromagnetik ışınlardır [24].

2.1.3. Hidrojellerde suyun konumu

Bir jelin hidrojel olabilmesi için yapısında $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-COOR$, vb. gibi polar ve su sever fonksiyonel grupları içermesi gerekir [41, 44]. Bu gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağlarını oluştururlar. Bağlı durumuna geçen su ile çevrilen, hidrofilik gruplardan jelin hacmi ve kütlesi artar ve jel şişmeye başlar. Bir jeldeki su sever grupların fazlalığı şişmeyi daha da artırır [43]. Şişmiş bir hidrojelde Şekil 2.5 de gösterildiği gibi üç tür su bulunmaktadır [45].



Şekil 2.5. Şişmiş bir hidrojeldeki suyun bulunma çeşitleri

- ✕ 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 yada kütle suyu: Polimerin gözeneklerini dolduran bu su normal su gibi davranır ve polimerle etkileşmez.

Bir şişmiş hidrojin yüzeyi çok farklı davranış gösterir. Bu yüzey bölgesi; yüksek zincir hareketliliği, değişim gradienti, heterojen zincir uzunlukları,

dipolar özellik ve değişik su yapısı ile karakterize edilir. Bu özellikler hidrojel yüzeylerinin analizini ve karakterizasyonunu zorlaştırır.

Bir hidrojel yüzeyinde yürüyebilecek karmaşık olaylar hakkında şunlar söylenebilir:

- ✕ Suyun konumu ve sistemdeki kimyasal bileşenlerin etkileri gibi çevresel etkilere karşı yanıt veren polimer zincirleri hareketlenir.
- ✕ İyonlar, küçük mol kütleli organik bileşikler ve proteinler, jel içindeki çözeltide bir derişim gradienti oluştururlar.
- ✕ Serbest su, polimer zincirine, polimer moleküllerine bağlanır ve buz benzeri bir yapı oluşturur. Suyun yapısı sistemdeki polimer zincirleri yada diğer moleküllerin etkisiyle değişebilir [20, 46, 47].

2.1.4. Hidrojellerin şişmesi

Şişme, polimer yapısındaki belirli bir hacmin ani değişimidir. Şişme, gözenekli absorbanlar tarafından sıvı veya buharların tutulmasında olduğu gibi, yalnızca küçük çözücü moleküllerinin polimerin gözenek ve boşluklarına dolarak polimer fazına girmesi olayı değildir.

Şişme küçük moleküllü bir sıvının polimer yapısında bir değişim ile birlikte bir polimer tarafından soğurulması prosesidir. Çözücü molekülleri yapısal boşluklara girerken polimerin süper moleküler yapılarının arasını zorla açar. Buna yapılar arası şişme denir. Eğer çözücü molekülleri yapıların içine girerse, makromoleküller zorla açılır. Buna da yapı içi şişme denir. Çözücü içeriği artarken, polimer yapısı yavaş yavaş birbirinden ayrılır ve çözeltide içinde çözücü bulunan oynak bir polimerik ağ yapı meydana gelir [43].

Şişme, polimer moleküllerinin çok büyük olmasından dolayı tek yönlü karışmadır. Küçük moleküllü bir sıvının polimerdeki bir çözeltisi olan şişmiş polimer, saf haldeki küçük moleküllü sıvı tabakası ile belli bir süre için birlikte bulunur. Biraz sonra, polimer zincirleri yeterli bir miktarda birbirlerinden

uzaklaştıkları zaman, çözücü molekülleri polimer içine yavaş yavaş difüzlenmeye başlarlar. Burada daha derişik bir çözelti tabakası ile daha seyreltik bir çözelti tabakası bir arada bulunur. Bir süre daha geçtikten sonra, bu iki tabakanın derişimleri birbirine eşit olur ve tek fazlı homojen bir sisteme ortaya çıkar.

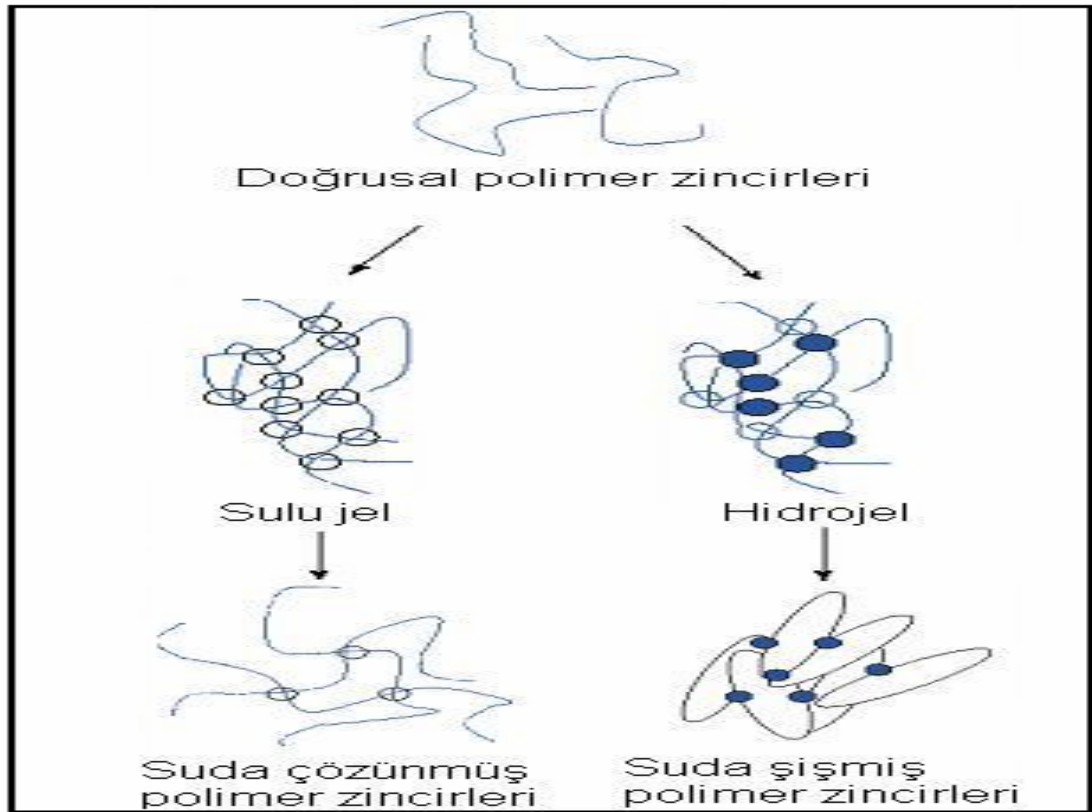
Şişme sınırlı veya sınırsız olabilir. Sınırsız şişme kendiliğinden çözeltiye dönüşen şişmedir. Böyle bir olaya çözünme denir. Bir polimerin çözünmesinde gözlenen temel özellik, polimer ve çözücü moleküllerinin büyüklük bakımından birbirlerinden binlerce kez farklı olmaları ve bu nedenle farklı hareketliliğe sahip olmalarıdır. Küçük molekülü bir sıvının hareketliliği çok yüksek, makromoleküllerin hareketliliği ise tersine çok düşüktür. Bu yüzden büyük moleküller bir çözücü fazına geçmekte zorlanırlar ve bir polimer çözünmeden önce içine çok miktarda sıvı alarak şişer.

Sınırlı şişme küçük molekülü sıvılar ile polimerlerin etkileşmesidir. Sıvıların polimer tarafından tutulma aşaması sınırlandığı zaman, polimerin kendiliğinden çözünmesi mümkün olmaz yani polimer zincirleri tam olarak ayrılamazlar. Sonuçta birisi küçük molekülü sıvının polimerdeki çözeltisi ve diğeri saf haldeki küçük molekülü sıvı olmak üzere iki faz bir arada bulunur. Bu fazlar açıkça gözle görülebilir bir ara yüzey ile ayrılmıştır ve dengededir.

Eğer polimer kimyasal bağlardan meydana gelen bir ağ yapıya sahipse, polimerin ısısal bozunma sıcaklığının altındaki herhangi bir sıcaklıkta zincirler birbirinden ayrılamaz. Bu nedenle, çapraz bağlı polimerler doğal olarak çözünmez ama jel oluşturarak şişebilirler. Bir polimerin şişmesi ve çözünmezsi arasındaki fark aşağıdaki Şekil 2.6 da gösterilmiştir.

Şişme, polimerik ağ yapılarının karakteristik bir özelliğidir. Çapraz bağlanma miktarına bağlı olarak polimerik ağlar çözünmeden çok yüksek miktarda sıvı absorplayabilirler [47].

Bir polimerik jelin şişme yeteneğini içerdiği fonksiyonel grupların birbiriyle ve çözücüyle etkileşimi belirlemektedir. Zincirler arası itme ve çekme, kovalent olmayan elektrostatik, hidrofobik, Van der Waals ve hidrojen bağından etkilenmektedir. Hidrofobik etkileşimler bu tür fiziksel çapraz bağ benzeri etkileşimlerdir ve bu da jelin şişme davranışını etkilemektedir [25, 45, 48].



Şekil 2.6. Sulu ortamda farklı davranış gösteren polimer zincirlerinin jel ve hidrojel oluşturması ● kovalent çapraz bağlar ○ polimer zincirleri arasındaki karışıklıkla oluşan gerçek olmayan çapraz bağlar .

2.1.5.Hidrojellerin kullanım yerleri

Hidrojeller; iyonik şiddet, elektromagnetik ışıma, pH ve sıcaklık gibi dış çevre koşullarındaki değişimlere hacimlerini yüzlerce kat artıp azaltarak kontrollü bir şekilde cevap verebilmeleri sayesinde biyomedikal, farmasötik, teknoloji ve tarımsal alanda geniş kullanım alanları bulmuştur [4, 14, 28].

Hidrojeller, endüstriyel açıdan son derece önemli olan seyreltik sulu çözeltilerden büyük moleküllerin ayrılmasında da kullanılmaktadırlar. Minnesota Üniversitesinden Edward Cussler Jr. ve arkadaşları, şişmiş bir jelin suyu emerken, su içersinde çözünmüş maddeleri dışarıda tuttuğunu göstermişlerdir. Ayrıca hidrojeller, jel elektroforezi ve jel kromatografisi gibi moleküler ayırma işlemlerinde “moleküler elek” görevini üstlenirler [49].

Robotlarla çalışılan bilim dalında uyarı-cevap hidrojelleri, yük kaldırma fonksiyonunu yerine getirmek amacıyla kullanılmaktadır. Uyarı-cevap hidrojelleri çeşitli sinyallere cevap olarak büzüşür veya şişerken bir kuvvet üretir. Böylece bu hidrojeller, robotu harekete geçirici veya sensör olarak robot teknolojisinde kullanım alanı bulur [50]. Hidrojellerin, iskelet kaslarıyla kıyaslanabilir bir güç ürettiklerini gözlenmiştir [31].

Son yıllarda hidrojellerin, güç üretiminde kullanılması fikri üzerinde de ısrarla durmaktadırlar. Hidrojellerin bulunduğu asidik ortamın pH'ı değiştirilerek genleşme veya büzüşme olayı sağlanmış ve böylelikle ilk “kemo mekanik sistem” geliştirilmiştir ve bu sistemlerle, kimyasal enerjinin doğrudan mekanik işe çevrimi (kemo mekanik sistem) mümkün olmuştur. Bu tür sistemler güç elde etmek için kullanılan konvansiyonel cihazların kullanımının sınırlı veya zor olduğu yerlerde örneğin denizaltında, uzayda veya insan vücudunda kullanılabilmektedir [49]. “Smart jel” adıyla 1996 yılında piyasaya sürülen ticari jel, oda sıcaklığında yumuşak ve esnek olup, vücut ısısına maruz bırakıldığında katılaştıran bir yapıdır. Bu jel, ayakkabıların (özellikle patenlerin) içine yerleştirilerek, ayağa gerekli desteği ve konforu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır [51].

Hidrojeller yüksek oranda su tutucu olmaları ile peçete, çocuk bezi gibi temizlik ürünlerinin yapımında [24], gübrelerin ve tarım ilaçlarının denetimli salımlarında [9, 16], endüstride yağ ve petrol içerikli sulu atıklardan saflaştırma ve suyun uzaklaştırılması işlemlerinde [52] ve hastane atıklarından suda çözülebilen ya da hidrojele uyumlu olarak soğurulabileceği

bazı fizyolojik (kan ve üre vb.) sıvıların soğurulmasında da kullanılırlar [53, 54].

AAm/MA hidrojelleri de sulu çözeltilerden bazı ağır metal iyonlarının adsorpsiyonunda kullanılmaktadır [55]. Ayrıca bu hidrojeller ve AAm/itakonik asit hidrojelleri sulu çözeltideki bazı bazik boyaların adsorpsiyonunda ve tekstil endüstrisinin önemli çevresel problemlerinden biri olan çözme işleminde de kullanılırlar [3, 56]. Hidrojellerin biyomalzeme olarak kullanımlarındaki avantajları aşağıdaki gibi verilebilir [31].

✂ Hidrojeller suda çözünen maddeler için geçirgen olduklarından atık monomerler, başlatıcılar, katalizörler, stabilizatörler ve diğer safsızlıklar yapıdan kolaylıkla ayrılabilir.

✂ Hidrojeller, vücut sıvılarına karşı az yada çok geçirgen olduklarından, besin, oksijen gibi yararlı maddelerin geçişine engel oluşturmazlar.

✂ Hidrojeller yumuşaktır. Hidrojel implant etrafında oluşan doku, kapsül (tabaka) ince ve dayanıklıdır, kalınlaşma eğilimi yoktur. Hidrojellerin çevredeki dokularla sürtünmesi azdır. Bu, özellikle fazla miktarda su içeren hidrojeller için geçerlidir. Hidrojeller şişerek sadece hacimlerini artırmazlar, ayrıca absorpladıkları su, plastikleştirici gibi davrandığından daha yumuşak olurlar. Bu özellikten, hidrojellerin proses edilmesi sürecinde veya implant yerleştirilmesinde yararlanılabilir.

✂ Hidrojeller, mukoza zarı ve dokulara düşük yapışma gösterirler.

✂ Kuru hidrojeller, bazı yollarla, belli miktarda su absorplayabilirler. Bu özellik, aşırı miktardaki vücut sıvılarının atılmasında kullanılmaktadır.

✂ Şişmiş hidrojellerdeki suyun bir kısmı, polimer yapıda belli büyüklükteki moleküller (özellikle ilaçlar) için difüzyon yolları sağlar. Aynı zamanda polimerik yapı, sahip olduğu örgü nedeniyle büyük moleküller, hücreler ve bakteriler için bariyer gibi davranmaktadır.

Hidrojellerin biyomalzeme olarak ilk uygulaması kontak lensler olmuştur. Mekanik kararlılığının iyi oluşu, yüksek oksijen geçirgenliği ve uygun refraktif

indise sahip oluşları, kontak lenslerde kullanımlarının temel nedenidir. PHEMA ve kopolimerleri yumuşak kontak lens yapımında kullanılmaktadır. [57]. Suda şişmiş HEMA-etilenglikolmetakrilat kopolimeri de yumuşak kontak lens olarak kullanılmaktadır [49]. Tedavi amaçlı göz damlaları da hidrojellerin bir başka kullanım alanıdır. Göz damlaları gözyaşı tarafından seyreltilerek kısa sürede akar. Bu alanda kullanılan hidrojel göze sıvı ürün olarak düşmesine rağmen, gözdeki sıcaklığa maruz kaldığında daha özlü (viskoz) bir hale gelir. Kaymaya karşı duyarlılığından dolayı da göz her kırılışında sıvı hale gelir ve jelin bütün göze eşit miktarda yayılmasını sağlar. Bu yöntem benzer şekilde burun spreyleri için de kullanılabilir. Özellikle insülin gibi ilaçların bu tür bir sistemden burun yoluyla salımı konusunda çalışmalar yapılmakta ve böylece enjeksiyon yönteminin yerini alabileceği düşünülmektedir [51].

Hidrojellerin, dikiş işlemleri için kaplama uygulamaları, elektrot, elektroforez hücre ve yapay organ yapımı, kornea, doğuştan gelen kemik hastalıklarının tedavisi gibi uygulama alanları vardır. Ayrıca homojen materyal olarak; kulak zarı tıkaçı, sentetik kıkırdak, safra ve yemek borusu yapımı gibi biyotıp alanlarında, biyomühendislik, eczacılık, veterinerlik, gıda endüstrisi ve denetimli salım teknolojisinde kullanılırlar [9, 16, 58, 59]. Hidrojellerin sensör olarak kullanımına dayalı çeşitli çalışmalar da vardır. Sheppard ve arkadaşları biyoaktif tabakası duyarlı bir hidrojel olan ve iletkenlik ölçümüne dayalı olarak çalışan bir biyosensör geliştirmiştir [57]. Sensör olarak kullanıma bir başka örnek ise Sun-Tek firması tarafından geliştirilen “ışığa duyarlı pencereler” dir. Bu hidrojeller sıcaklık yükselince opaklaşma göstermektedir.

Günümüzde biyoteknolojik alanda üzerinde en çok durulan konulardan biri hidrojellerin enzim ve hücre immobilizasyonunda taşıyıcı olarak kullanımına yönelik çalışmalardır [9]. Fiziksel enzim tutuklama yöntemi için kullanılan çapraz bağlı PAAm bunlar için iyi bir örnektir. Normal yada kimyasal olarak modifiye edilmiş kalsiyum aljinat hidrojel de bu tür materyallere bir diğer

örneği oluşturmaktadır. Hidrojellerin kontrollü ilaç salımı için taşıyıcı olarak kullanıldığı çeşitli uygulamalarda geliştirilmiştir [60]. Bu tür sistemlerde hidrojin, uyarıcı büyüklüğü ile orantılı şişme-büzüşme cevabı, salım sisteminden ilaç çıkış hızının ayarlanması amacıyla kullanılmaktadır. Kontrollü ilaç salım alanındaki en güç ama en ilginç problem kendi kendine ayarlanan (öz ayarlı) insülin salım sistemleridir. Kendi kendine ayarlanan insülin salım sistemleri, glukoz algılama kabiliyeti ve otomatik kesme mekanizması gerektirirler [16]. Bunun için en iyi örnek, Horbett tarafından şeker hastaları için geliştirilen insülin salım sistemleridir. Bu sistem insülin rezervuarını çevreleyen ve bir uyarı-cevap hidrojelinden yapılmış membrandan oluşmaktadır.

Araştırmacılar, ilaçları veya diğer biyomolekülleri elektriksel alandaki değişime bağlı olarak salacak hidrojelleri de geliştirmişlerdir. Örneğin zayıf çapraz bağlı polielektrolit hidrojellerden oluşan sisteme elektrik akımı verildiğinde insülinin dışarı difüzlenmesine izin vermekte, fakat akım kesildiğinde akışı derhal durdurmaktadır. Bu hidrojel vücuda implante edilebilen ve hareketli kısmı olmayan insülin pompasının temelini oluşturmaktadır [49].

Bir başka kullanım alanı ise yanık tedavisidir. Hidrojeller, esnek olmaları, dayanıklılıkları, antijenik olmamaları, su buharı ve metabolitleri geçirebilmelerinden dolayı bu sahada kullanın alanı bulmuşlardır. O₂ ve su bazlı ilaç geçişine izin veren poliüretan membran destekli hidrojeller yapışkan olmayan yanık sargıları olarak kullanılmaktadırlar. Yanık tedavisinde kullanılan bir başka hidrojel sargı ise, şeffaf olup yaradan rahatlıkla temizlenebilen, yaraya yapışmayan alginat sargılardır [61].

Metilselüloz hidrojelleri, cilt testlerinde alerjen salımı için kullanılırlar. Test alerjenleri hidrojel içine salınır böylece cildin tahriş olma olasılığı düşer. PHPMA hidrojelleri, antibiyotik ve antitümör ilaçlarının denetimli salımında, yumuşak kontak lens, üreter protezlerinde, hemodiyalizde, kornea

cerrahisinde, hücre yüzey çalışmalarında kauçuk tabakası olarak kullanılabilir [20, 62]. Biyomedikal öneme sahip diğer bir hidrojel, PAAm'dir. Kopecek ve arkadaşları tarafından 1973 de PAAm ve bazı N-substitüe türevlerinin hidrojelleri incelenmiş ve AAm ve N,N-dimetilakrilamidin divinil benzenle olan çapraz bağlı kopolimeri ağır metal iyonlarının uzaklaştırılmasında kullanılmıştır.

PVA yaygın olarak fıtık tedavilerinde, kalp-damar ve plastik cerrahide "Ivalon" ismi ile kullanılmaktadır. PVA-heparin hidrojelleri hemodiyaliz membran olarak kullanılırlar. PVA/PAA nın ise yapay kas, sensör, kemomekanik sistemler ve ilaç salım sistemlerinde kullanım alanları mevcuttur [63]. PNIPA-PAAm hidrojelleride "Jel el" olarak adlandırılan ve sıcaklık değişimi ile çeşitli nesnelerin tutulması amacıyla kullanılan bir tür cımbızdır. Laboratuvar cımbızlarının yaklaşık milyonda biri boyutunda olan bu jel tutucular sulu çözeltilerden göremeyeceğimiz kadar küçük nesneleri almak için son derece uygun aletlerdir [51].

2.2. Akıllı Polimerler

Çeşitli uygulamalarda kullanılacak polimerlerin, gerçek sistemlere benzer olarak dış ortamdan gelebilecek uyarılara cevap verebilecek özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu amaçla hazırlanan ve dış ortamdan gelen herhangi bir uyarı sonucunda yapısal değişime uğrayarak tersinir fiziksel veya kimyasal özellikler gösteren polimerlere "uyarı-cevap polimerleri yada akıllı polimerler" adı verilmektedir [64, 65]. Polimerlerden üretilen uyarı-cevap hidrojelleri uyarı türüne göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler:

- ✕ Sıcaklık-duyarlı hidrojeller
- ✕ pH-duyarlı hidrojeller
- ✕ Elektrik alanı-duyarlı hidrojeller
- ✕ Işık-duyarlı hidrojeller
- ✕ Manyetik alana duyarlı hidrojeller

2.2.1 Sıcaklık duyarlı hidrojeller

Sıcaklık jellerin faz davranışını etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Sıcaklık-duyarlı hidrojeller ilaç salımı araştırmalarında çevre-duyarlı polimer sistemlerinin en çok çalışılan sınıfıdır [49, 66].

Sıcaklık duyarlı hidrojeller, sıcaklık duyarlı çapraz bağlayıcı ajanlar kullanılarak da yapılabilir. Sıcaklık değişimi ile hidrofilik ve hidrofobik gruplar arasındaki dengenin değişmesiyle hidrojelleri oluşturan hidrofilik ve hidrofobik grupların su ile etkileşimi sıcaklığa bağlı olarak hacim-faz değişmelerine sebep olmaktadır. Bu hidrojellerin genel özelliği; metil, etil ve propil grupları gibi hidrofobik grupların varlığıdır [16]. Sıcaklıkla şişen hidrojeller AAm, AA, ve MAA gibi hidrofilik monomerler kullanılarak da elde edilirler. Bunun yanı sıra, ısısal olarak büzülen hidrojeller N-metilakrilamit, N,N-dimetilakrilamit gibi monomerler kullanılarak da sentezlenebilir [22].

Sıcaklık duyarlı hidrojellerde; polimer sistemini oluşturan bileşenlerden en az biri çözücü ortamında (genelde su) 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 sıcaklıkta görülen hacim değişimi polimer zincirinin bileşenlerine ve hidrojinin iyonizasyon derecesine bağlı olarak geri dönüşümlüdür. Sıcaklık kritik bir değere ulaştıncaya polimerde faz değişimi olur ve polimeri çözen bu en düşük çözücü sıcaklığına “Alt Kritik Çözünme Sıcaklığı, AKÇS “ (Lower Critical Solution Temperature, LCST) ve en yüksek çözücü sıcaklığına ise “Üst Kritik Çözünme Sıcaklığı, ÜKÇS “ (Upper Critical Solution Temperature, UCST) denir [67].

İlaç salımı uygulamalarında kullanılan polimerler AKÇS değerinin altında çözünürler. AKÇS değeri, sıcaklığa duyarlı ve yan zincirlerinde iyonize gruplar olan polimerlerde pH ya da bağlıdır. Ayrıca polimerin

hidrofilik/hidrofobik dengesi de AKÇS değerini etkiler [69]. Birçok polimerin suda çözünürlüğü sıcaklık artmasıyla artar. AKÇS gösteren polimerlerin sıcaklık arttıkça suda çözünürlükleri azalır. Bu özelliğe sahip polimerlerden yapılmış hidrojeller AKÇS' nın üstünde sıcaklık artmasıyla büzüşürler. Bu tür şişme davranışı karışık sıcaklık-bağımlılığı olarak bilinir.

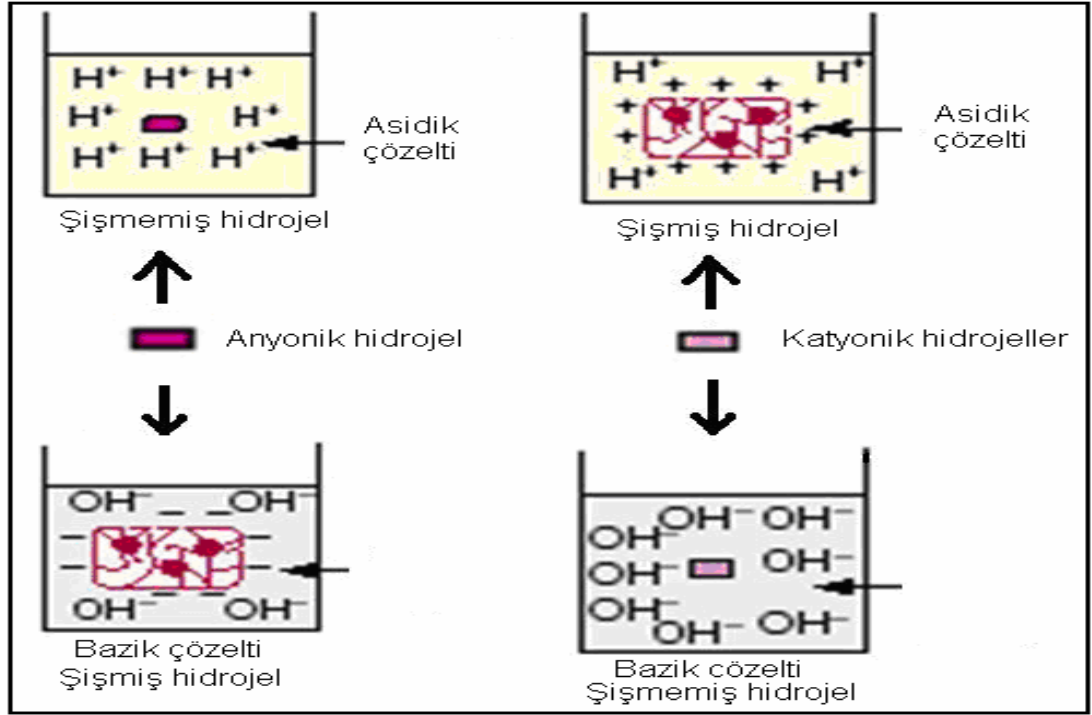
Düşük sıcaklıklarda, polimer zincirinin hidrofilik halkaları arasındaki hidrojen bağı ve su molekülleri suda çözünmeyi iyileştirmeye yardımcı olur. Sıcaklık artarken hidrofobik halkalar arasındaki hidrofobik etkileşimler; hidrojen bağları zayıflarken hidrofobik etkileşimler kuvvetlenir. Kesin sonuç hidrofobik etkileşimlerle polimerler arası zincir ayrışmasından ötürü hidrojellerin büzüşmesidir [16].

2.2.2. pH-duyarlı hidrojeller

Eğer bir jel iyonlaşabilen grup içeriyorsa pH-duyarlı bir jel olarak adlandırılır, çünkü iyonlaşma pH tarafından belirlenir [53]. pH-duyarlı hidrojeller, pH değişimine karşı iyonlaşmayı ve bu sebeple jelin özelliklerini değiştiren karboksilik asit ve primer aminler gibi asılı (pendant) asidik veya bazik gruplar veya sülfonik asit ve kuarterner amonyum tuzları gibi güçlü asit ve bazları içerirler [16]. Uygun pH ve iyonik şiddetli sulu ortamda, asılı gruplar iyonlaşır ve polimer ağında sabit yükler ortaya çıkmaya başlar. Böylece elektrostatik itici güç oluşturarak, hidrojelin şişmesine veya büzüşmesine neden olur. Bunun sonucunda da ilaç salımını kontrol eder [17, 69- 71]. pH-duyarlı hidrojeller, polielektrolit yapısında olup, ortam pH sına bağlı olarak tersinir iyonlaşma özelliği gösterirler. İyonlaşma polimerin polaritesini ve fonksiyonel gruplar arasındaki etkileşimleri değiştirir, dolayısıyla polimer özellikleri değişir [22, 72, 73].

Bununla birlikte, polielektrolitlerde iyonlaşma diğer bitişik iyonlaşmış gruplarla kullanılan elektrostatik etkileri yüzünden daha zordur. Bu eğilim görünen ayrışma sabitini (K_a); karşılık gelen monoasit veya monobazdan farklı

yapmak içindir. [16]. Anyonik hidrojellerin asılı grupları, polimerik ağın pK_a sınırın altında iyonlaşmaz üstünde iyonlaşır. İyonların varlığıyla yüksek ozmotik şişme gücü yüzünden polimer pK_a sınırın üstündeki pH da hidrojinin şişmesine yol açar. Katyonik hidrojeller için ise tam tersi olur, polimerik ağın pK_a 'sından daha düşük pH da şişme söz konusudur.



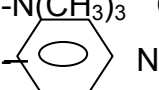
Şekil 2.7. pH-duyarlı anyonik ve katyonik hidrojellerin şişmesi

En çok çalışılmış pH-duyarlı hidrojeller PAAm, PAA, PMAA, poli(dietilaminoetilmetakrilat) ve poli(dimetilaminoetilmetakrilat) içerir [17].

İyonik hidrojellerin; asidik ve bazik tamponlardaki farklı şişmeleri Şekil 2.7 de gösterilmiştir

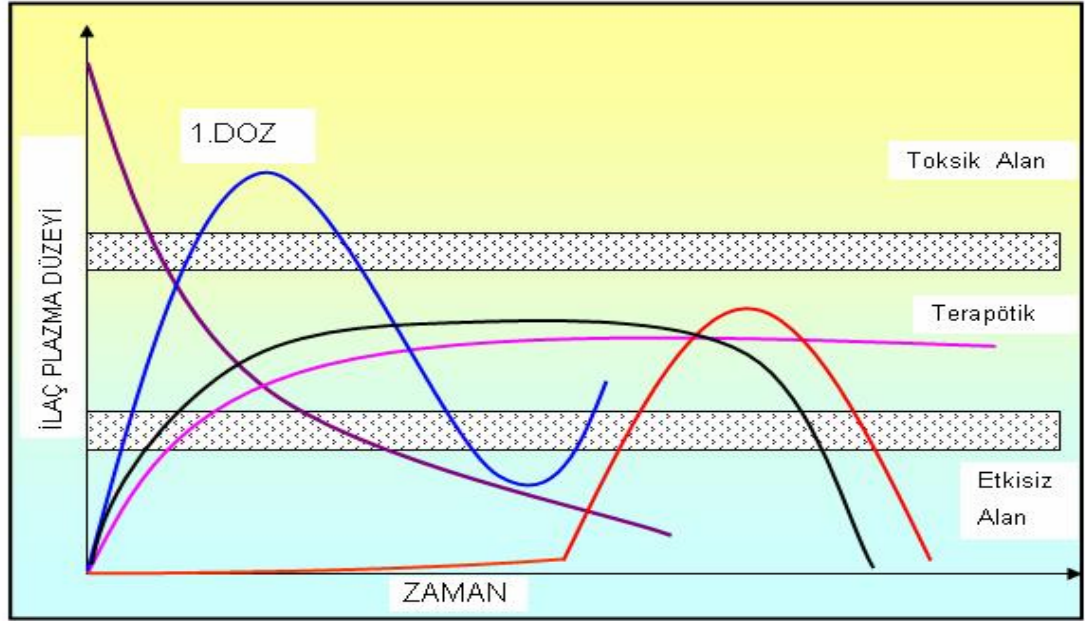
Çizelge 2.1 de pH ya duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan monomerler verilmiştir [69, 74].

Çizelge 2.1. pH-Duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan monomerler

Tür	Monomer	pH-duyarlı grup
Kasyonik	AA, Metakrilik asit	-COOH
	Sodyumstirensülfonat	-SO ₃ ⁻ Na ⁺
	Sülfoksietilmetakrilat	-SO ₃ H ⁺
Anyonik	Aminoetilmetakrilat	-NH ₂
	N,N-dimetilaminoetilmetakrilat	-N(CH ₃) ₂
	N,N-dietylaminometakrilat	-N(CH ₂ CH ₃) ₂
	Vinilbenziltrimetilamonyumklorür	-N(CH ₃) ₃ ⁺ Cl ⁻
	Vinilpiridin	

2.3. İlaç Salım Sistemleri

Uzun yıllar ilaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmek olmuştur. Ancak araştırmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi alternatif arayışları başlatmıştır. Bu arayışlardaki amaç, hastanın tedavisinin yanı sıra yaşam kalitesini arttırmaktır. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir ve bu beklentilere en iyi yanıt veren kontrollü salım sistemleridir. Kontrollü salım sistemleri geliştirilmeden önce, uzun etki sağlayan, ilaç salımları birbirinden farklı olan değişik isimlerle ifade edilen birçok sistem vardı. Bilinen yöntemlerin genel bir şematik gösterimi Şekil 2.8. de sunulmuştur.



Şekil 2.8. Çeşitli ilaç salım biçimlerinin etken madde kan düzeyi-zaman eğrileri türleri: Enjeksiyon (—), Standart Dozaj (—), Kontrollü salım (—), Sürekli salım (—), Geciktirilmiş salım (—)

Geleneksel yöntemlerden farklı olan salım sistemleri (modified release systems) iki grup altında toplanır: Geleneksel yöntemlerden farklı olan salım sistemleri (modified release systems) iki grup altında toplanır: Geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release systems) ve uzatılmış salım sistemleri (extended release systems). Uzatılmış salım sistemlerini ise iki alt başlık altında toplayabiliriz: Kontrollü salım sistemleri (controlled release systems) ve sürekli salım sistemleri (sustained release systems).

✂ Tekrarlanan doz içeren sistemler (repeat action systems): Dozaj içinde etkin maddenin birden fazla (iki veya üç) dozu vardır ve bu dozlar belli zaman aralıkları ile salınırlar.

✂ Geciktirilmiş salım sistemleri: Etkin maddenin sistemden salımı belli bir bölgede olmaktadır. Genellikle enterik kaplı tabletler için kullanılır.

✂ Sürekli salım sistemleri: Bu sistemler etkin maddenin plazma veya doku düzeyini alışılmış şekillere göre daha uzun devam ettirebilirler. Ancak sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilenebildiği için salım mekanizmasını

önceden belirlemek güçtür. Genelde salım hızı birinci derecede kinetik uyumludur.

✂ Kontrollü salım sistemleri: Kontrollü salım sistemlerinin salım hızlarının önceden planlanabilmesi ve sıfırıncı derece kinetikle etkin madde salımını gerçekleştirebilmesi sürekli etkili sistemlerden ciddi farkları olduğunu gösterir [75].

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 olur. Bu dalgalanmaların giderilmesi için etken maddenin salım hızının yavaşlatılmasına çalışılmıştır [72, 76].

Bütün ilaç taşıyıcı sistemlerini hazırlarken iki temel amaç söz konusudur. İlaç taşıyıcı sistem etkin maddeyi vücutta istenen organ veya dokuya taşıyarak en kısa zamanda istenen kan derişimini sağlamalı ve bu derişimi öngörülen süre zarfında devam ettirmelidir. İdeal olarak ilaç taşıyıcı sistemleri, etkin maddeyi istenen doku veya organa istenen hızda taşımalıdır. Etkin maddeyi istenen doku veya organa taşıyan sistemlere ‘hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler’ denir [77- 81].

2.3.1 Kontrollü salım sistemlerinin sınıflandırılması

Kontrollü salım sistemlerinin sınıflandırılmaları aşağıda verilmiş ayrıca bu sınıfların salım davranışları şematik olarak Şekil 2.9 da gösterilmiştir.

Salım (Serbestleşme) mekanizmasına göre

Difüzyon kontrollü sistemler

- ✕ Membran sistemler
- ✕ Matriks sistemler

Kimyasal kontrollü sistemler

- ✕ Vücutta aşınan sistemler
- ✕ Zincire takılı sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

- ✕ Şişme kontrollü sistemler
- ✕ Ozmotik kontrollü sistemler

Diğer sistemler

- ✕ Manyetik kontrollü sistemler
- ✕ Midede şişen sistemler
- ✕ Uygulama yerine göre
- ✕ Oküler, Nazal, Oral, Bukal, Transdermal
- ✕ İmplant, Vajinal, Servikal, İntrauterin, Rektal sistemler

Difüzyonla kontrollü matriks sistemler

Matriks tipi preparatlarda etkin madde çözünmeyen bir polimerin oluşturduğu iskelet yapı içinde çözünmüş veya dağılmıştır. Genellikle tablet şeklinde hazırlanır ve hazırlanışında etkin madde toz haldeki çözünmeyen polimerlerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyondan sonra veya polimer ile katı dispersiyonu hazırlandıktan sonra tablet basılır. Granülasyonda bilinen bağlayıcı maddeler veya polimerin çözündüğü fakat etken maddenin çözünmediği çözücüler kullanılır. Tablet basma esnasında partiküler veya granüler basınçla birbirine kaynar ve homojen (gözeneksiz) bir matriks oluşur

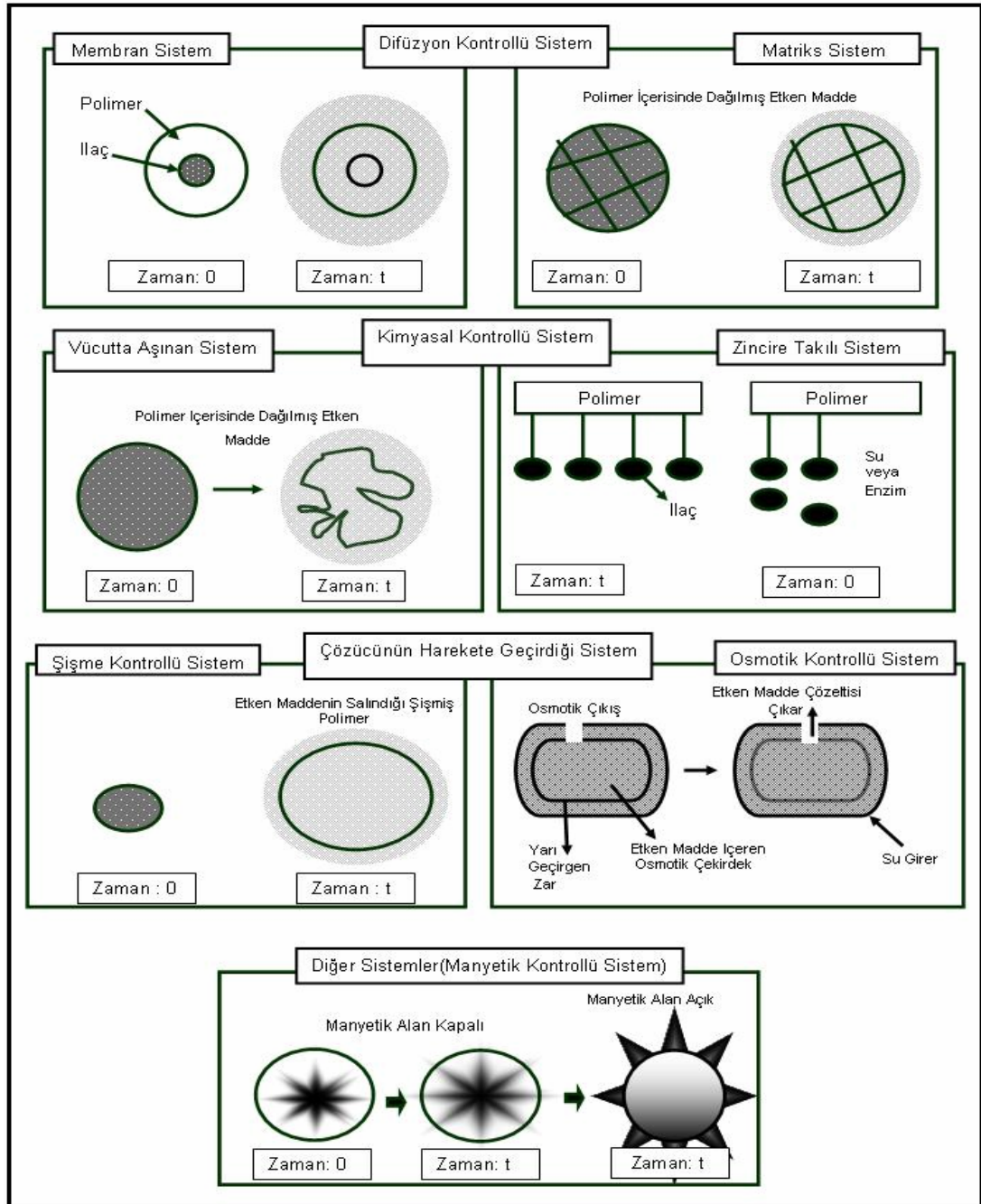
[72]. Membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını kontrol eden basamak ilacın polimer matriks içindeki difüzyonudur.

Matriks sistemlerin yapımı her ne kadar kolay ve ucuz olsa da ilacın polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sıfırncı derece serbestleşme kinetiğine ulaşamaz [73].

Matriks geometrisi salım profili üzerinde etkilidir. Yarım küre şeklinde, merkezindeki oyuk, dışındaki bölümleri geçirgen olmayan membran ile kaplı bir sistemin etkin maddeyi sıfırncı dereceden saldığı saptanmıştır [74, 82].

Genellikle, membran ve matriks yapıllı sistemler birkaç yüz veya daha daha küçük molekül ağırlıklı ilaçların kontrollü salımı için tasarlanmıştır. Proteinler gibi makromoleküllerin bu sistemlerden serbestleşmesinin, bu moleküllerin kullanılan polimerdeki geçirgenliğinin çok düşük olması nedeniyle, pratik öneme sahip olmayacağı düşünölmüştür.

Örneğın normal olarak büyük molekülleri geçirmeyen etilen –vinil asetat kopolimeri gibi polimerlerden, metilen klorür gibi uçucu bir çözöcö kullanılarak çözöcö döküm yöntemiyle hazırlanan, toz halinde makromolekülleride içeren matrikslerde, makromoleküllerin serbestleşmesi için yeterli büyüklükte gözeneklerin oluştuğu bildirilmiştir [83].



Şekil 2.9. Kontrollü salım sistemlerinin şematik görünümü

Şişme kontrollü sistemler

Şişme kontrollü sistemlerde etken madde bir hidrojel içinde çözülür veya dağıtılır. Bu sistemlerde başta hidroksipropilmetil selüloz olmak üzere

hidroksipropil selüloz gibi selüloz türevleri çok kullanılmaktadır. PVA da üstün şişme özelliği nedeniyle bu sistemlerde kullanılmaktadır [84].

Son yıllarda toksik olmayışları nedeniyle doğal polimerler bu tür sistemlerin hazırlanmasında tercih edilmeye başlanmıştır. Örneğin formaldehitte çapraz bağlı kitosandan Ritampisin tabletleri [85], Metoklopramit içeren kitosan mikroküreleri hazırlanmıştır [86].

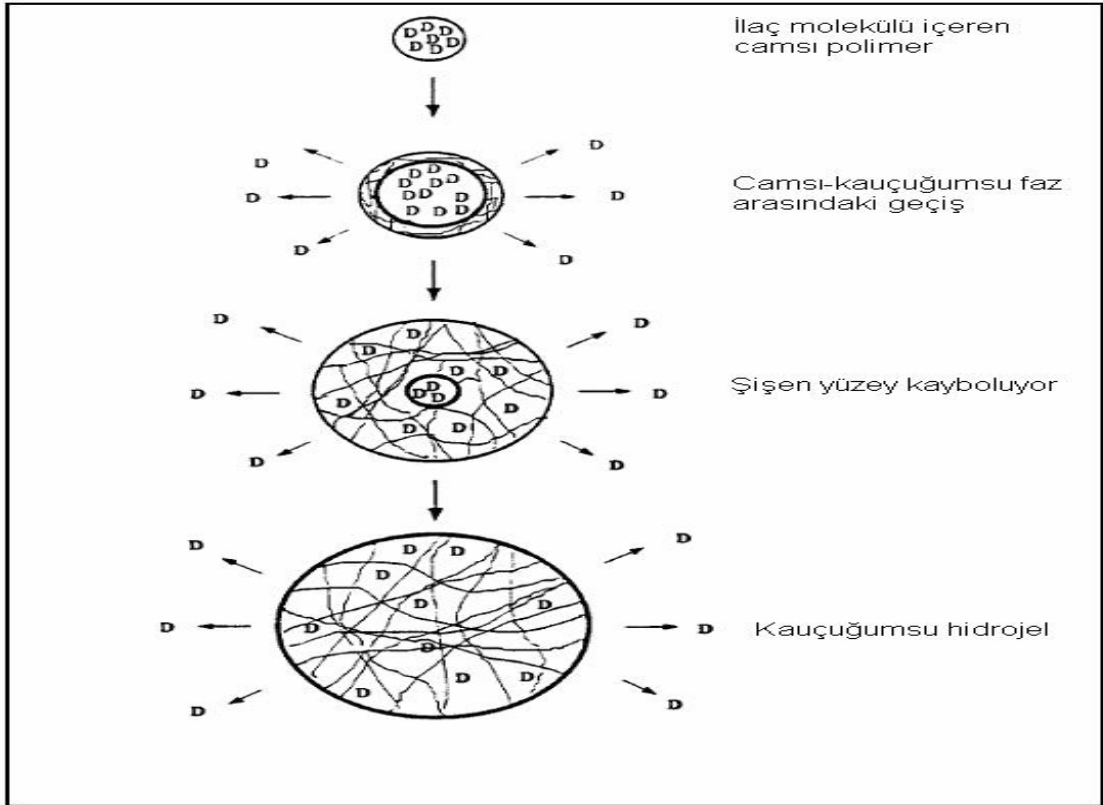
Hidrojellerin dinamik şişme davranışı polimerik ağ yapısının ve polimer-çözücü etkileşimleri ile kontrol edilebilir. İlaç camsı ağ yapı içine alındığı zaman şekilde görüldüğü gibi su geçişi ilaç salımı ile ilişkili olarak kontrol edilir. Camsı ve kauçuğumsu ağların her ikisinde karakteristik şişme kinetiklerine sahiptir.

Şişme kontrollü ilaç salım aparatları bu prensip ile oluşturulur. İlaç başlangıçta şişen jel içinde dağılmış yada çözünmüş durumdadır. Çözücünün buharlaştırılması ile içinde dağılmış bir şekilde biyolojik ajan bulunduran camsı polimerik matriks elde edilir. Bu sistem tipik şişebilen kontrollü salım sistemidir [87, 88]. Şişme kontrollü sistemin yüzey alanı Şekil 2.10 da gösterildiği gibi şişme hızını kontrol etmektedir. Şişme davranışı salımı doğrudan etkilemektedir. Salım mekanizmaları Fick yasaları ile açıklanabilmektedir.

2.3.2. Difüzyon davranışları ve Fick yasaları

Salım mekanizmaları genel olarak Fick difüzyon yasaları ile ele alınır. Çünkü ilaç salımı, şişme olayı gibi temel olarak bir difüzyon meselesidir. Genel olarak, sistemlerin şişme davranışları Fick tipi (difüzyon kontrollü şişme) ve Fick olmayan tip (relaksasyon kontrollü şişme) olarak sınıflandırılır [14]. Başlangıçta etken madde camsı polimer içinde dağılmış ve çözünmüş olarak bulunmaktadır. Ancak çözücü matrikse girince, camsı geçiş sıcaklığı deney

sıcaklığının altına düşer ve polimer şişer. Polimer etken maddenin difüzyonuna izin verir [89].



Şekil 2.10. Şişme kontrollü sistemden ilaç salım , D: İlaç molekülü

Camsı bir polimer tabakasından çözücü difüzyonuyla aynı anda fakat ters yönde oluşan etken madde salımı aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir [65, 90, 91]:

$$M_t/M_\infty = k \cdot t^n \quad (2.1)$$

M_t , t anında serbestleşen etken madde miktarını; M_∞ , sonsuz zamanda serbestleşen madde miktarını; k, ilaç-polimer sisteminin yapısal ve geometrik karekteristiklerini içeren kinetik sabit (salım hız sabiti); t, serbestleşme zamanını ve n etken madde serbestleşme mekanizmasını karakterize eden üstel sayıyı gösterir.

Eş. 2.1 camsı polimerlerden Fick yasasına uyan ve uymayan sistemler için difüzyonla salım mekanizmalarının birleştirilmiş halidir.

Eş. 2.1 in türevi alındığında salım hızı aşağıdaki şekilde elde edilir.

$$dM_t / dt = A.n.C_d. k.t^{n-1} \quad (2.2)$$

Bu eşitlikte A, örneğin serbestleşme yüzey alanını; C_d , madde derişimini gösterir. Çizelge 2.2 de n üstelinin alabileceği değerler ve bunlarla ilişkili difüzyon mekanizmaları görölmektedir [92].

Kauçuğumsu ya da camsı polimerlerdeki etkili geçiş, sistemin sıcaklığına ve termodinamik aktivitesine bağılı olarak Fick, Fick olmayan (anormal), Durum II veya Süper Durum II geçişi olarak sınıflandırılabilir. Molekül ağırlığı, çapraz bağlanma derecesi, polimerin dallanma derecesi, çözücünün termal genişleme katsayısı gibi parametreler geçiş mekanizmasını etkiler [91- 93].

Polimer şişmesinin dinamiğine bağılı olarak su ve ilacın bağılı hareketliliği Fick ve Fick olmayan ilaç geçişine neden olabilir. Gevşeme hızı ($R_{\text{gevşeme}}$) difüzyondan (R_{dif}), daha hızlı ise Fick difüzyonu gözlenir. Bu hidrojelin kauçuğumsu halde olduğu T_g sıcaklığının üstünde meydana gelir [41]. Yani Fick difüzyonunda, su moleküllerinin hareketliliği polimer zincirlerinin gevşeme hızından daha yavaştır.

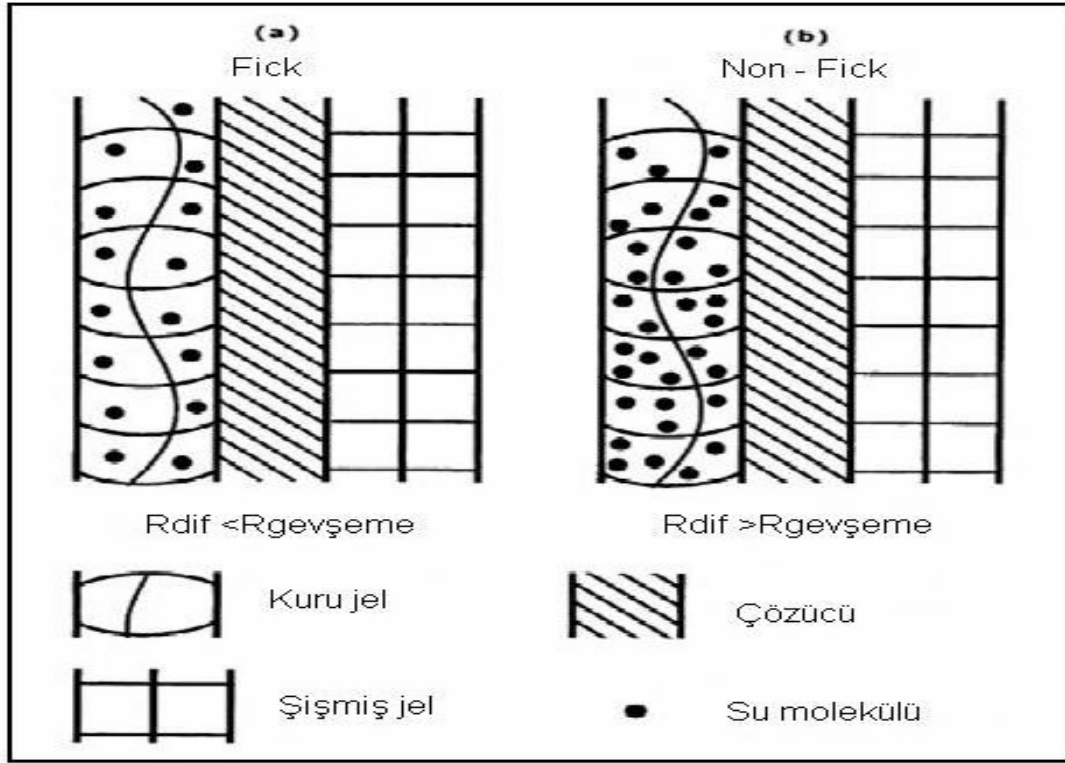
Ayrıca difüzyon hızı (R_{dif}), düzlemsel geometride sürücü hızının devamlı azalması yüzünden sürekli zaman ile azalır. Fick olmayan difüzyon ile Durum II difüzyonu ise sırasıyla n üsteli değerleri Çizelge 2.2 de verilmiştir.

Çizelge 2.2. Difüzyon ile serbestleşme mekanizmasının analizi

n değerleri			Geçiş mekanizması	dM_t/dt
İnce Film	Silindir	Küre		
0,5	0,45	0,43	Fick difüzyonu	$t^{-0.5}$
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Fick'e uymayan (anormal) difüzyon	t^{n-1}
1,0	0,89	0,85	Durum II	0. derece salım
$n > 1,0$	$n > 0,89$	$n > 0,85$	Süper Durum II	t^{n-1}

Çözünme ortamının (su, biyolojik sıvı vb.) polimer matriks içine nüfus etmesiyle çözücü içermeyen matriks şişmeye başlar ve iç kısımda camsı dış tarafta ise şişen kauçuğumsu faz olmak üzere iki farklı faz meydana gelir. Eğer polimer çözünme ortamı ile termodinamik olarak dengede ise matriksin camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer ve matriks kauçuğumsu duruma geçer. Bu ağ yapının plastikleşmesinden dolayı makromoleküler hareketliliğin önemli derecede artmasına ve hacim büyümesine neden olur. Ara yüzeyin her iki tarafıda bu şişme davranışı ile karakterize edilir. Kauçuğumsu bölgeden camsı bölgeyi ayıran bu yüzey “şişme ara yüzeyi” olarak adlandırılır. İlaç molekülleri polimerin kauçuğumsu bölgesinden dışarı difüzlenebilir. İlaç salımı, şişme ara yüzeyinin pozisyonu ve akış hızı ile kontrol edilir [14].

Fick ve Fick olmayan difüzyon Şekil 2.11 de şematize edilmiştir.



Şekil 2.11.Fick ve Fick olmayan difüzyon

Fick olmayan ve Durum II geçişleri difüzyon ve gevşeme mekanizmalarının arasındaki ilişkinin göstergesidir. Gevşeme, kauçuğumsu durumdan camı duruma geçişle ilişkilidir. Gevşeme mekanizması şişme boyunca polimerde oluşan gerilim sonucu oluşur. 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 zamanla doğru orantılıdır. Eşitlik 2.1 de açıkça görüldüğü gibi, $n=1$ ise ilacın salım hızı zamandan bağımsızdır. Bu durum sıfıncı derece kinetiğe uygundur [41]. Birçok uygulamada arzu edilen mekanizma n üstelinin 1,0 olduğu sıfıncı dereceden serbestleşmedir [92]. İlaç salımını kontrol etmek için Durum II difüzyon mekanizmasını kullanan araştırmacıların çalışmalarında, ilaç şişmemiş matrikste bulunmakta, şişme sınırı ilerledikçe ve polimer şiştikçe ilaç salım hızı artmaktadır. Böylece ilaç

salımı matriksin şişme hızına uymakta, polimer yapı sıfırıncı dereceden salım göstermektedir [93, 94].

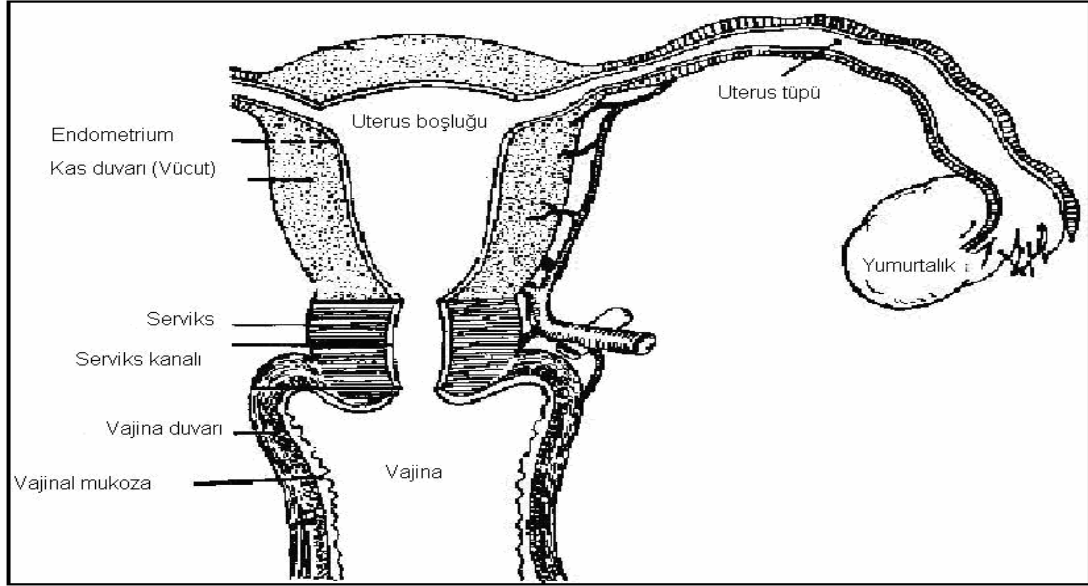
Çizelge 2.2 de görüldüğü gibi "Durum II Difüzyonu", geometrik faktörler nedeniyle küre ve silindirlerde görülmez. Bu nedenle küre ve silindirlerde $n=1$ olması basit olarak Fick yasasına uymayan difüzyonu ifade eder [90, 91].

Süper Durum II geçişlerine, çözücü ile polimerin temas etmesi durumunda sürücü güç olan ozmotik basınçta çok büyük artışlar olmaktadır. Böylece difüzyon hızı zamanla üstel bir biçimde artmaktadır [29, 65, 95].

2.3.3 Vajinal sistem

Uygun bir tedavi sağlayacak ilaç salım sistemi oluşturmak üzere vücudun çeşitli bölgeleri kullanılmaktadır. Hidrojellerde ilaç salımı daha çok oral ve parenteral yollarla olup son zamanlarda transdermal yol da her geçen gün önem kazanmaktadır [96- 99]. Vajinal sisteme yerleştirilen ilaç salım aparat ve preparatları, lokal uygulamalarda oldukça tatminkar sonuçlar vermektedir.

Vajina, uterus (rahim), sağ - sol tüp, sağ ve sol over'den (yumurtalık) oluşur. Rahim 7x5x4 cm, yumurtalıklar ise 3x2x2 cm boyutlarındadır. Tüplerin ortalama uzunluğu 7–12 cm'dir. Rahim ve tüpler Müller kanalı adı verilen yapıların orta hatta birleşmesinden oluşmaktadır. Vajina uterusun alt ucu ile gövdenin dış yüzeyi arasında yer alır. Vajinanın iç yüzeyi mukoza yapısındadır. Ortada düz kaslardan oluşmuş bir tabaka vardır. Dışı ise bağ dokusundan oluşmuştur. Uterus döllenmiş yumurtanın yerleştiği ve geliştiği organdır. Karın boşluğunda mesane ve rektum arasında olup 6-8 cm boyutundadır. İçi boştur ve kalın duvarlıdır. Uterus duvarı 3 tabakadan oluşmuştur.



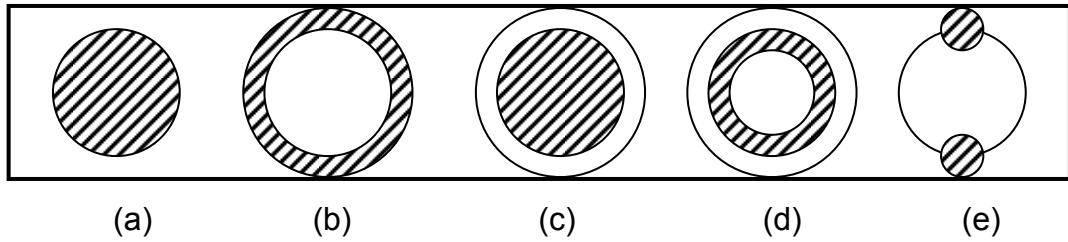
Şekil 2.12. Vajinal sistemlerin yerleştirildiği bölgelerin şeması

- ✕ Endometrium: Uterus duvarının iç yüzeyini kaplar, mukoza yapısında bir membrandır. Bir epitel astar ve bağ dokusundan oluşur.
- ✕ Myometrium: Kalın, düz kas yapısındaki orta tabakadır. Lifleri birbirine zıt yönde olan üç kat kastan yapılmıştır. Böylece bebeğin büyümesiyle karın boşluğunun büyük bir bölümünü kaplayacak kadar genişlemeye ve kasılarak bebeği dışarı atmaya imkan bulur.
- ✕ Peritonium: Uterusun dışını kaplar

2.3.4. Vajinal ortamda salım yapan sistemler

Vajinanın oldukça etkili bir ilaç uygulama yeri olduğu ve çeşitli ilaçların vajina mukozasından absorbe olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlara örnek olarak steroidlerin çoğu, prostaglandinler, peniisilinler, sulfa ilaçları, proteinler, kinin, nonoksinol-9, metadion sayılabilir Oral yol ile verildiğinde az veya çok etkinliğini kaybeden maddeler için vajinal uygulama tercih edilir. Çünkü karaciğerin ilk geçiş etkisi ortadan kalkar. Klasik preparat şekillerinden farklı olarak günlük ilaç alma gereği yoktur ve etken madde sürekli olarak belli hız ile salım yaptırıldığından daha düzgün bir kan düzeyine ulaşılır. Dolayısı ile

ilacın toksik ve yan etkisi veya plazma ilaç düzeyinin etkisiz derişime düşmesi gibi durumlarla karşılaşılmaz. İstenildiği an sistem uzaklaştırılarak etkiye son verilebilir. Buna karşın, örneğin uzun süreli etkili enjeksiyonluk preparatlarda bu olanak yoktur. Yerel etki gösteren etken maddeler de kontrollü salım yapan sistemler ile verilebilir, buna örnek olarak bakterisit, fungusit ve spermisitler gösterilebilir. Vajinal sistemlerin bir diğer üstünlüğü doktor yardımına gerek olmadan kullanılabilmesidir. Kullanan kişi sistemi kendisi yerleştirebilir. Sayılan üstünlüğü nedeniyle vajinal sistemler çok araştırılmış, geliştirilmiş ve özellikle kontraseptif steroidlerin taşıyıcısı olarak uygulama alanı bulmuştur.



Şekil 2.13. Değişik tip vajinal halkaların kesitleri; (a); Halka, etken maddenin homojen dağıldığı bir matriksten oluşur, (b); İlaçsız bir halkanın çevresi ilaç taşıyan polimer matriks tabakası ile kaplıdır; (c); Matriks tipi ilaçlı halkanın çevresi bir polimer tabaka ile kaplıdır. (d) ; Halka üç tabakadan oluşmuştur, Etken madde ara tabakada bulunur, (e); İlaçsız bir halkanın yüzeyindeki girintilere ilaç taşıyan ince halkalar yerleştirilmiştir

Vajinal halkalar vajinaya uygulanan kontrollü salım sistemlerinin en önemlisidir. Ve etken maddenin bu halkalardan salımı difüzyonla kontrol edilir. Halka, membran veya matriks tipi veya her ikisinin bileşimi bir sistem olabilir. Bu tipler şematik olarak halka kesitinden görülebilir.

Diğer vajinal sistemler tamponlar ve süngerler kontrollü salım sistemleri sağlamak için kullanılmıştır. Tampon fizyolojik açıdan inert ve suya dayanıklı bir malzemeden yapılabilir; örneğin selüloz sünger, poliüretan, poliesterler vb. gibi. Etken madde kontrollü hızla salınacak şekilde kapsülendir. Bunun için klasik mikrokapsülasyon yöntemlerinden biri kullanılır. Çözünen polimerlerin

kullanılmasıyla da kontrollü salınan sistemler geliştirilmiştir. Spermisit içeren ve vücut sıvılarında çözünen fizyolojik açıdan inert polimer vücut boşluğunda yavaş yavaş çözünür ve ilaç salımını gerçekleştirir. Vajina için hidroksipropil selüloz kullanılır. Bunlar ya fibröz bir kütle şeklinde veya istenilen şekildeki kalıplara dökülerek hazırlanır ve vajinaya yerleştirilir. Mikro gözenekli membranların kullanıldığı başka vajinal sistemler de vardır. Selüloz asetat membrandan hazırlanan bu sistemlerin içine fizyolojik açıdan inert yüzey etken maddelerinin çözeltileri doldurularak kontrollü salım ile spermisit etki sağlanmıştır. Bu sistemin üstün yanı hormonların sistemik yan etkilerini taşınamamasıdır. Membran yalnızca monomerlerin geçişine izin verir. Çeşitli iyonize olmayan, yarı polar ve katyon aktif yüzey etken maddeler kullanılabilir. Sistemin dış bölümüne çözünme ve sürtünme gibi etkenlerle hemen açığa çıkabilecek, kontrollü salıma başlamadan önce etkisini hemen gösterebilecek bir doz etken madde de ilave edilebilir. Bu etken madde sistemin içindeki maddenin aynısı veya başka bir spermisit, bakterisit, fungusit, pH yı düşürecek asittir. Kakao yağı gibi bir madde ile de kaydırıcı kaplama yapılabilir.

Vajina ile uterus arasında bulunan serviks kontrollü salım sistemlerinin uygulanabildiği bir bölgedir. Bu sistemler polipropilen bir tüpten oluşmuştur. Servikal kanalda tutunabilmesi için bir ucu çatal şeklinde açılmıştır. Altta küçük bir silindire benzeyen depo bulunur. Depo etken maddeyi taşıyan silikon matriks ile bunu kaplayan bir silikon tabakadan oluşmuştur.

Uterus içine yerleştirilen cisimler ile kontraseptif etki sağlama çalışmalarının son aşaması kontrollü hızla ilaç salan uterin sistemlerdir.

Kontrollü ilaç salımı yapan uterus içi sistemlerinin sistemik yolla ilaç uygulamasına göre çeşitli üstünlükleri vardır. En önemlisi vücuda verilen toplam madde miktarı daha azdır, dolayısıyla bu maddelerin sistemik yan etkileri örneğin kanserojen etkileri azalır veya yok olur. Ayrıca bu miktar doğrudan hedefe ulaştığı için etki azalması söz konusu değildir. Uterus

sistemleri uzun süre ve aralıksız kullanılabilir, dolayısıyla günlük ilaç alma gereği ortadan kalkar. Sistem istenildiği an uzaklaştırılarak kontra septif etkiye son veriler. Bu ilaç taşıyıcı sistemlerin tek güçlüğü doktor tarafından takılıp çıkarılmasıdır.

Uterus cisimlerinin kontraseptif etkisini arttırmak için denenen diğer bir yol, bunlara hormon ilave etmek olmuştur. Steroid ile kontrasepsiyonun yeni bir uygulama şekli olan bu sistemde etki uterusda görülür. Oral yolla östrojen/progesteron kombinasyonu verilmesine göre önemli farklılıklar vardır. İlaç taşıyan uterus boşluğuna uygun olduğu bilinen bir şekilde hazırlanabilir veya bilinen uterus cisimlerine, örneğin T şeklindeki cisimlere ilave edilir [83].

2.4. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

2.4.1 Akrilik asit (AA)

AA oda sıcaklığında renksiz ve kokulu bir sıvıdır. Su ve birçok organik çözücü ile karışabilir. AA ticari açıdan iki sınıfta incelenir: esterleşme tepkimeleri için olan teknik sınıf (%94 lük) ve suda çözünen reçine üretimi için olan derişik sınıf (kütlege %98,0-99,5 ve kütlege maksimum %0,3 ü su) tır.

AA ısıya, ışığa veya metallerle maruz bırakıldığında çok kolay polimerleşir. Bu yüzden kuvvetli bir ekzotermik polimerleşmeden korunmak için ticari AA içerisine polimerleşme inhibitörü eklenir .

AA nın kimyasal yapısı ve bazı özellikleri Çizelge 2.3 de sunulmuştur.

Kolayca polimerleşmesi ve hidrofilik özelliklerinden dolayı pek çok uygulama alanına sahiptir. AA nın kullanım alanlarına; Tekstil materyallerinin modifiye edilmesinde, plastiklerde, kâğıt imalatında, dış cephe boyalarında, zemin cilalarında, zemin ve duvar kaplamalarında, otomobil, araç-gereç ve mobilya

verniklemede, eczacılıkta kontrollü ilaç salım sistemlerindeki gibi örnekler verilebilir.

Çizelge 2.3. AA nın kimyasal yapısı ve bazı özellikleri

Kimyasal yapısı	$\text{CH}_2 = \text{CHCOOH}$
Molekül ağırlığı (g/mol)	72,0
Donma noktası ($^{\circ}\text{C}$)	13,5
Yoğunluk (g/mL)	1,045 (25,0 $^{\circ}\text{C}$)
Normal kaynama noktası ($^{\circ}\text{C}$)	141,0
Refraktif indeksi	1,4185 (25,0 $^{\circ}\text{C}$)
Kinematik viskozitesi (cks)	1,1 (25,0 oC)

Bioadhesive hidrojel olarak hem mukozaya yapışan hemde viskozite arttıran polimer olarak PAA jelleri hiyalüronikasit sodyum tuzudur. PAA jelleri genel olarak insertlerden daha rahat kullanılır ve gözde merhemler gibi bulanıklık yapmaz [100]. Vajinal lezyonların tedavisi amacıyla PAA, metilselüloz, karboksi metilselüloz, hidroksi propil selüloz ve hidroksipropil metil selüloz kullanılarak asiklovir içeren bioadhesive tabletler hazırlanmıştır. Bioadhesive polimer olarak PAA ve hidroksipropil metil selüloz kullanılan tabletlerin laktik çözeltisi ve distile suda 6 saat boyunca şiştiği ve etkin madde salımının 8 saatten daha fazla olduğu görülmüştür. PAA, sodyum karboksimetilselüloz ve çinkosülfat içeren vajinal tabletler bu konuda verilebilecek örnekler arasında bulunmaktadır [101- 105].

2.4.2. Sitrakonik asit

IUPAC adı 2-metil-2-bütendioikasit olan SA beyaz renkte, kristal yapıda, sıvılaşılabilen bir maddedir. Sitrik asit 1750 $^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde ısıtılırsa SA, karbon dioksit ve suya parçalanır. SA e ait bazı özellikler Çizelge 2.4 de

özetlenmiştir. Sitrakonik asit hidrojel yapımında kullanılan bir monomerdur [106, 107].

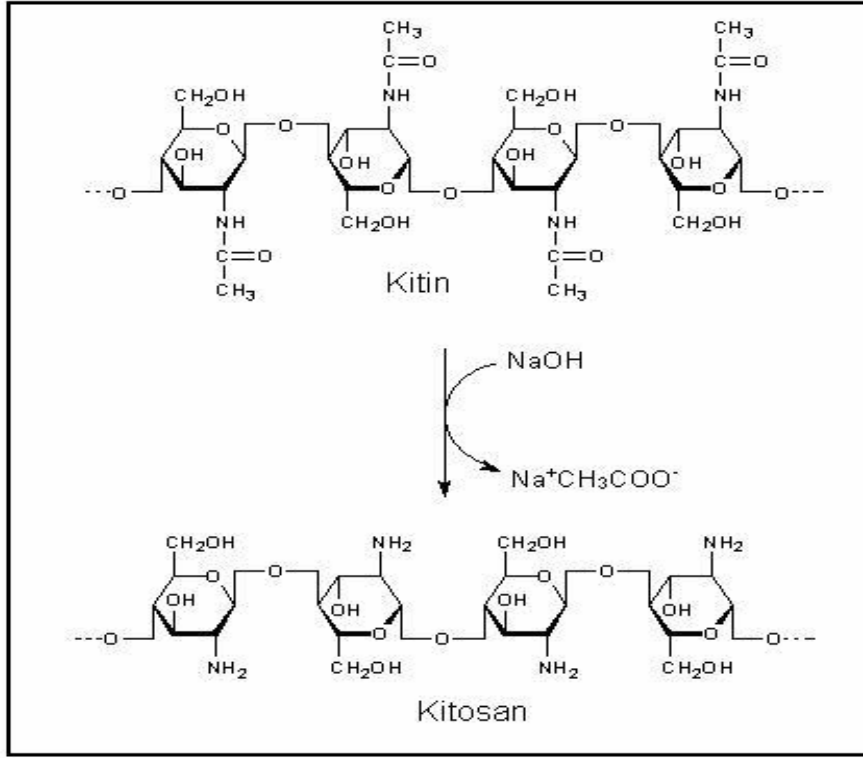
Çizelge 2.4. SA nın kimyasal yapısı ve bazı özellikleri

Kimyasal yapısı	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{C} = \text{CH} \\ \quad \quad \\ \text{COOH} \quad \text{COOH} \end{array}$
Molekül kütlesi (g/mol)	130,1
Erime noktası (°C)	94,0
Sudaki çözünürlüğü (g/100mL)	216,0

2.4.3. Kitosan

Cs kitinin N-asetillenmiş türevidir [108]. Kitin; uzun ve dallanmış yapıya sahip bir polisakkarittir. Kitin, selülozun ikinci karbonunda bulunan –OH grubunun -NHCOCH₃ grubu ile yer değiştirmiş türevi olarak düşünülebilir. Kitin, genel olarak bazı deniz kabuklularının, yumuşakçaların ve böceklerin kabuklarında yer almaktadır [109– 111].

Kitin, poli(N-asetil–2-amino–2-deoksi-β-D-glikopiranoz) olarak adlandırılır ve burada N-asetil–2-amino–2-deoksi-β-D-glikopiranoz (veya glikozamin) grupları (1→4) β bağları ile bağlanır [112, 113]. Cs, kitinin alkalik deasetilasyon ile elde edilen bir poliaminosakkariddir ve amorf yapıdadır. Kitinden kitosan elde tepkimesi Şekil 2.14 de sunulmuştur.



Şekil 2.14. Kitinden kitosan elde edilış tepkimesi

Cs amorf yapıda katı bir polimerdir. Cs pratik olarak suda hemen hemen hiç çözülmez; formik asit ve asetik asit gibi organik asitlerin sulu çözeltilerinde çözünür. Suda çözmek için hafif asidik ortamlar oluşturulmaktadır [114, 115]. Cs ve suda çözünen türevi hidroksipropil Cs toksik olmayan ve vücutta enzimatik olarak parçalanabilen bir polimerdir [116].

Cs nin özellikleri N-asetil grubunun süstitüsyon derecesine, polimerizasyon derecesine ve üretim prosesi ile kullanılan kitinin özelliklerine bağılı olarak olarak değişmektedir.

Kontrollü salım sistemlerinde çok kullanılır ve bu amaçla mikroküre, implant ve insertleri hazırlanmıştır [75]. Cs kullanımını cazip kılan bazı özellikleri ve bu özelliklerle ilgili uygulamaları Çizelge 2.5 de özetlenmiştir [117, 118].

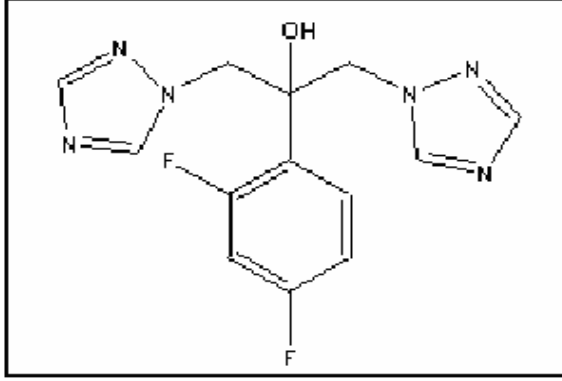
Çizelge2.5. Kitosanın özellikleri ve uygulamaları

Alan	Uygulamalar
Fizikokimyasal	Atık su arıtımı, Boyalar için bağlayıcı, Değişik ayırma membranları, Ultrafiltrasyon, gaz ve sıvı ayırma; Kromatografik destek materyali; Fiber; Kâğıt imalatı
Biyomedikal	Parçalanabilen sutureller; Yapay deri ve böbrek membranları; Sert ve yumuşak lens; Ameliyet ambalajları; Hücre kültürü; İmmobilize enzim destek materyali; Yara-yanık örtü materyali; Spesifik protein/enzim adsorpsiyonu; Diş kompozitleri
Farmasötik	Geciktirilmiş salım materyali; Tablet bağlayıcı, stablizer gibi katkı
Besin	Besin antistaling ajan; Besin katkıları; Tohum kaplama, Toprak iyileştirme; Kozmetik ürünleri

2.4.4. Flukonazol

Flukonazol, etki şekli fungostatik, etki mekanizması 14 α -lanosterol demetilaz olan bir ilaçtır. Sentetik bir triazol bileşiğidir. Kimyasal formülü Şekil 2.15 de sunulmuştur.

Flukonazol diğer azol bileşiklerindeki gibi sitokrom P450 ye bağlı 14 α -demetilasyon basamağını ve ergosterol sentezini inhibe eder. Geniş spektrumlu olup *Candida albicans*, *Candida tropicalis*'e daha fazla olmak üzere birçok kandida türüne *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ve *Paracoccidioides brasiliensis*'e karşı etkilidir [119]. Suda çözünemesinden dolayı oral yolla alındığında iyi emilir ve plazmada yüksek derişimlere ulaşır [120].



Şekil 2.15. Flukonazolün kimyasal yapısı

Oral ve parenteral uygulamalarda diğer azol antifungallerden farklı olarak vücuda hızla dağılır. Proteine bağlanma oranı düşük (%12) olduğundan dolayı dolaşımdaki bağlanmamış ilaç oranı yüksektir. Flukonazol %80 oranında idrarla değişime uğramadan atılır. Geriye kalan bölüm sindirim sistemi yoluyla atılır. Serum yarı ömrü 25–30 saat arasındadır. Böbrek yetmezliklerinde bu süre uzun sürer. Yarı ömrünün uzunluğu tek doz olarak kullanılmasına uygun olanak sağladığı gibi, aralıklı ve idame tedavi de avantaj sağlar [121].

Flukonazolün en önemli özelliklerinden birisi de bu ilacın keratine olan afinitesidir. Vajinal kandidiyaziste 150 mg tek doz uygulama ile %92 oranında klinik ve mikrobiyolojik olarak başarı elde edilmiştir. Flukonazol dermatofit infeksiyonlarında da etkin bulunmuştur [122].

Kandidiyazis, genellikle *Candida albicans*'ın neden olduğu, derinin yüzeysel bir mantar infeksiyonudur. En sık olarak tutulan bölgeler intertriginöz bölgeler denilen kıvrım yerleri veya derinin diğer nemli ve kapalı bölgeleridir. Tutunduğu bölgelerde oluşturduğu hastalıklar kısaca şu şekilde verilebilir:

✂ İntertriginöz Kandidiyazis: Parmak araları, meme altları, koltuk altları, kasık veya perianal bölge tutulur. Tutulan alan nemli ve kırmızıdır.

✕ Dolama: Tırnak çevresindeki deride eritem ve ödem görülür. Genellikle belirgin bir cerahat birikimi olmaz. Olay çok eskirse tırnakta sırtlanma veya yeşil kahverengi renk bozukluğu gelişebilir.

✕ Pamukçuk: Akut psödomembranöz kandidiyazis de denir. Oral kandidiyazis en sık rastlanan şeklidir. Oral mukozaya gevşek şekilde yapışmış beyaz plaklar şeklinde görülür.

✕ Vajinal Kandidiyazis: Kandidiyal vulvovajinitte vulvada eritem ve ödem vardır. Kültürde mantarlar yuvarlak veya oval görünümündedirler, 4-5 tanesi bir arada bulunur. Çapları besi yerinin yapısına ve kültürün yaşına bağlı olarak 2–14 mikron arasında değişmektedir. Kandida mayaları derinin normal florasının yanı sıra mukozalarda gastrointestinal kanalda ve vajina içinde de bulunur. Sıcaklık, kapalı kalma, epitelyum bariyer fonksiyonunun bozulması ve nemlilik gibi yerel faktörler bu mayaların derideki kolonizasyonunu arttırmırlar. Bu koşullar altında yüzeysel kandidiyazis ortaya çıkar. Normal bir konakta enjeksiyon genellikle akut olarak ortaya çıkar ve mayalara yönelik tedavi ile düzelir. Ancak, kronik ve yineleyici bir enjeksiyonla karşılaşıldığında altta yatan kolaylaştırıcı faktörlerin araştırılması gerekir. Kolaylaştırıcı faktörler arasında diabetes, mallitus, tropikal çevre, şişmanlık, sistemik antibiyotik veya doğum kontrol haplarının kullanımı, deri hastalıkları gibi faktörler sayılabilir [123].

3. DENEYSEL ÇALIŞMA

Bu bölümde sürdürülen deneysel çalışmalar ayrıntıları ile açıklanmıştır.

3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Cihazlar

- ✕ Cs (Aldrich, FW. 161)
- ✕ AA (Aldrich)
- ✕ SA (Aldrich)
- ✕ EGDMA (Aldrich)
- ✕ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (Merck)
- ✕ $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (BDH)
- ✕ Flukanazol (Pfizer)
- ✕ Borik asit (BDH Laboratory Reagents)
- ✕ H_3PO_4 (Merck)
- ✕ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Merck)
- ✕ NaOH (Merck)
- ✕ Asetik asit (Merck)
- ✕ Amonyum asetat (Merck)
- ✕ Etüv (Ultralab U-120)
- ✕ Terazı (Scaltec)
- ✕ Su banyosu (Mettler)
- ✕ Manyetik karıştırıcı (Şimşek Labortechnik)
- ✕ pH metre (Cyberscan 500)
- ✕ UV / Visible Spektrofotometre (UNICAM UV2 – 100)
- ✕ Freeze-dryer (Christ-Alfa 2-4 Model)
- ✕ Sputter coater, (Polaron SC502)
- ✕ Scanning electron microscope, (SEM) (Jeol, JSM-6060LV)

3.2. Hidrojellerin Hazırlanması

Çizelge 3.1 de sunulan oranlarda Cs-AA-SA içeren hidrojeller radikalik polimerleştirme yoluyla hazırlandı [114, 124, 125]. İlk basamakta 0,5g Cs 45,0 mL asetik asit/amonyum asetat tamponunda (pH = 4,0) çözüldü [126, 127]. Her jelde sabit miktarda kullanılan 5,0 mL Cs çözeltisine değişik miktarlarda AA ve SA monomerleri katıldı. Çapraz bağlayıcı olarak her karışıma 0,01 mL EGDMA ve 0,05g/0,05 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ / $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ redoks başlatıcı çifti ilave edilerek karışım hızlıca tüplere aktarıldı. 24 saat oda şartlarında beklendikten sonra tepkime sonunda silindir bloklar şeklinde elde edilen hidrojeller cam tüpler kırılarak dışarı çıkarıldı, 0,5 cm kalınlığında diskler halinde kesilerek sabit tartıma gelinceye kadar önce havada, daha sonra 37,0 °C de etüvde 48 saat kurutuldu [128].

Çizelge 3.1. Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan maddelerin miktarları

Monomer Hidrojel	Cs (g)	AA/SA (mol/mol)	Yorum
Cs-P(AA-ko-SA)-1	0,055	5/1	Sağlam
Cs-P(AA-ko-SA)-2	0,055	4/2	Sağlam
Cs-P(AA-ko-SA)-3	0,055	3/3	Sağlam
Cs-P(AA-ko-SA)-4	0,055	2/4	Sağlam
Cs-PAA	-	3/3	Sağlam
P(AA-ko-SA)	0,055	5	Sağlam
PAA	-	5	Sağlam

3.3. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdelerinin Gravimetrik Olarak Tayini

Bölüm 3.2 de belirtilen şekilde hazırlanan hidrojeller sabit tartıma gelene kadar etüvde kurutulup ilk tartımları alındıktan sonra (m_i) 30,0 mL saf su içine konularak ve su banyosu sürekli tazelenerek 48 saat boyunca oda

sıcaklığında bekletildi. Bu süre sonunda sudan çıkarılan hidrojeller tekrar sabit tartıma gelene kadar kurutuldu ve tartıldı (m_s). Her bir hidrojin jelleşme yüzdeleri Eş. 3.1 kullanılarak hesaplandı [129, 130].

$$\text{Jelleşme Yüzdesi} = \frac{m_s}{m_i} \times 100 \quad (3.1)$$

3.4. Hidrojellerin Şişme Deneyleri

Bu bölümde hidrojellerin zaman, sıcaklık ve pH a karşı şişme davranışlarının incelenmesi anlatıldı. Tüm deneyler jelleşmeye girmeyen bileşenlerinden yıkanarak arındırılmış üçer örnek üzerinden yürütüldü.

3.4.1. Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişiminin incelenmesi

Hidrojellerin şişme değerlerinin zamanla değişimi 37,0 °C de 36 saat süreyle incelendi. Etüvde kurutulup sabit tartıma getirilen disk şeklindeki kuru hidrojeller ilk tartımları alındıktan sonra (w_0), 30,0 mL Britton-Robinson (BR) tamponu (Bkz. EK:1) (pH=7,4) içeren ağzı kapalı şişelere konuldu. Belirli zaman aralıklarında ortamdan alınan hidrojeller, yüzeyleri hafif bir şekilde kâğıtla kurularak tartıldı (w) ve tekrar şişme ortamına konuldu. Bu işleme hidrojeller denge şişme değerine ulaşıncaya kadar devam edildi ve disklerin kütlelerindeki değişimler kaydedildi. Her bir hidrojin yüzde şişme (% Ş) değeri Eş. 3.2 kullanılarak hesaplandı [26, 131].

$$\text{Şişme} = \frac{w - w_0}{w_0} \times 100 \quad (3.2)$$

w = Şişirilmiş disk kütlesi,

w_0 = Kuru disk kütlesi

3.4.2. Hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişiminin incelenmesi

PAA hariç tüm hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi pH=7,4 de 24 saat süreyle incelendi. Etüvde sabit tartıma getirilen disk şeklindeki kuru hidrojeller tartıldıktan sonra (w_0), 30,0 mL BR tampon çözeltisi içeren ağzı kapalı şişelere konuldu. Hidrojellerin şişme değerlerine sıcaklık etkisini incelemek amacıyla 20,0; 30,0; 37,0; 40,0; 50,0 ve 60,0 °C sıcaklık sistemlerinde çalışıldı. Her sıcaklıkta, denge şişme süresi olan 24 saat bekletilen örnekler bulundukları ortamdan uzaklaştırıldı ve yüzey sularının fazlası bir kâğıtla alındıktan sonra tartıldı. % şişme değerleri Eş. 3.2 kullanılarak hesaplandı [132].

3.4.3. Hidrojellerin şişme değerlerinin pH ile değişiminin incelenmesi

PAA hariç tüm hidrojellerin şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi 37,0 °C de 24 saat süreyle incelendi. Etüvde kurutulup sabit tartıma getirilmiş olan disk şeklindeki hidrojeller tartılarak (w_0) 30,0 ar mL pH=2,0; pH=4,0; pH=6,0; pH=8,0; pH=10,0; pH=12,0 BR tampon çözeltilerine konuldu. 37,0 °C sıcaklıkta 24 saat bekletildikten sonra ortamdan çıkarıldı, kurulandı ve tartıldı (w). Hidrojellerin % şişme değerleri Eş. 3.2 kullanılarak hesaplandı.

3.5. Hidrojellerin SEM (Scanning Electron Microscope) İncelemeleri

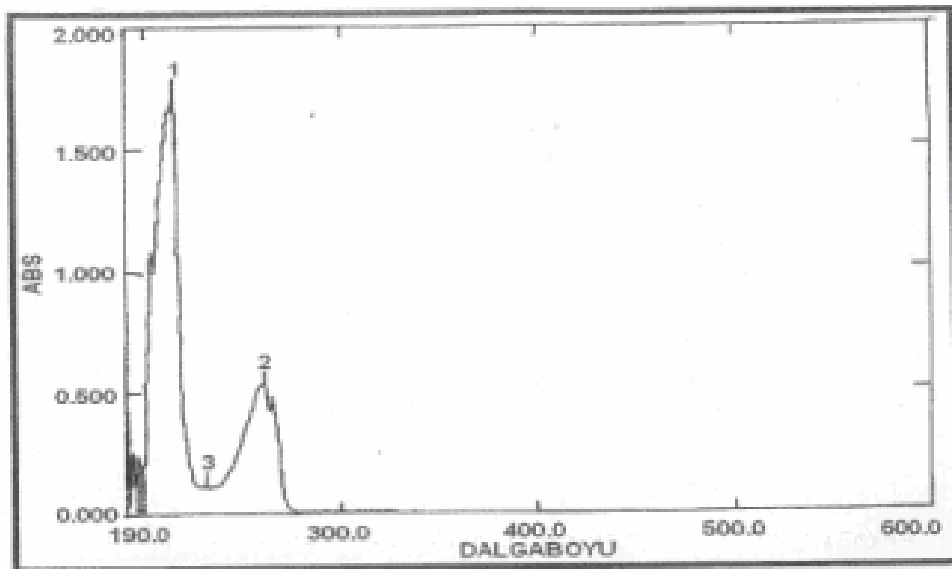
Cs-PAA, Cs-P(AA-co-SA)-1, P(AA-co-SA) hidrojellerinin kuru halleri ve şişmiş hallerinin morfolojik özellikleri, SEM ile çekilen yüzey ve kesit fotoğraflarından belirlendi. Şişmiş hidrojellerin gözenek yapısının gözlenebilmesi örnekler önce -20,0 °C deki bir derin dondurucuda 24 saat bekletildi ve daha sonra -85,0 °C daki bir freeze-dryer da (Christ-Alfa 2-4 Model) 1 hafta tutuldu. Tüm örnekler yüzeylerinin iletken hale getirilmesi için 200 Å kalınlığında altın ile kaplandı ve SEM incelemeleri gerçekleştirildi.

3.6. Flukonazol Salım Davranışları

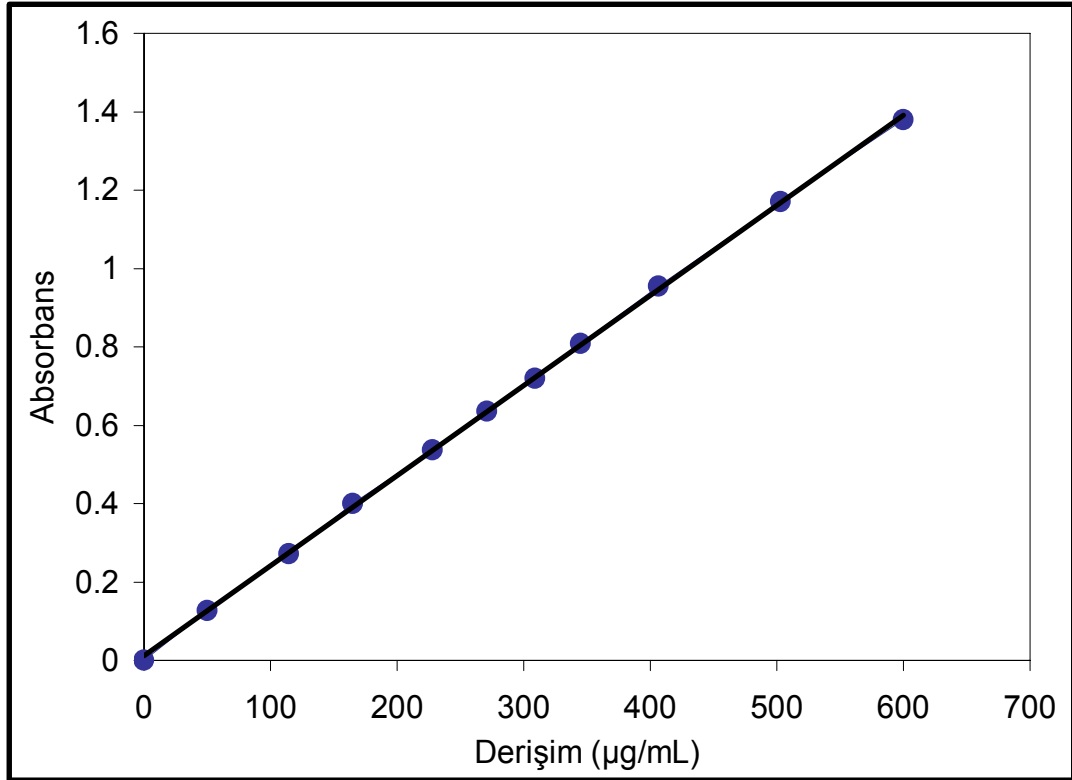
Sunulan çalışmada Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1 ve P(AA-ko-SA) hidrojellerden Flukonazol salımı incelendi. Söz konusu hidrojeller birbirlerinden farklı içeriklerde olmaları ve şişme değerlerinin yüksek olmaları nedeniyle seçildi. Deneylerin ayrıntıları aşağıdaki alt başlıklarda verildi.

3.6.1. Flukonazolün UV-spektrofotometrik analizi

Flukonazol ilaç salımının takip edilebilmesi için öncelikli olarak 5000 µg/mL BRT- Flukonazol çözeltisinin UV spektrofotometresinde 190–600 nm dalga boyları arasında spektrumu alındı ve maksimum absorbans verdiği en uygun dalga boyu $\lambda_{\max} = 261,0$ nm olarak belirlendi [133]. Daha sonra farklı derişimlerdeki Flukonazol çözeltilerinin güvenli çalışma dalgaboyu olan $\lambda_{\max} = 261,0$ nm de absorbansları ölçülerek Flukonazol için kalibrasyon doğrusu hazırlandı. Çizilen bu doğru deney süresince salınan Flukonazol derişimini belirlemekte kullanıldı. Flukonazolün dalga boyu-absorbans spektrumu ve kalibrasyon doğrusu Şekil 3.1 ve Şekil 3.2 de gösterildi.



Şekil 3.1. Flukonazolün 190-600 nm arasındaki UV spektrumu(pH = 4,0)



Şekil 3.2. Flukonazolün kalibrasyon doğrusu ($\lambda_{\max} = 261,0$ nm, pH = 4,0)

3.6.2. Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1, P(AA-ko-SA) hidrojellerine Flukonazol tutuklanması

Flukonazolün salımı vajinal ortamın pH sına yakın olan pH = 4,0 de en çok şişen hidrojeller, Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1, P(AA-ko-SA) kullanılarak takip edildi.

Bölüm 3.2 de anlatıldığı şekilde hazırlanan monomer–çapraz bağlayıcı çözeltilerine başlatıcı ilave edilmeden hemen önce 110 mg/jel disk olacak şekilde Flukonazol katıldı ve 24 saat süren jelleşme sonunda ilaç tutuklu hidrojeller üretilmiş oldu. Cam tüpler içerisinde çıkarılan silindir blok şeklindeki hidrojeller 1 er cm lik diskler halinde kesilerek havada kurutulmaya bırakıldı.

3.6.3. Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1, P(AA-ko-SA) hidrojellerinde Flukonazol salımının UV-spektrofotometresi ile tayini

Kapaklı cam şişelerde bulunan 100 er mL BR tampon çözeltilerine (pH = 4,0) Flukonazol tutuklu jel diskler konuldu. Bu ortamdan belirli saatlerde alınan 100 er μL örneklerin $\lambda_{\text{max}} = 261,0$ nm deki absorbans değerleri ölçüldü. Çalışma 37,0 °C de 30 saat süreyle yürütüldü ve hidrojellerden Flukonazol salımı absorbans-derişim grafiğı yardımıyla belirlendi.

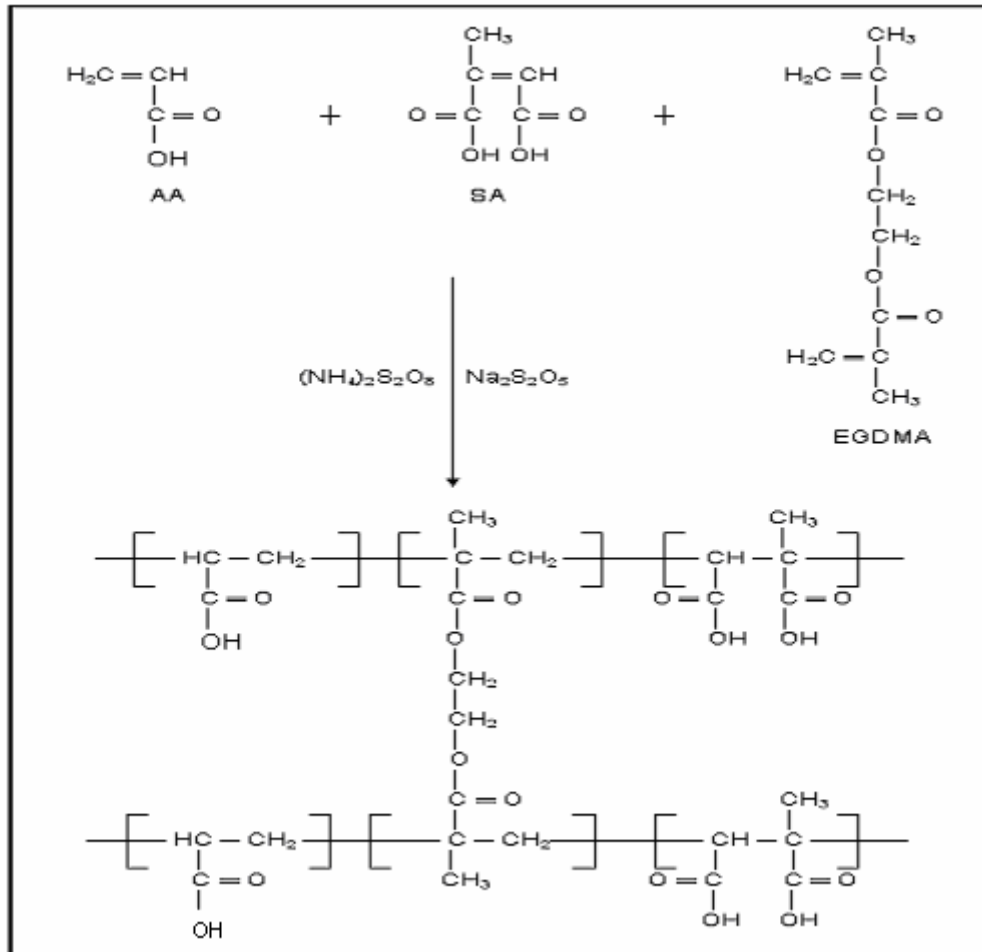
Tüm deneyler 3 paralel seri şeklinde yürütüldü.

4. DENEYSEL BULGULAR VE YORUM

Bu bölümde deneysel kısımda açıklanan yöntemlerin uygulamalarından elde edilen sonuçlar yorumları ile beraber alt başlıklar halinde sunulmuştur.

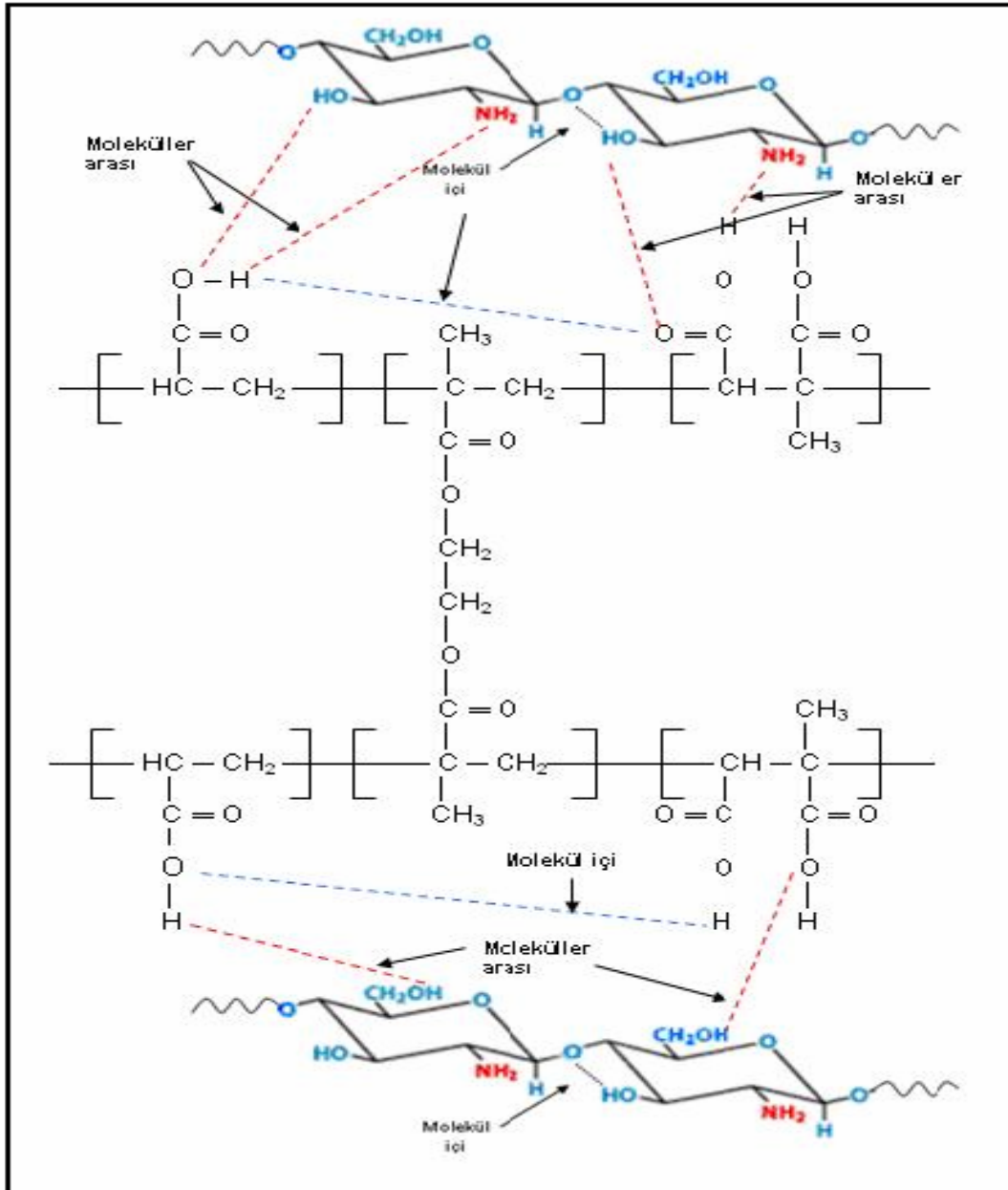
4.1. Hidrojel Oluşumu

Üretilen hidrojellere ait olası bir tepkime aşağıda sunulmuştur. Bu tepkime AA ve SA'nın, amonyum persülfat/sodyummetabisülfid başlatıcıları ve EGDMA çapraz bağlayıcısı eşliğinde kopolimerleştiği önerilmektedir [134].



Şekil 4.1. AA ve SA ya ait kopolimerleşme tepkimesi

Cs nin yarı-IPN tipi hidrojelde misafir polimer olarak yer aldığı düşünölen örneklörimizde, Cs ile ev sahibi kopolimer ağı yapı arasında olası H-bağları da söz konusu olabilir. Bu duruma ait bir önerme aşağıda sunulmuştur [128, 135].



Şekil 4.2. Cs ile SA-AA kopolimeri arasında oluştöğü varsayılan H-bağları

4.2. Hidrojellerin Jelleşme Yüzdesi Sonuçları

Bölüm 3.3 de anlatıldığı şekilde yürütülen jelleşme yüzdesi deneylerinden elde edilen sonuçlar Çizelge 4.1 de şişme yüzdeleri ile karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Çizelgede görülen sonuçlar şunlardır: En yüksek jelleşme PAA hidrojel için, en düşük jelleşme ise Cs-P(AA-ko-SA)-4 hidrojel için elde edilmiştir. Cs-PAA hidrojelleri karşılaştırıldığında, yapıya SA girmesinin jelleşmeyi azalttığı görülmüştür. Bunun sebebi olarak SA'nın sterik engellerden dolayı kopolimerleşme tepkimesine girmekte isteksiz olması düşünülebilir. Cs-PAA hidrojelde jelleşme oranı PAA hidrojeline göre düşüktür. Burada misafir polimer Cs'nin yapıya çok fazla giremediği düşünülebilir. 3'er mol AA ve SA kullanılarak hazırlanan P(AA-ko-SA) jelinin oluşmasındaki zorluğun ise daha da fazla olduğu gözlenmektedir.

Çizelge 4.1. Hidrojellerin jelleşme ve 37,0 °C, pH = 7,4 deki şişme yüzdeleri

Jel Türü	Jelleşme yüzdesi	Şişme yüzdesi
Cs-P(AA-ko-SA)-1	61,5	1160
Cs-P(AA-ko-SA)-2	55,1	900
Cs-P(AA-ko-SA)-3	48,4	956
Cs-P(AA-ko-SA)-4	47,6	900
Cs-PAA	66,2	1450
P(AA-ko-SA)	49,0	943
PAA	82,6	2250

4.3. Hidrojellerin Şişme Deneyleri Sonuçları

Üretilen hidrojellerin şişme deneyleri Bölüm 3.4 de anlatıldığı şekilde yürütülen şişme testlerinin sonuçları alt başlıklar halinde sunulmuştur.

4.3.1. Hidrojellerin % şişme değerlerinin zamanla değişimi

Hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin zamanla değişim Bölüm 3.4.1 de anlatıldığı şekilde incelenmiş, sonuçlar EK-3’de verilmiş ayrıca Şekil 4.3 deki grafikte sunulmuştur.

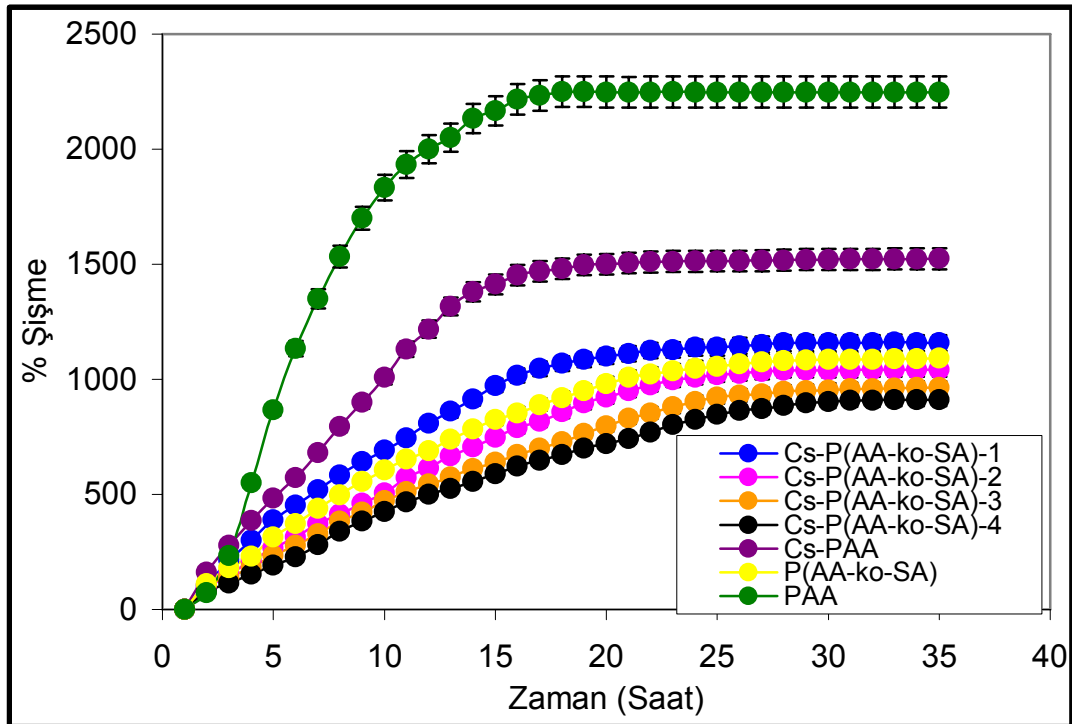
Şekil 4.3 de görüldüğü gibi, tüm hidrojellerin % şişme değerleri zamanla artmış ve yaklaşık 24 saat civarında dengeye ulaşmıştır. Sabit kaldığı bu % şişme değeri daha sonra yapılan deneylerde denge şişme süresi olarak kullanılmıştır [16, 136, 137].

En çok şişen hidrojel AA in tek başına kullanıldığı hidrojeldir ki bu hidrojin jelleşme oranı da oldukça yüksektir. Söz konusu yapıya Cs ve SA ilavesi ile elde edilen Cs-PAA ve P(AA-ko-SA) hidrojellerinin jelleşme oranları hızla düşmüş ve aynı zamanda şişme değerlerinin de yaklaşık yarı yarıya azaldığı gözlenmiştir.

Cs, AA ve SA kullanılarak hazırlanan hidrojellerin şişme değerleri incelendiğinde, SA miktarı arttıkça yapının daha az şiştiği gözlenmiştir. Esasında beklenen sonuç bunun tersidir. SA mol başına AA in iki kat fazlası -COOH grubu içermektedir. Bu da SA ilavesi ile şişmenin artmasını gerektirir. Ancak böyle bir sonuç elde edilememiştir. Bu durum iki yönden açıklanabilir:

SA miktarı arttıkça diğer monomer ve polimerlerin yapıya girmesi ve dolayısıyla jelleşmesi yüzdeleri azalmıştır. Hazırlanan hidrojellerde sırasıyla 1 mol AA (72,0 g/mol) çıkarılıp yerine 1 mol SA (130,09 g/mol) ilave edildikçe toplam kütlede ciddi bir artış gözlenmiştir. Bu kütle içinde çapraz bağlayıcının işlevini tam olarak yerine getirmesinde zorluklar olabilir. Ayrıca SA da bulunan iki karboksilli asit grubu polimerleşmede sterik engel de oluşturabilmektedir. Bu durum jelleşme oranlarının düşmesine ve buna bağlı olarak ta şişme değerlerinin düşmesine neden olmaktadır.

Öte yandan kullanılan SA miktarları literatür değerlerinin bir miktar üstündedir. SA gibi iyonik jel oluşumunu sağlayan monomerlerin yapıda bulunma miktarlarının artırılması ile şişme değerlerinin önce arttığı daha sonra düştüğü diğer çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun sebebi, SA miktarının artmasının, iyonlaşmayı zorlaştırması ve giderek hidrofobik etkilerin baskın hale gelmesidir. Kullanılan az miktarlardaki SA'nın iyonlaşması kolay olduğundan yapı hidrofilik bir karakter alırken yapıya daha fazla SA'daki karboksilik asit gruplarının iyonlaşması elektrostatik kuvvetlerin azalması dolayısıyla zorlaşmakta ve yapı hidrofobik bir karakter kazanmaktadır. Yapıya daha fazla SA ilavesiyle birlikte hidrofilik karakter ile hidrofobik karakter arasında bir denge oluşmakta ve bundan dolayı makromoleküler zincirde gevşemeler azalmaktadır. Bu da şişmenin düşmesine neden olmaktadır [138].

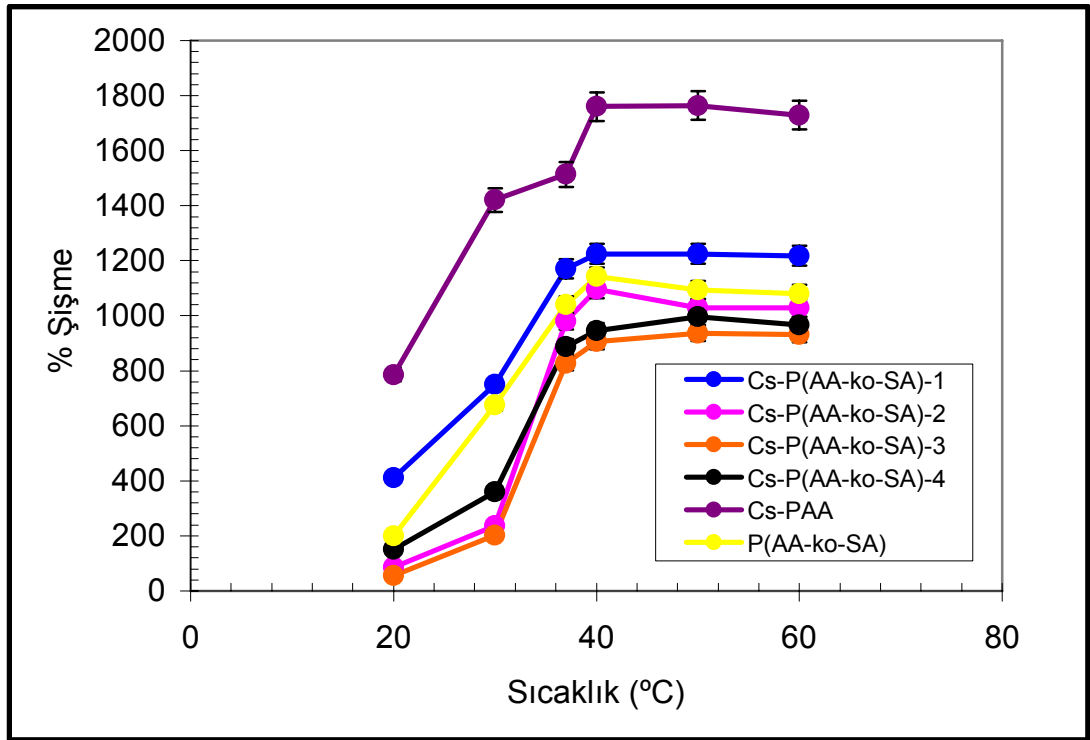


Şekil 4.3. Hidrojellerin % şişme değerlerinin zamanla değişim grafiği (37,0 °C, pH = 7,4)

4.3.2. Hidrojellerin % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişimi

Hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişim sonuçları EK-.4 de verilmiş, ayrıca sonuçlar grafiğe alınarak Şekil 4.4 de sunulmuştur. Bu deney grubunda en yüksek şişme yüzdesine sahip olan ve tek bir polimer içeren PAA hidrojel hariç tutulmuştur.

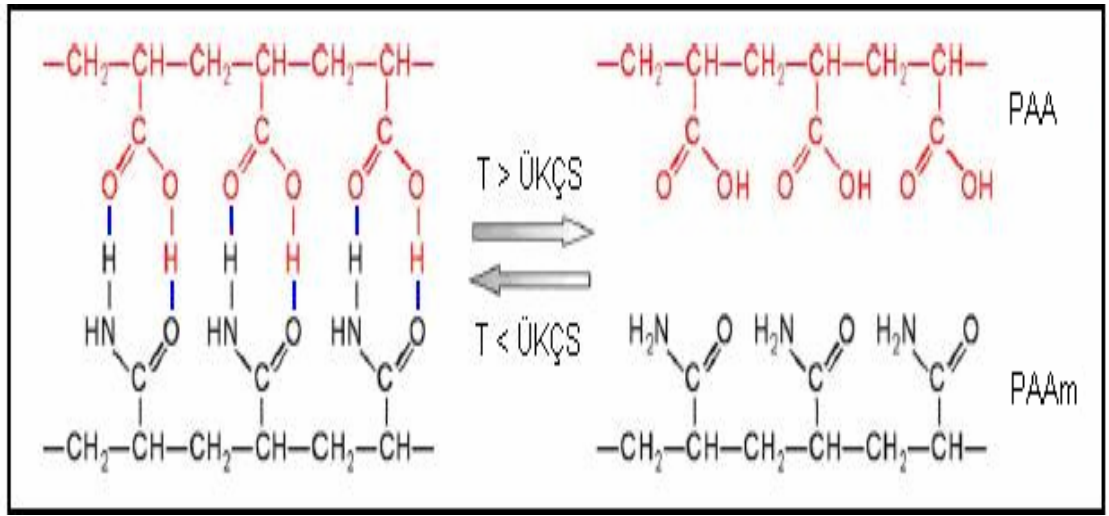
Bu şekilden de görüldüğü gibi şişme değerleri tüm hidrojeller için sıcaklıkla önce bir artma göstermiş ve sonra 40,0 °C civarında dengeye ulaşmıştır. En fazla şişme gösteren hidrojel Cs-PAA dir. Diğer hidrojellerin şişme değerleri Şekil 4.3 de sunulan sıralanmaya uymaktadır.



Şekil 4.4. Hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişim grafiği (pH = 7,4 ; 24 saat)

Tüm hidrojeller 30,0 °C ile 40,0 °C arasında hızlı bir şişme davranışı göstermiştir. Bu durum sıcaklık artışı ile polimer moleküllerinin termal hareketliliklerinin artmasına bağlanabilir [139]. Ayrıca kullanılan tüm yapıların

sıcaklıkla büzülme göstermeyen, şişme gösteren özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. Böylece elde edilen bu sonucun literatüre uygun olduğu söylenebilir. Bu durum ayrıca AA ile SA arasında gerçekleşme ihtimali bulunan H-bağları ile de açıklanabilir. AA-AAm den hazırlanan hidrojellerin sıcaklık artışı ile şişme değerlerinin artışı H-bağlarının kırılması ile açıklanmaktadır. Literatürde bu duruma ait verilen bir olası tepkime Şekil 4.5 te sunulmuştur [140].



Şekil 4.5.AA-Am hidrojellerinin sıcaklık artışı ile H-bağlarının kırılması

Bu mekanizma incelendiğinde kendi hidrojellerimizde olası H-bağlarının sıcaklık artışı ile kırıldığını ve böylece şişme yüzdelerinin arttığını söylememiz mümkündür.

SA miktarı arttıkça sıcaklık karşısında şişme değerleri daha düşük kalmıştır. Genel olarak 20,0°C ile 50,0°C arasında hidrojellerin şişme yüzde değerlerinin iki kat civarında arttığı gözlemlendiğinden Cs-P(AA-co-SA)-1 hidrojelini başta olmak üzere tüm hidrojellerin sıcaklık değişimleri karşısında belli bir tepki verdikleri söylenebilir.

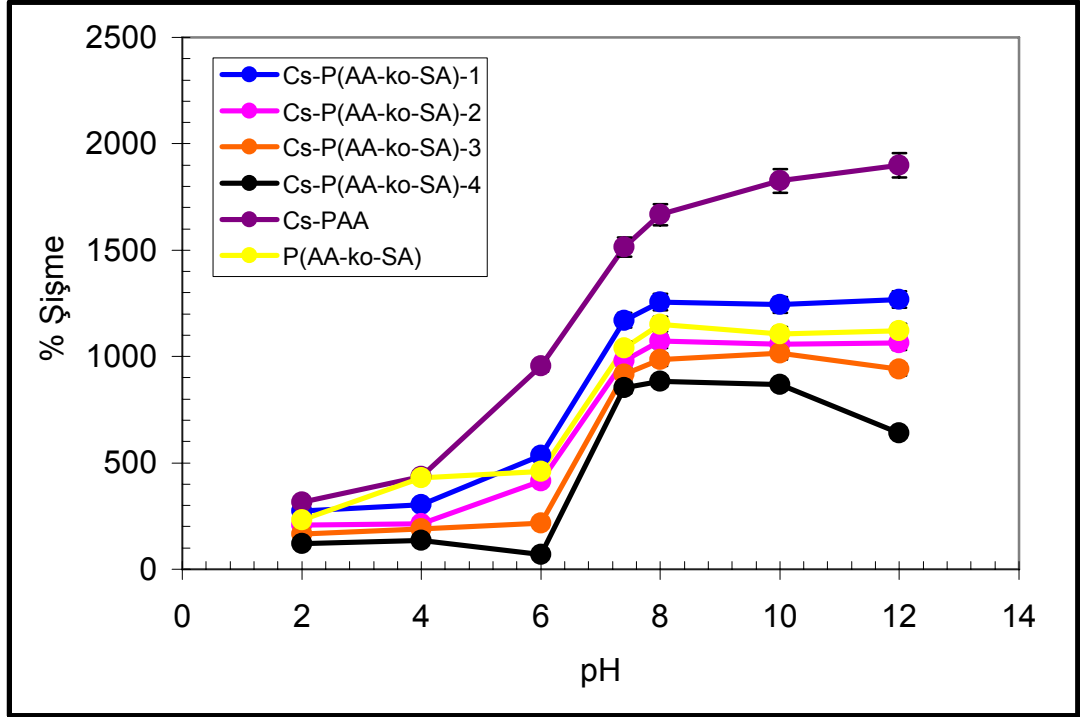
4.3.3. Hidrojellerin % şişme değerlerinin pH ile değişimi

PAA hariç tüm hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin pH ile değişim sonuçları EK- 5 de verilmiş, ayrıca sonuçlar grafiğe alınarak Şekil 4.6 da sunulmuştur.

Sonuçlardan görüleceği gibi, tüm hidrojeller düşük pH larda az, yüksek pH larda çok şişmiştir. Bu iyonik AA içeren hidrojellerde genel olarak gözlenen bir durumdur. PAA polimeri iyonik ve hidrofilik bir polimerdir. pKa değerinin ($pK_a=4,25$) üstündeki ve altındaki değerlerde AA içeren hidrojellerin şişme oranları önemli değişiklikler gösterir [141,142] .Çünkü AA gibi karboksilli asit grubu içeren hidrojellerdeki bu gruplar, yüksek pH larda kolaylıkla iyonlaşırken düşük pH lar da daha az iyonlaşırlar. Böylece hidrojelde oluşan iyonlaşmış gruplar birbirlerini iterek yapının gevşemesini artırır ve şişmeyi kolaylaştırır [138, 143, 144]. pH değişimi karşısında en çok şişme gösteren Cs-PAA hidrojeli olmuştur. Bunun nedeninin yüksek jelleşme oranı olduğu düşünülmektedir. Jel yapıya SA ilavesinin şişme değerlerini pH karşısında daha etkili olarak artırması beklenirdi. Ancak göreceli olarak düşürdüğü belirlenmiştir. Aslında bu beklenen bir sonuç değildir.

Yapıya ilave edilen SA nın miktar olarak literatür değerlerinin üstünde olması nedeniyle, jelleşmelerin düştüğü daha önce belirtilmişti. Jelleşme oranlarının düşmesi, yapıda beklenenden daha az SA nın yer almasına yol açmış ve şişme değerlerinde de beklenen artışlar gözlenememiştir. SA ilavesi, yapının hidrofilik karakteri ile hidrofobik karakteri arasında bir denge oluşturmuş ve bu da jel yapının beklenen şişme değerini göstermemesine neden olmuştur.

Yapıda SA gibi diprotik bir asit ($pK_{a1}=6,17$) [145] bulunmasına rağmen sadece bir iyonlaşma basamağının görülmesinin nedeni olarak asitlik sabitlerinin üst üste binmesi düşünülebilir. Ayrıca ikinci iyonlaşma sabiti çok küçük olduğundan bu pH daki iyonlaşmaya bağlı şişme artışı gözlenememiş olabilir [138].



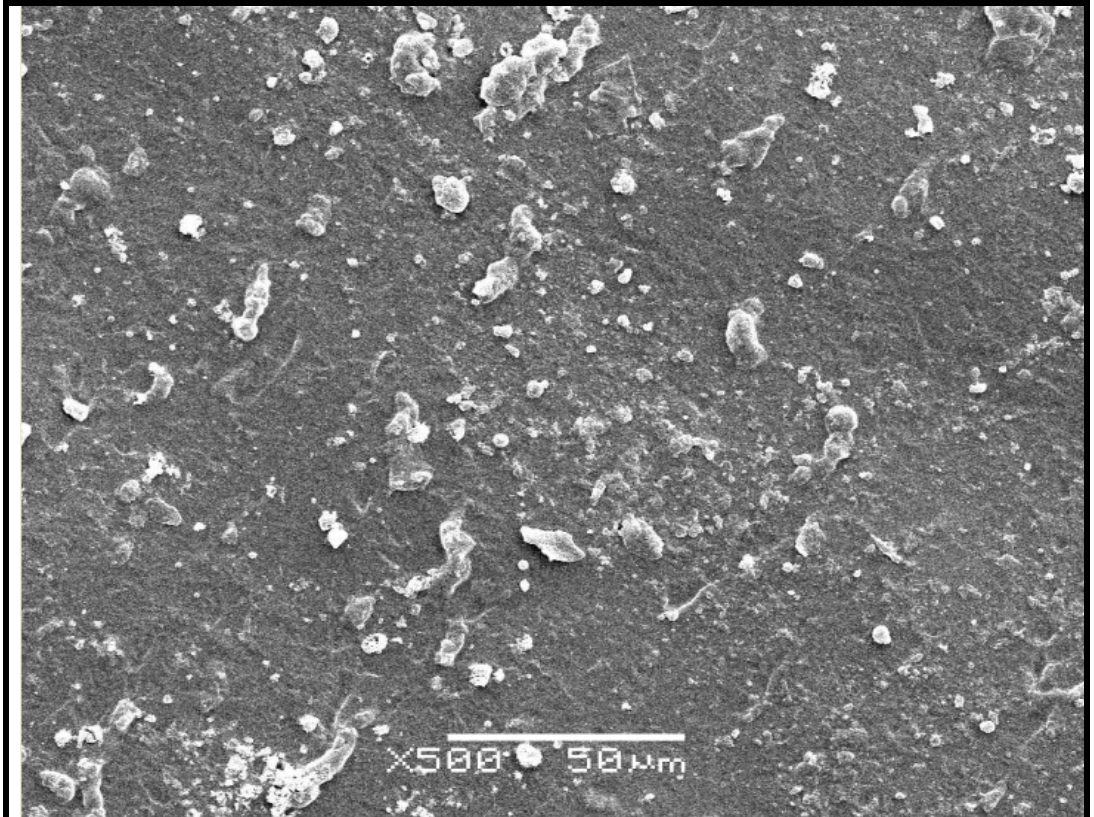
Şekil 4.6. Hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin pH ile değişim grafiği (37,0 °C, 24 saat)

4.4. Hidrojellerin SEM Analizleri

Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1 ve P(AA-ko-SA) örneklerinin SEM fotoğrafları Bölüm 3.5 de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiş ve elde edilen fotoğraflar Resim 4.1 ve Resim 4.2 de sunulmuştur.

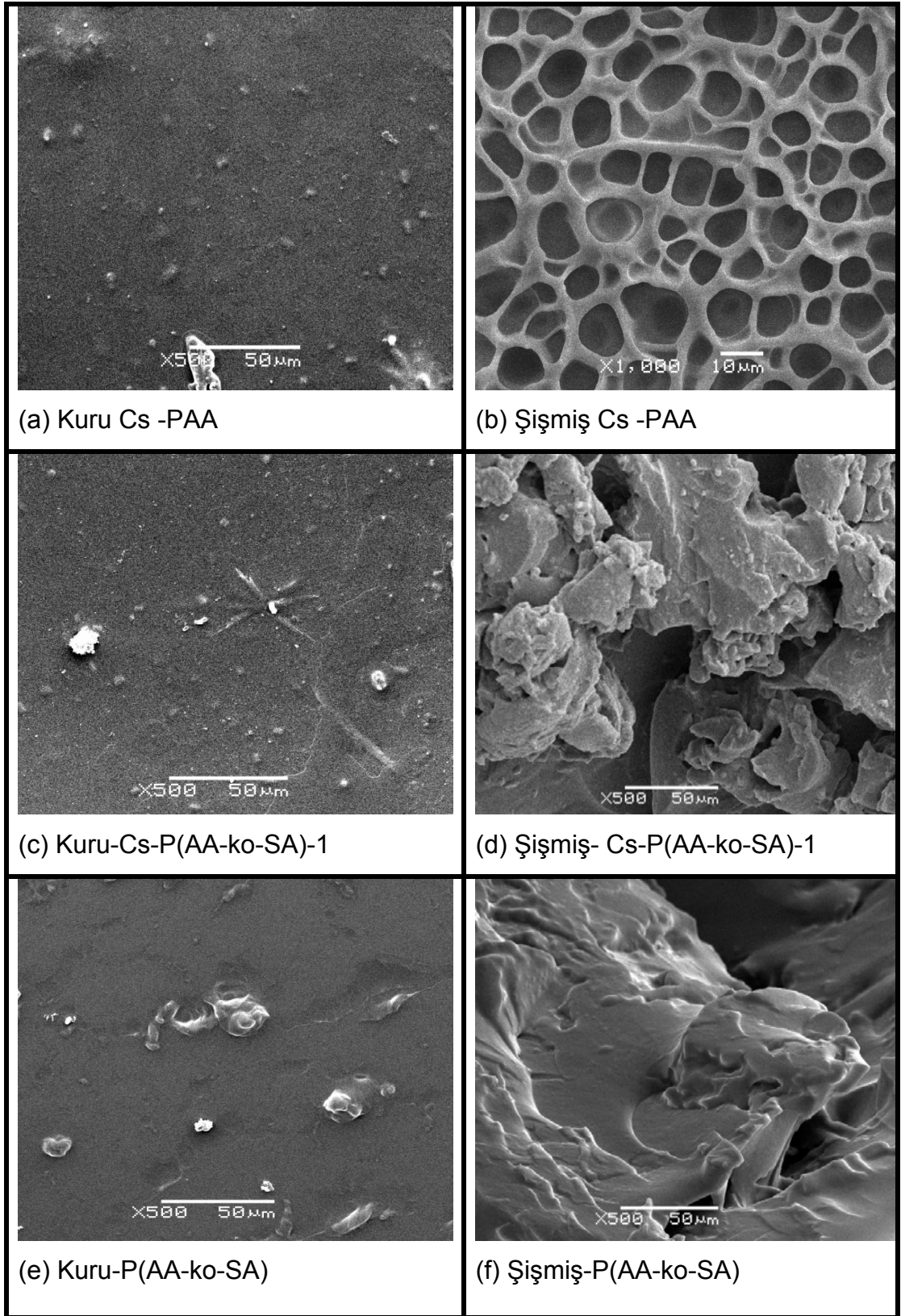
Hidrojellerin SEM fotoğrafları incelendiğinde, ıslak ve kuru jeller arasındaki morfolojik yapı farklılıkları açıkça görülmektedir. Bu hidrojeller arasında en çok şişen Cs-PAA hidrojelinin ıslak halinin diğer hidrojellere göre daha çok gözenekli olduğu ve gözeneklerin oldukça homojen olarak dağıldığı ortaya çıkmıştır. Cs-PAA göre daha az şişmiş olan Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojelinin ise gözeneklerinin daha az ve süngerimsi bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. P(AA-ko-SA) hidrojelinin ise Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojellerine göre çok daha az şiştiğini ve yapısındaki gözeneklerin çok daha az olduğu gözlenmiştir. P(AA-ko-SA), Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojellerinde

bulunan SA'nın oranı arttıkça gözenekliliği azalttığını ve bundan dolayı da Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojelinin P(AA-ko-SA) hidrojeline göre gözenekliliğinin daha fazla olduğu görülmektedir. Bununla birlikte; yapısında SA bulunmayan Cs-PAA hidrojelinin ise P(AA-ko-SA), Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojellerine nazaran daha gözenekli olduğunu söylememiz mümkündür.



(a) Flukonazol yüklü Cs- P(AA-ko-SA)-1

Resim 4.1. Flukonazol yüklü Cs- P(AA-ko-SA)-1 hidrojelinin fotoğrafı



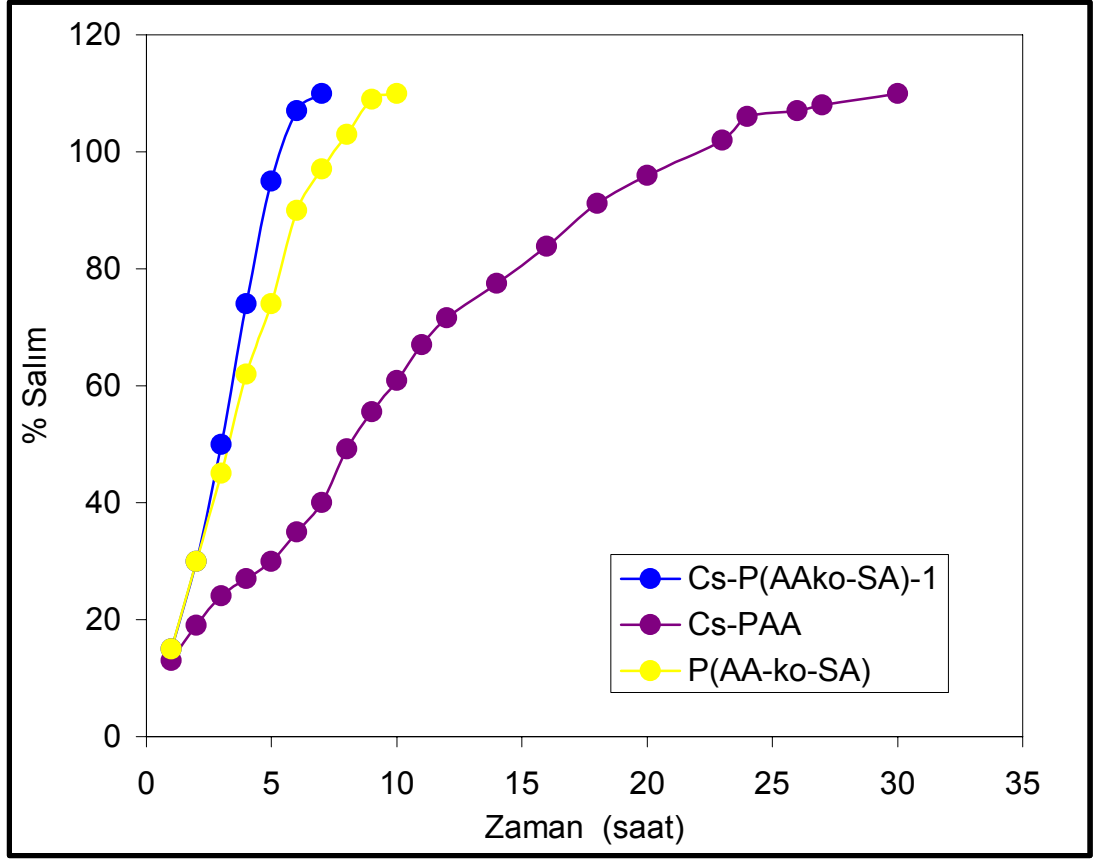
Resim 4.2. Hidrojellerin kuru ve ıslak yüzey fotoğrafları

4.5.Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1, P(AA-ko-SA) Hidrojellerinden Flukonazol Salım Davranışı

pH - % şişme sonuçlar ilaç salım deneyleri açısından değerlendirildiğinde, Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1 ve P(AA-ko-SA) hidrojellerinin pH = 4,0 de yüksek şişme değerleri gösterdiği bulunmuştu. Söz konusu üç hidrojel, şişme özelliklerinin yanı sıra yapısal özellikleri nedeniyle de vajinal ortamda ilaç salımı deneyleri için seçilmiştir.

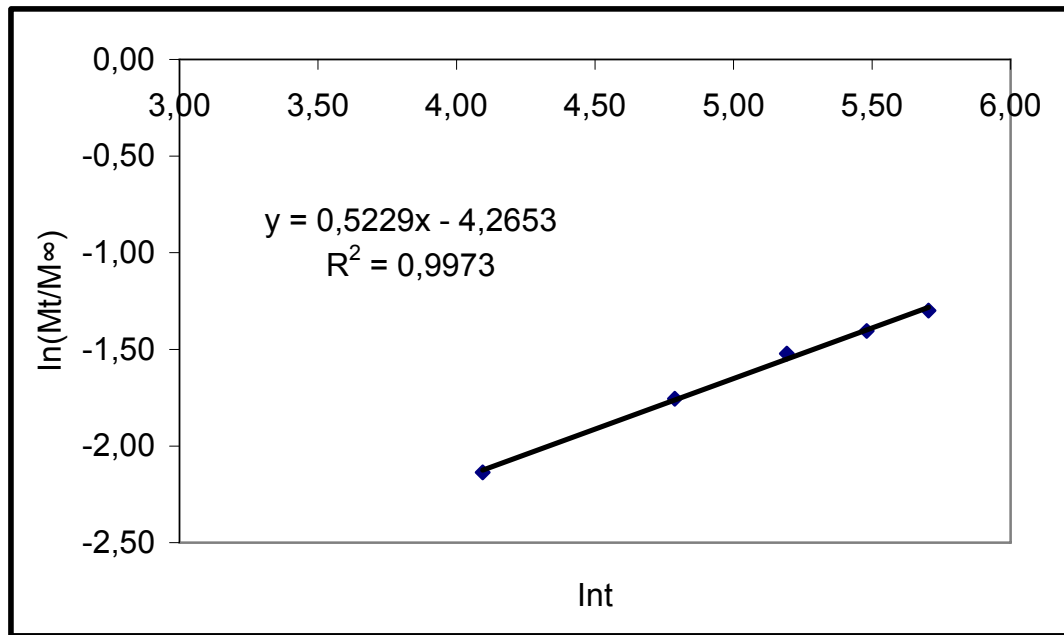
Seçilen hidrojellerden Flukonazol salım deneyleri Bölüm 3.6.3 de anlatıldığı şekilde yürütülmüş, elde edilen sonuçlar Ek-6 de verilerek ayrıca Şekil 4.6 de sunulmuştur.

Şekil 4.7 de pH= 4,0 için salımlara bakıldığında en hızlı Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojelinin salımını ilk 7 saatte tamamladığı gözlenirken P(AA-ko-SA) hidrojelinin 10 saatte içerisine yüklenen ilacın tamamını hızla saldıgı görülmüştür. Cs-PAA ise 30 saat civarında % salımını tamamlamaktadır. pH=4,0 ve pH=7,4 e bakıldığında sonuçların makul görüldüğü ve tahmin edilen salım değerlerine ulaşıldığı görülmüştür. Bu jellerdeki bu farklı sürelerde ilacı salmalarının nedeni yapıya SA girdikçe yapının gözenekliliğinin artması ve buna bağlı olarakta ilacın matriks sistemden daha kısa sürede difüze olmasındandır.

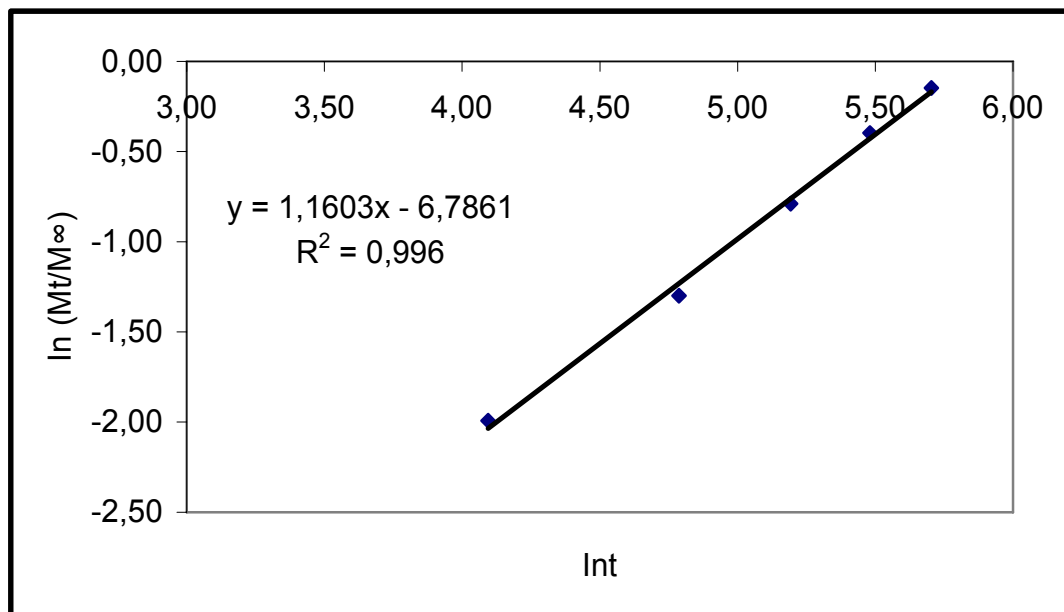


Şekil 4.7. Flukonazolün Cs-PAA, Cs-P(AA-ko-SA)-1, P(AA-ko-SA) için % salım-zaman grafiği

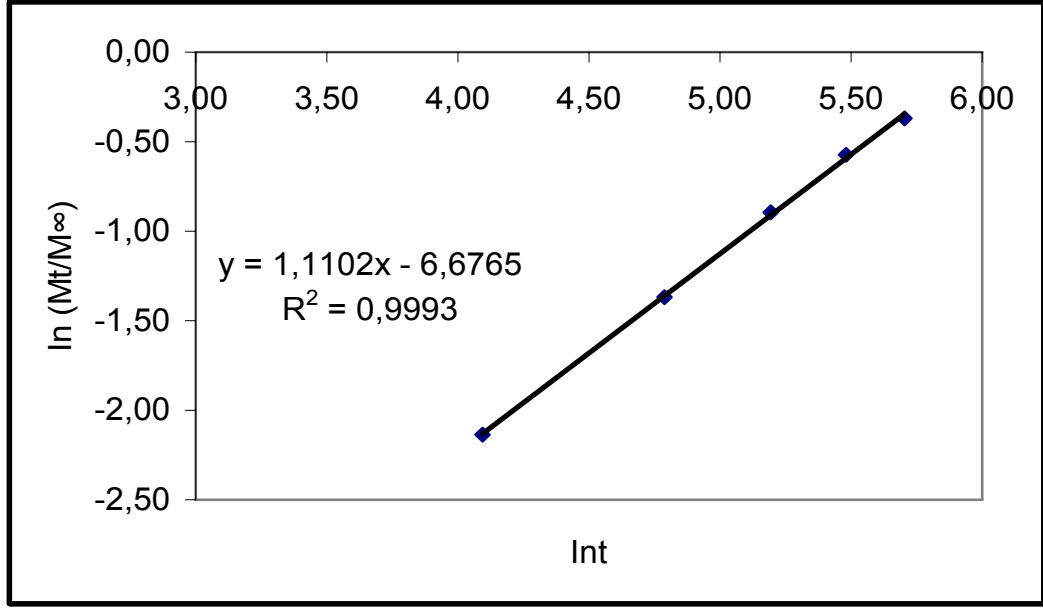
Flukonazolün salımına ait kinetik verilere geçmek için Eş. 2.1 den yararlanılarak çizilen $\ln(M_t/M_\infty) - \ln t$ grafikleri Şekil 4.8 - Şekil 4.10 da ve bunlara ait veriler EK-7, EK-8, EK-9 da sunulmuştur.



Şekil 4.8. Cs-PAA hidrojelinin flukonazol salım kinetiği



Şekil 4.9. Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojelinin flukonazol salım kinetiği



Şekil 4.10. P(AA-ko-SA) hidrojellerinden flukonazol salım kinetiği

Kullanılan hidrojellerinin sırasıyla k ve n değerleri şöyle bulunmuştur; Cs-PAA $k=1,40 \times 10^{-2}$ $n=0,52$, Cs-P(AA-ko-SA)-1 $k=1,13 \times 10^{-3}$ $n=1,16$, P(AA-ko-SA), $k=1,26 \times 10^{-3}$ ve $n=1,11$ dir.

Şekil 4.8 den Cs-PAA, $k=1,40 \times 10^{-2}$ ve $n=0,52$ olarak hesaplanmıştır. Bu değerlere bakılarak Cs-PAA hidrojelinin Fick Yasalarına göre $0,5 < n < 10$, olduğu için flukonazol salım mekanizmasının Fick Yasalarına uymayan (anormal) difüzyon mekanizmasına uyduğu görülmüştür.

Yine aynı biçimde Şekil 4.9 dan $k=1,13 \times 10^{-3}$ ve $n=1,16$ olarak hesaplanmıştır. Bu değerlere bakılarak Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojelinin Fick Yasalarına göre $n > 1,0$ olduğu için flukonazol salım mekanizmasının süper durum II mekanizmasına uyduğu görülmüştür. Deneysel ortam olan pH=4,0 da Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojelinde AA ve SA'nın karboksil grupları iyonlaşmış bu da ortamdaki iyon derişimini ve dolayısıyla da osmotik şişme basıncını artırmıştır. Ayrıca hidrojelde makromolekül zincirleri boyunca oluşan karboksilat grupları arasındaki elektrostatik itmede zincir gevşemesine

neden olmuştur. Bu iki faktörden dolayı flukonazol salım davranışının süper durum II mekanizmasına uyduğunu söyleyebiliriz [27, 138, 144].

Yine aynı biçimde Şekil 4.10 dan $P(AA\text{-}ko\text{-}SA)$, $k=1,26 \times 10^{-3}$ ve $n=1,11$ olarak hesaplanmıştır. Bu değerlere bakılarak $P(AA\text{-}ko\text{-}SA)$, hidrojelinin Fick Yasalarına göre $n>1,0$ olduğu için flukonazol salım mekanizmasının süper durum II mekanizmasına uyduğu görülmüştür.

5. SONUÇLAR

✕ Amonyum persülfat/sodyummetabisülfid başlatıcısı ve etilen glikol dimetakrilat çaprazbağlayıcısı eşliğinde, serbest radikal polimerleşme tekniği Cs/AA/SA bazlı kopolimerik ve/veya yarı-IPN tipi 6 tür hidrojel üretilmiştir. Hazırlanan hidrojellerin jelleşme yüzdeleri, gravimetrik yöntem kullanılarak hesaplanmış ve en yüksek jelleşme yüzdesi Cs-PAA hidrojelinde, en düşük jelleşme yüzdesi ise Cs-P(AA-ko-SA)-4 hidrojelinde gözlenmiştir. Diğer hidrojellere bakıldığında yapıya SA girmesinin % jelleşme değerini azalttığı saptanmıştır.

✕ Hidrojellere zamana karşı şişme testleri uygulanmış, en yüksek şişme değeri Cs-PAA hidrojeli için yaklaşık olarak % 1524, en düşük şişme değeri ise Cs-P(AA-ko-SA)-4 hidrojeli için yaklaşık olarak % 914 olarak elde edilmiştir.

✕ Üretilen hidrojellere sıcaklığa karşı şişme testleri uygulanmıştır ve tüm hidrojeller için en düşük şişme değeri 20,0 °C de elde edilmiştir. 37,0 °C de en çok şişen hidrojin Cs-PAA olduğu en az şişen jelin ise Cs-P(AA-ko-SA)-3 olduğu gözlenmiştir.

✕ Hazırlanan hidrojellere pH ya karşı şişme testleri uygulanmış ve tüm hidrojellerin % şişme değerlerinin pH ile önce hızla arttığı ve daha sonra fazla değişmediği gözlenmiştir. pH değişiminden en çok Cs-P(AA-ko-SA)-1 ve en az etkilenen jelin ise Cs-P(AA-ko-SA)-4 olduğu gözlenmiştir.

✕ Hazırlanan hidrojellerin yüzey SEM fotoğrafları çekilmiş ve bu hidrojeller arasında en çok şişen Cs-PAA hidrojinin diğer hidrojellere göre daha çok gözenekli olduğu belirlenmiştir.

✕ Hidrojeller arasında en çok şişen Cs-PAA hidrojinin ıslak halinin diğer hidrojellere göre daha çok gözenekli olduğu ve gözeneklerin oldukça

homojen olarak dağıldığı ortaya çıkmıştır. Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojelinin ise gözeneklerinin daha az ve süngerimsi bir yapıya sahip olduğu görülmüştür. P(AA-ko-SA) hidrojelinin ise yapısındaki gözeneklerin çok daha az olduğu gözlenmiştir.

✂ Şişme davranışı uygun olan Cs-P(AA-ko-SA)-1, Cs PAA, P(AA-ko-SA), hidrojellerine Flukonazol salımı UV spektrofotometresi ile takip edilmiştir. Cs-P(AA-ko-SA)-1, P(AA-ko-SA), hidrojellerinde de Flukonazol salımı ortalama 10 saat içerisinde salımını tamamlamış ve Cs-PAA hidrojelisi ise yaklaşık 30 saat civarında salımını tamamladığı görülmüştür.

✂ Kullanılan hidrojellerinin sırasıyla k ve n değerleri şöyle bulunmuştur; Cs-PAA $k=1,40 \times 10^{-2}$ $n=0,52$, Cs-P(AA-ko-SA)-1 $k=1,13 \times 10^{-3}$ $n=1,16$, P(AA-ko-SA), $k=1,26 \times 10^{-3}$ ve $n=1,11$ dir. Bu değerlere göre Cs-PAA Hidrojeli Fick olmayan duruma uymaktadır, Cs-P(AA-ko-SA)-1 ve P(AA-ko-SA) hidrojelinde süper durum II ye uyduğu saptanmıştır.

✂ Elde edilen salım verilerine göre Flukonazol salımı için tasarlanan sistemlerden, Cs-PAA hidrojelinin, diğerlerine göre daha uzun ve kontrollü bir biçimde salım yapabileceği gözlenmiş ve bu hidrojelini amaca uygun olarak geliştirilebileceği düşüncesine ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bryne, M.E., Park, K., Peppas, N.A., "Molecular imprinting within hydrogels" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 54: 149-161 (2002).
2. Brannon-Peppas, L., "Preparation and characterization of crosslinked hydrophilic networks" , in: Brannon-Peppas, L., Harland, R.S. (Eds.), **Absorbent Polymer Technology**, Elsevier, Amsterdam, 46-66 (1990).
3. Duran, S., Şolpan, D., Güven, O., "Synthesis and characterization of acrylamide-acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes" , A Thesis of Master of Science, **The Institute for Graduated Studies in Pure and Applied Sciences of Hacettepe University**, Ankara, 6-8 (2000).
4. Taşdelen, B., Kayaman, N., Güven, O., Baysal, B.M., "Anticancer drug release poli(N-isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels" , **Radiat. Phys. Chem.**, 73: 340-345 (2005).
5. Elvira, C., Mano, J.F., Roman, J.S., Reis, R.L., "Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems" , **Biomaterials**, 23: 1955-1966 (2002).
6. Karadağ, E., Saraydin, D., Çetinkaya, S., Güven, O., "In vitro swelling studies and preliminary biocompatibility evaluation of acrylamide-based hydrogels" , **Biomaterials**, 17: 67-70 (1996).
7. Peppas, A.N., Wright, S.L., "Drug dissolution and binding in ionizable interpenetrating networks from Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid)" , **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 46: 15-29 (1998).
8. Arslan, F., Tümtürk, H., Çaykara, T., Şen, M., Güven, O., "The effect of gel composition on the adsorption of invertase on poly(acrylamide/maleic acid) hydrogels" , **Food Chem.**, 70: 33-38 (2000).
9. Roseman, T.J., Carderelli, N.F., "Monolithic polymer devices" , **Control. Release Tech.**, Florida, 11: 46-49 (2001).
10. Zhang, J., Peppas, N.A., "Synthesis and characterization of pH- and temperature-sensitive poly(methacrylic acid)/poly(N-isopropylamide) interpenetrating polymeric Networks" , **Macromolecules**, 33: 102-107 (2000).
11. Park, K., Shalaby, S.W.W., Park, H., "Biodegradable hydrogels for drug delivery" , **Technomic Publishing Co. Inc.**, 1-12, 35-66 (1993).

12. Peppas, N.A., Mikos, A.G., "Preparation methods and structure of hydrogels" , **Hydrogels Med. and Pharm.**, 1: 1-25 (1986).
13. Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., Dubovik, A.S., Grinberg, N.V., Burova, T.V., Grinberg, V.Y., "Temperature-sensitive chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) interpenetrated networks with enhanced loading capacity and controlled release properties" , **J. Control. Release**, 102: 629-641 (2005).
14. Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., "Hydrogels in pharmaceutical formulations" , **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 50: 27-46 (2000).
15. Sinko, P., Kohn, J., Polymeric Drug Delivery Systems:An Overview, Polymeric Drug Delivery Systems:Properties and Application, **American Chemical Society**, Washington DC, 18-21(1993).
16. Qui, Y., Park, K., "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery" , **Adv. Drug Deliv. Rev.**, 53: 321-339 (2001).
17. Gupta, P., Vermani, K., Garg, S., "Hydrogels from controlled release to pH-responsive drug delivery" , **Drug Discov. Today**, 7: 569-578 (2002).
18. Güven, O., Şen, M., "Preparation and characterization of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogels" , **Polymer**, 42: 7634-7652 (2001).
19. Mahdavinia, G.R., Pourjavadi, A., Hosseinzadeh, H., Zohuriaan, M.J., "Modified chitosan 4. Superabsorbent hydrogels from poly(acrylic acid-co-acrylamide) grafted chitosan with salt- and pH-responsiveness properties" , **European Polymer Journal**, 40: 1399-1407 (2004).
20. Akçakaya, İ., "İyonik poli(N,N dimetilakrilamid-ko-akrilamid) hidrojellerinin sentezi ve şişme davranışları" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 3-5, 13-17 (2005).
21. Huglin, M.B., Zakarai, M.B., "Swelling properties of copolymeric hydrogels prepared by gamma irradiation" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 31: 457-475 (1986).
22. Bulut, M., "Makrogözenekli poli(akril amit) hidrojellerinin hazırlanması ve farklı ortamlardaki şişme davranışlarının incelenmesi" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 5-14, 16-19 (2005).
23. Chen, J., Park, K., "Superporous hydrogels fast responsive hydrogel systems" , **Pure & Appl. Chem.**, 36: 917-930 (1999).

24. Wu, S.X., Hoffman, S.A., Yager, P., "Synthesis and characterization of thermally reversible macroporous poly(N-isopropyl acrylamide) hydrogels" , **J. Polym. Sci. Part A, Pol. Chem.**, 30: 2121-2129 (1992).
25. Zhang, X.Z., Yang, Y.Y., Chung, T.S., Ma, K.X., "Preparation and characterization of response macroporous poly(N-isopropyl acrylamide) hydrogels" , **Langmuir**, 17: 6094-6099, (2001).
26. Duran, S., Şolpan, D., Güven, O., "Synthesis and characterization of acrylamide-acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes" , **Nucl. Instrum. Meth. Phys. Research B**, 151: 196–199 (1999).
27. Swami, S.N., "Radiation synthesis of polymeric hydrogels for swelling-controlled drug release studies" , Doctor of Philosophy, **University of Western Sydney New South Wales**, Australia 188 (2004).
28. Hoffman, A.S., "Hydrogels for biomedical applications" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 54: 3-12 (2002).
29. Brazel, C.S., Peppas, N.A., "Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers" , **Polymer**, 40: 3383-3398 (1999).
30. Ende, M.T. am, Peppas, N.A., "Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels 2. diffusion and release studies" , **J. Control. Release**, 48: 47-56 (1997).
31. Uysal, İ., "Poli(vinil eter) bazlı ampifilik hidrojelilerin sentezi ve kontrollü ilaç salım uygulamaları" , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 5-7 (2001).
32. Vakkalanka, S.K., Brazel, C.S., Peppas, N.A., "Temperature and pH-sensitive terpolymers for modulated delivery of streptokinase" , **J. Biomed. Materials Sci. Polym. Edn.**, 8: 119-129 (1996).
33. Bag, D.S., Alam, S., Mathur, G.N., "Terpolymer smart gels: synthesis and characterizations" , **Smart Mater. Struct.**, 13: 1258-1262 (2004).
34. Zhang, J., Peppas, N.A., "Morphology of poly(methacrylic acid)/poly(N-isopropyl acrylamide) interpenetrating polymeric Networks" , **J. Biomat. Sci.-Polym. E.**, 13: 511-525 (2002).
35. Ostroha, J., Pong, M., Lowman, A., Dan, N., "Controlling the collapse / swelling transition in charged hydrogels" , **Biomaterials**, 25: 4345-4353 (2004).

36. Sutani, K., Kaetsu, I., Uchida, K., Matsubara, Y., "Stimulus responsive drug release from polymer gel.-Controlled release of ionic drug from polyampholyte gel" , **Radiat. Phys. Chem.** , 64: 331–336 (2002).
37. Şen, M., Güven, O., "Radiation synthesis of poly(N-vinyl 2-pyrrolidone / itoconic acid) hydrogels and their controlled release behaviours" , **Radiat. Phys. Chem.** , 55: 113–120 (1999).
38. English, A.E., Mafe, S., Manzanares, J.A., Yu, X., Grosberg, A.Y., Tanaka, T., "Equilibrium swelling properties of polyampholytic hydrogels" , **J. Chem. Phys.**, 104: 8713-8720 (1996).
39. English, A.E., Tanaka, T., Edelman, E.R., "Polymer and solution ion shielding in polyampholytic hydrogels" , **Polymer**, 39: 5893-5897 (1998).
40. Am Ende, M.T., Hariharan, D., Peppas, N.A., "Factors influencing drug and protein transport and release from ionic hydrogels" , **React. Polym.** , 25: 127-137 (1995).
41. Peppas, N.A., Khare, A.R., "Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 11: 1-35 (1993).
42. Hennink, W.E., Van Nostrum, C.F., "Novel crosslinking methods to design hydrogels" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 54: 13-36 (2002).
43. Basan, S., "Polimer kimyası" , **Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları**, Sivas,28-36 (2001).
44. Oğuz, O., Sayıl, Ç., "Macroporous poly(N-isopropylacrylamide) network formation conditions" , **Polymer**, 7639-7652 (2001).
45. Ayman, M., Atta and K.F. Arndt., "New crosslinkers to synthesize pH and temperature-sensitive ionic hydrogels" , **Macromolecules**, 14: 671-674 (1994).
46. Turan, E., "Sıcaklık duyarlı poli(N-t-bütillakrilamit-ko-akrilamit) hidrojellerinin şişme davranışlarına çapraz bağlayıcı türü ve miktarının etkisi" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 10-20 (2005).
47. Tanaka, T., "Phase transition in polymer gels" , **Sci. Am.**, 7: 110-112 (1985).
48. Kim, J.J., Lee, M.Y., Kim, S.X., "Preparation and characterization of thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide)/poly(ethylenoxide) semi-

- interpenetrating polymer networks” , *J. Appl. Polym. Sci.*, 90: 3032-3036 (2003).
49. Arı, A., “Sıcaklık ve pH duyarlı poli(vinil eter) hidrojellerinin sentezi ve biyolojik karakterizasyonu” , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 4-12, 19-22 (1998).
 50. Çiçek, H., “Poliakrilat bazlı hidrojel matrislerin sentezi ve enzim immobilizasyonunda kullanımı” , Doktora Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 26-30 (1998).
 51. Gümüşderelioğlu, M., Kesgin, D., “Akıllı polimerler” , **Bilim ve Teknik**, 52-55 (2001).
 52. Ohara, N., Sakai, N., “Water-solvent polymer gels as controlled release agrochemical carriers” , **Chemical Abstract**, 103: 214P26q, 801 (1985).
 53. Shibana, T., Ho, K., Toyama, S., “Highly water-absorbing polymer” , **Chemical Abstract**, 106: 33625t, 11 (1987).
 54. Chmelir, M., Dahmen, K., Hoffman, G., Werner, G., “Absorbents for blood and serous body fluids” , **Chemical Abstract**, 98: 11379r, 391 (1983).
 55. Saraydın, D., Karadağ, E., Güven, O., “Adsorption of some heavy metal ions in aqueous solutions by acrylamide/maleic acid hydrogels” , **Sep. Sci. and Tech.**, 30 (17): 3291-3302 (1995).
 56. Karadağ, E., Saraydın, D., Güven, O., “Behaviors of acrylamide itaconic acid hydrogels in uptake of uranyl ions from aqueous solutions” , **Sep. Sci. Techno.**, 30 (20): 3747-3760 (1995).
 57. Yılmaztürk, N.B., “Temperature and pH responsive hydrogels” **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, 20-24 (1998).
 58. Peppas, N.A., “Hydrogels and drug delivery” , **Curr. Opin Colloid In.**, 2: 531-537 (1997).
 59. Carderilli, N.F., “Monolithic elastomic materials” , **Controlled Release Technologies**, CRC Pres, Florida 1: 55-127 (1980).
 60. Bayhan, M., “Sıcaklığa duyarlı hidrojel matrislere α -kemotripsin immobilizasyonu ve reaktör koşullarının immobilize sistem performansına etkisi” , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 14-17 (1997).

61. Canoğlu, S., Yükseloğlu, M., "Sağlık tekstilleri 1: Biyomedikal uygulamalarda kullanılan testiler" , **Marmara Üniversitesi Yayınları**, İstanbul, 9-11 (1999).
62. Oh, K.S., Oh, J.J., Chai, H.S., Bae, Y.C., "Effect of crosslinking density on swelling behaviour of NIPA gel particles" , **Macromolecules**, 31 (21): 7328-7335 (1998).
63. Jianqi, F., Lixia, G., "PVA/PAA thermo-crosslinking hydrogels fiber: preparation and pH-sensitive properties in electrolyte solution" , **Eur. Polym. J.**, 38: 1653-1658 (2002).
64. Kim, S.J., Park, S.J., Kim, S.I., "Properties of smart hydrogels composed of poly(acrylic acid)/poly(vinyl sulfonic acid) responsive to external stimuli" , **Smart Mater. and Struct.**, 13: 317-322 (2004).
65. Bajpai, A.K., Giri, A., "Swelling dynamics of a macromolecular hydrophilic network and evaluation of its potential for controlled release of agrochemicals" , **React. Funct. Polym.**, 53: 125-141 (2002).
66. Bromberg, L.E., Ron, E.S., "Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery" , **Adv. Drug Deliver. Rev.**, 31: 197-221 (1998).
67. Bromberg, L.E., Ron, E.S., "Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery" , **Medicine** 39 (2): 19-24 (2003).
68. Bae, Y.H., "Stimuli-sensitive drug delivery, controlled drug delivery challenges and strategies" , ed: **K. Park., Chem. Soc.**, Washington D.C., 147-162 (1997).
69. Kesgin D., "pH ya duyarlı poli(vinileter) bazlı amfifilik hidrojellerden protein salım kinetiğinin incelenmesi" , Yüksek Mühendislik Tezi, **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 5-7 (2004).
70. Skouri, R., Schoesseler, F., Munch, J.P., Candau, S.J., "Swelling and elastic properties of polyelectrolyte gels" , **Macromolecules**, 28: 197-210 (1995).
71. Rubinsteinm, C.R.H., Dobrynin, A.V., Joanny, J.F., "Elastic modulus and equilibrium swelling of polyelectrolyte gels" , **Macromolecules**, 29: 398-426 (1996).
72. Orhan, E., "Poli(vinil alkol) / Poli(vinil piroolidon) ve (PVA-aşı-1-Vinil-2-Piroolidon) salisilik asitin kontrollü salımı" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 16-18 (2004).

73. Siegel, R.A., Firestone, B.A., "pH-dependent equilibrium swelling properties of hydrophobic polyelectrolyte gels" , **Macromolecules**, 21: 3254-3259 (1988).
74. Özyürek, C., "Maleik asit ve itakonik asit esaslı poli(2-hidroksietilmetakrilat) hidrojellerinin hazırlanması karakterizasyonu ve uranil iyonlarının adsorpsiyonunda kullanımı" , Doktora Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 25-32 (2004).
75. Gürsoy, A.Z., Kontrollü salım sistemleri **Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları**, İstanbul, 21–75 (2002).
76. Kılıçaslan, M., "Verapamil HCl in kontrollü salım yapan çok birimli oral ilaç şeklinin hazırlanması" , Doktora Tezi, **Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 1-13 (1999).
77. Lazarus. J., and Cooper, J., "Absorption, testing, and clinical evaluation of oral prolonged-action drugs"**J.I of Pharm.I Sci.** . 50: 715 (1961).
78. Robinson, J.R., and Gauger, L.J., "Formulation of controlled-release products"**J. Allergy Clin. Immun.**, 78: 676-678 (1986).
79. Longer,M.A. and Robinson, J.R., "Sustained-release drug delivery systems" Pharm. Sci., **Mack Printing Company**, Easton. 1676–1670 (1990).
80. Fix, J.A., "Oral controlled release technology for peptides: status and future prospects" **Pharm.Research**,13: 1760-1764 (1996)
81. Ainaou.A. and Vergnaud, J.M., "Assessment of blood level with controlled-release dosage forms: Effect of the rate constant of elimination of the drug" **Eur. J. Drug Metab. Ph.**,23:383-390 (1998).
82. Hsieh D.S.T., Rhine W.D., Langer R., "Zero – Order Controlled Release polymer matrices for micro- and macromolecules" **J. Pharm. Sci.**, 72: 17-22 (1983).
83. Pişkin, E., Gürsoy, A., Dortunç, B., Peppas, N.A., Kontrollü İlaç Serbestleştiren Sistemler, **Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları**, İstanbul, 75-86 (1989).
84. Morita, R., Honda, R., Takahashi, Y., "Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled released system (SCRS) I. design of SCRS and its release controlling factor" , **J. Control. Release**, 63: 297–304 (2000).

85. Rao B. S., Murthy K.V., "Preparation and in vitro evaluation of Chitosan Matrices Cross-Linked by formaldehyde vapor" **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 26: 1085-1090 (2000).
86. Ganza-González A., Anguiano- Igea S., Otero – Espinar F.J., Mendez J.D., "Chitosan Chondroitin Microspheres for Oral Administration Controlled release of Metoclopramide" **Eur. J Pharm. Biopharm.**, 48: 149-155 (1999).
87. Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A., "Macromolecular and modeling aspects of swelling controlled systems", Roseman, T.J., and Mansdorf, S.Z., (Eds.), **Controlled Release Delivery Systems**, Marcel Dekker, New York, 77-90 (1983).
88. Edwards, D.A., "Non-fickian diffusion in thin polymer films" , **J. Polym. Sci. : Part B: Pol. Phys.**, 34: 981-997 (1996).
89. Peppas, N.A., Gurny, R., Doerler, E., Buri, P., "Modelling of diffusion through swellable polymeric systems" , **J. Membrane Sci.**, 7: 241-250 (1980).
90. Peppas, N.A., "Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers" , **Pharmaceutical Acta Helvetica**, 60: 110-115 (1985).
91. Tsuchida, E., Abe, K., "Interactions between macromolecules in solution and intermacromolecular complexes" , **Adv. Polym. Sci.**, 45: 1-119 (1982).
92. Peppas, N.A., Peppas, L.B., "Water diffusion and sorption in amorphous macromolecular systems and foods" , **J. Food Eng.**, 22: 189-210 (1994).
93. Brazel, C.S., Peppas, N.A., "Modeling of drug release from swellable polymers" , **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 49: 4-58 (2000).
94. Colombo, P., Bettini, R., Massimo, G., Catallani, P.L., Santi, P. and Peppas, N.A., "Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets" , **J. Pharm. Sci.**, 84: 991-997 (1995).
95. Bajpai, A.K., Bajpai, J., Shukla, S., "Water sorption through a semi-interpenetrating polymer network (IPN) with hydrophilic and hydrophobic chains" , **React. Funct. Polym.**, 50: 9-21 (2001).
96. Megilvary, I.J., "Modified release dosage forms: Drug regulatory concern " **Pharm. Ind.** ,48:647–648(1986).

97. Davis, S.S., "The design and evaluation of controlled release systems for the gastro-intestinal tract" **Adv. Drug Delivery Systems**, Amsterdam, 199 (1986).
98. Hui, H.W., Robinson J., Lee, V.H.L., "Design and fabrication of oral controlled release drug delivery systems" **Controlled Drug Delivery**, Eds.: J.R. Robinson V.H.L. Lee, Marcel Dekker Inc., New York . 373 (1987).
99. Benet, L.Z., "Effect of route of administration and distribution on drug action" **J. Pharmacokinet. Biopharm.** 6: 559–562 (1978).
100. Robinson, J.R., "Ocular drug delivery mechanisms of corneal drug transport and mucoadhesive delivery systems" , **S.T.P. Pharmasciences**, 5: 839-846 (1989).
101. Bell, C. L., Peppas N. A., " Biomedical membranes from hydrogels and interpolymer complexes" **Adv. Polym. Sci.**, 122: 126-172 (1995).
102. Ramkinssoon, G., C., Gutowska A., Liu F., Baudys M., Kim S. W., " Polymer molecular weight alters properties of pH/temperature- sensitive polymeric beads " **Pharm. Res.**, 16: 819-827 (1999).
103. Serres A., Baudys M., Kim S. W., "Temperature and pH-sensitive polymers for human calcitonin derivate" **Pharm. Res.**, 13: 196-201 (1996).
104. Kiyama, Y., Nagahara, N., Kashiwara T., Hirai S., Toguchi H., "Invitro and invivo evaluation of mucoadhesive microspheres prepared for the gastro intestinal tract using polyglycerol esters for fatty acids and a poly(acrylic) acid derivative " **Pharm. Res.**, 12: 397-405 (1995)
105. Genç L., Oğuzlar, C., Güler, E., "Studies on vaginal bioadhesive tablets of acyclovir" **Pharmazie**, 55: 297-299 (2000).
106. Zeliakow, M.S., "Radical copolymerization of citraconic acid with styrene in dioxane solution" , **Eur. Polym. J.**, 38: 1271-1274 (2002).
107. Dinçer, S., Köseli, V., Kesim, H., Rzaev, Z.M.O., Pişkin, E., "Radical copolymerization of N-isopropylacrylamide with anhydrides of maleic and citraconic acids" , **Eur. Polym. J.**, 38: 2143-2152 (2002).
108. Singh, V., Tiwari, A., Tripathi, D.N., Sanghi, R., "Microwave enhanced synthesis of chitosan-graft-polyacrylamide" , **Polymer**, 47: 254-260 (2006).

109. Berger, J., Reist, M., Mayer, J., M., Felt, O., Peppas, N., A., Gurny, R., "Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications" , **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 57: 19-34 (2004).
110. Hamdine, M., Heuzey, M-C., Begin, A., "Effect of organic and inorganic acids on concentrated chitosan solutions and gels" , **Int. J. Biol. Macromol.**, 37: 134-142 (2005).
111. Tharanathan, R.N., Prashanth, K.V.H., "Crosslinked chitosan-preparation and characterization" , **Carbohydr. Res.**, 341: 169-173 (2006).
112. Cai, H., Zhang, Z.P., Sun, P.C., "Synthesis and characterization of thermo and pH sensitive hydrogels based on chitosan-grafted N-isopropylacrylamide via γ -radiation" , **Radiat. Phys. Chem.**, 74: 26-30 (2005).
113. Seyyal M., "Kitosan İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Üretimi Ve Karakterizasyonu" Yüksek Mühendislik Tezi ,**Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 9-19 (1998).
114. Marsano, E., Bianchi, E., Vicini, S., "Stimuli responsive gels based on interpenetrating network of chitosan and poly(vinylpyrrolidone)" , **Polymer**, 46: 1595-1600 (2005).
115. Vieira, I.C., "Immobilization procedures for the development of a biosensor for determination of hydroquinone using chitosan and gilo (Solanum gilo)" , **Enzyme Microb. Tech.**, 38: 449-456 (2006).
116. Kim, S.J., Lee, K.J., Kim, S.I., Lee, K.B., Park, Y.D., "Sorption characterization of poly (vinyl alcohol)/chitosan interpenetrating polymer network hydrogels" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 90: 86-90 (2003).
117. Nishimura, K., Nishimura, H., Seo, N., Tokura, S., Azuma, I., **J. Biomed. Mater. Res.**, 20: 1359 (1986).
118. Öztürk, E., "Preparation and characterization of polymeric carriers releasing growth factors to use in wound healing" , **Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 25-38 (2002).
119. Montembault, A., Viton, C., Domard, A., "Rheometric study of the gelatin of chitosan in a hydroalcoholic medium" , **Biomaterials**, 26: 1633-1643 (2005).
120. Elewski, BE. "Once weekly fluconazole in the treatment of only chomycosis" , **Journal Am Acad Dermatology**, 38:73–76 (1998).

121. Gupta, A.K., Sauder, D.N., Shear N.H., "Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafine and their management " ***Journal Am Acad Dermatology***, 41: 237-249 (1999).
122. Richardson, M.D., Warnock, D.W., "Fungal infection " ***London, Blackwell Sci. Pub.***, 17-18 (1994).
123. Rand. S., Overview "The treatment of dermatophytosis " ***Journal. Am Acad Dermatology***, 30: 911–933 (1994).
124. Tüzün,Y., Serdaroğlu, S., Mantar hastalıkları el kitabı ***İstanbul Medikal Yayınları*** , İstanbul, 76-80 (2004).
125. Burshe, M.C., Sawant, S.B., Joshi, J.B., Pangarkar, V.G., "Dehydration of ethylene glycol by pervaporation using hydrophilic IPNs of PVA, PAA and PAAM membranes" , ***Sep. Purif. Technol.***, 13: 47-56 (1998).
126. Zhang, Y., Wu, F., Li, M., Wang, E., "pH switching on-off semi-IPN hydrogel based on cross-linked poly(acrylamide-co-acrylic acide) and linear polyallyamine" , ***Polymer***, 46: 7695-7700 (2005).
127. Canh, Le T., Monique L., Pompilia Ispas –S., Mircea – Alexandru M., "N-acylated chitosan: Hydrophobic matrices for controlled drug release" ***J. Control. Release*** 93: 1–13 (2003).
128. Seon Jeong K., Sang Jun P., and Sun I.Kim "Swelling behavior of Interpenetrating polymer network hydrogels composed of poly(vinyl alcohol)and chitosan" ***Department of Biomedical Engineering***, Hanyang University, Seoul South Korea, 89: (1) 133–605 (2003).
129. Hernaández, R., Pe´rez, E., Mijangos, C., Lo´pez, D., "Poly(vinyl alcohol)–poly(acrylic acid) interpenetrating networks. Study on phase separation and molecular motions" , ***Polymer***, 46: 7066–7071 (2005).
130. Abd El-Rehim, H.A., "Swelling of radiation crosslinked acrylamide-based microgels and their potential applications" ***Radiat. Phys. Chem.***, 74: 111–117 (2005).
131. Chen, K.S.,Ku,Y.A., Lin, H.R., Yan,T.R., Sheu,D.C., Chen , T.M., Lin, "Preparation and characterization of sensitive poly(N-vinly-2-pyrrolidone /itaconic acid) copolymer hydrogels" ***Mater. Chem. Phys.*** 91: 484-489 (2005).
132. Gudeman, L.F., Peppas, N.A., "Preparation and characterization of pH-sensitive, interpenetrating networks of poly(vinyl alcahol) and poly(acrylic acid)" , ***J. Appl. Polym. Sci.***, 55: 919-928 (1995).

133. Kim, S.J., Park, S.J., Kim, S.I., "Swelling behavior of interpenetrating polymer network hydrogels composed of poly(vinyl alcohol) and chitosan" , **React. Funct. Polym.**, 55: 53–59 (2003).
134. Dash, A.K., Elmquist, W.F., " Fluconazole " Anal. Profiles of Drug Subs. and Exc. Brittain H.G., **Academic Press**, USA, 27: 67-113 (2001).
135. Çetin, M., "Krotonik asit-akrilamid-akrilik asit içern hidrojelilerin şişme davranışları ve pantoprazol-Na'nın kontrollü salımda kullanılabilirliklerinin incelenmesi" , Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 57-58 (2006).
136. Jin, L., Bai, R., "Mechanisms of lead adsorption chitosan/PVA hydrogel beads" , **Langmuir**, 18: 9765-9770 (2002).
137. Saraydın, D., Ünver-saraydın, S., Karadağ, E., Koptagel, E., Güven, O., "In vivo biocompatibility of radiation crosslinked acrylamide copolymers" , **Nucl. Instrum. Meth. Physics Research B**, 217: 281-292 (2004).
138. Warren, S.J., Kellaway, I.W., "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. Bajpai, S.K., Sonkusley, J., "Hydrogels for oral drug delivery of peptides: synthesis and characterization" , **J. Appl. Polym. Sci.**, 83: 1717-1799 (2002).
140. Rodriguez, D.E., Garcia, J.R., Vargas, E.R., "Synthesis and swelling characteristics of semi-interpenetrating polymer network hydrogels composed of poly(acrylamide) and poly(γ -glutamic acid)" , **Mater. Lett.**, 60: 1390-1393 (2006).
141. Xiao, X.C., Chu, L.Y., Chen, W.M., Zhu, J.H., "Monodispersed thermoresponsive hydrogel microspheres with a volume phase transition driven by hydrogen bonding" , **Polymer**, 46: 3199-3209 (2005).
142. Jabbari, E., Nozari, S., "Swelling behavior of acrylic acid hydrogels prepared by γ -radiation crosslinking of polyacrylic acid in aqueous solution" , **Eur. Polym. J.**, 36: 2685-2692 (2000).
143. Handbook of tables for organic compound identification 3rd ed. , **Crc Pres**, Hebreu University of Jerusalem, Israel, 432-433 (1967).
144. Jin, X., Hsieh, Y., "pH-responsive swelling behavior of poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) bi-component fibrous hydrogel membranes" , **Polymer**, 46: 5149-5160 (2005).

145. Gudeman, L.F., Peppas, N.A., "pH-sensitive membranes from poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) interpenetrating Networks" , **J. Membrane Sci.**, 107: 239-248 (1995).

EKLER

EK-1 pH= 2,0; 4,0; 6,0; 7,4; 8,0; 10,0; 12,0; Britton–Robinson tampon (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. Bu işlem ile pH yaklaşık 2,5 olan tampon çözelti hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltinin pH=2,0 oluncaya kadar ayarlama derişik HCl ile yapıldı.

pH=2,0 çözeltisinden yeterli miktarlarda alınarak ve ayarlama için 2,0 M NaOH çözeltisi kullanılarak pH=4,0, pH=6,0, pH=7,4, pH=8,0, pH=10,0 ve pH=12,0 tampon çözeltileri hazırlandı.

Tüm ayarlamalar pH metre eşliğinde yürütüldü.

EK-2 Asetik asit/Amonyum asetat Tampon çözeltisinin hazırlanması

0,861 g Amonyum asetat 3,68 mL Asetik asit ile karıştırılıp saf su ile 250,0 mL ye tamamlandı. Bu işlem ile pH 4,0 olan tampon çözelti hazırlandı.

Tüm ayarlamalar pH metre eşliğinde yürütüldü.

EK-3 Hidrojellerin zamana karşı ortalama % şişme değerleri

Çizelge 3.1. Hidrojellerin zamana karşı ortalama % şişme değerleri
(37,0°C, pH=7,4)

Zaman (Saat)	Cs- P(AA-ko- SA)-1	Cs- P(AA-ko- SA)-2	Cs- P(AA-ko- SA)-3	Cs- P(AA-ko- SA)-4	Cs -PAA	P(Cs ko AA)	P(AA)
1	104±1,9	89±1,8	106±1,9	77±1,7	160±2,9	110±1,9	233,3±1,9
2	213±2,6	152±1,9	138±2,2	113±1,6	260±2,8	180±1,7	550,0±2,0
3	299±2,8	210±2,1	182±2,4	154±1,9	382±2,9	230±1,5	866,7±1,8
4	300±2,9	220±2,1	200±2,3	177±2,1	402±2,8	247±1,8	1133,3±1,6
5	310±3,1	250±2,2	297±2,1	230±2,1	567±2,4	356±1,9	1350,0±2,0
6	480±2,7	372±2,2	327±2,2	294±2,3	760±2,6	410±2,6	1533,3±2,5
7	544±2,8	413±2,1	382±1,9	347±2,3	882±2,5	457±2,7	1700,0±2,8
8	591±2,7	460±2,3	421±2,1	391±2,2	1000±2,7	512±2,9	1833,3±2,1
9	640±2,6	505±2,5	473±1,9	426±2,5	1130±2,7	571±3,3	1933,3±2,9
10	693±2,4	552±3,0	512±2,3	468±2,4	1220±2,5	626±3,4	2000,0±2,8
11	740±2,7	600±3,3	545±2,4	501±2,3	1290±2,6	680±3,3	2050,0±2,7
12	792±2,9	649±3,0	575±2,5	525±2,6	1350±2,9	720±3,2	2133,3±2,6
13	840±2,9	682±3,5	611±2,6	556±2,4	1402±2,7	770±3,3	2166,6±2,2
14	870±2,8	734±3,7	638±2,9	589±2,8	1430±2,4	819±3,1	2216,6±3,5
15	910±2,7	770±3,8	671±2,8	622±3,1	1465±2,9	851±3,4	2233,3±3,9
16	949±2,7	806±4,1	699±3,0	646±3,2	1493±2,7	880±3,6	2250,0±3,0
17	996±2,1	850±3,9	729±2,2	671±3,5	1497±2,7	914±4,1	2249,8±2,8
18	1024±2,3	877±4,1	756±2,8	699±3,6	1500±2,8	941±3,9	2248,0±2,8
19	1052±2,2	910±3,6	787±2,7	720±3,8	1505±2,9	981±3,4	2247,8±3,4
20	1080±2,5	941±3,7	811±2,8	743±3,9	1510±3,2	1000±3,3	2248,3±3,4
21	1087±2,3	976±3,6	842±2,9	770±4,1	1512±3,1	1016±3,5	2248,9±3,2
22	1106±2,4	996±3,9	861±3,1	792±3,9	1513±3,4	1036±3,3	2247,9±3,5
23	1120±2,3	1008±3,8	880±3,2	811±3,8	1514±3,3	1048±3,4	2248,3±4,0
24	1129±2,2	1024±3,9	905±3,3	833±3,7	1514±3,2	1056±3,5	2248,3±4,0
25	1136±2,1	1034±3,7	920±3,2	850±3,6	1516±3,1	1067±3,7	2248,3±4,0
26	1141±2,9	1037±3,6	935±3,7	872±3,5	1518±3,1	1075±3,9	2247,9±4,2
27	1147±2,7	1040±3,5	946±3,9	883±3,3	1520±3,0	1080±4,0	2248,0±4,4
28	1150±2,6	1040±3,6	946±3,2	886±3,2	1520±2,9	1068±3,9	2247,9±4,2
29	1146±2,4	1040±3,5	954±3,2	891±3,2	1520±3,0	1070±3,7	2248,0±4,4
30	1150±2,5	1045±3,7	957±3,5	894±3,3	1521±2,9	1072±3,6	2247,9±4,2
31	1152±2,9	1042±3,8	957±3,6	902±3,1	1522±3,1	1073±3,5	2248,0±4,4

EK-3 (Devam) Hidrojellerin zamana karşı ortalama % şişme değerleri

Çizelge 3.1.(Devam) Hidrojellerin zamana karşı ortalama % şişme değerleri
(37,0°C, pH=7,4)

Zaman (Saat)	Cs- P(AA-ko- SA)-1	Cs- P(AA-ko- SA)-2	Cs- P(AA-ko- SA)-3	Cs- P(AA-ko- SA)-4	Cs -PAA	P(Cs ko AA)	P(AA)
32	1152±2,8	1042±3,9	957±3,8	908±3,4	1523±3,3	1074±3,6	2248±4,4
33	1152±2,8	1037±3,5	960±3,9	910±3,6	1523±3,5	1075±3,6	2248±4,4
34	1150±2,9	1037±3,6	963±3,9	914±3,7	1524±3,7	1075±3,9	2247±4,2

EK–4 Hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişim sonuçları

Çizelge 4.1. Hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin sıcaklıkla değişim sonuçları (t =24 saat, pH=7,4)

Sıcaklık(⁰ C)	Cs-P(AA-ko-SA)-1	Cs-P(AA-ko-SA)-2	Cs-P(AA-ko-SA)-3	Cs-P(AA-ko-SA)-4	Cs-PAA	P(AA-ko-SA)
20	412±1,2	87±2,3	55±3,3	150±2,9	786±2,1	200±2,8
30	751±1,5	236±2,4	203±3,5	361±2,8	1421±2,8	676±2,7
37	1170±1,8	980±2,2	827±3,7	888±2,1	1514±2,7	1040±2,8
40	1225±1,9	1096±2,4	906±3,8	945±2,4	1760±2,1	1142±2,9
50	1225±2,1	1028±2,5	937±3,1	996±2,7	1764±2,9	1094±3 0
60	1218±2,3	1028±2,8	93±3,3	967±3,1	1729±2,8	1080±31

EK-5 Hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin pH ile değişim sonuçları

Çizelge 5.1. Hidrojellerin ortalama % şişme değerlerinin pH ile değişim sonuçları (t =24 saat, T=37,0°C)

pH	Cs-P(AA-ko-SA)-1	Cs-P(AA-ko-SA)-2	Cs-P(AA-ko-SA)-3	Cs-P(AA-ko-SA)-4	Cs-PAA	P(AA-ko-SA)
2,0	274±1,8	206±1,7	164±1,5	120±1,5	317±1,2	230±2,1
4,0	304±1,4	214±1,9	190±1,8	136±1,3	436±1,8	429±2,3
6,0	534±2,2	416±2,1	217±2,1	70±1,6	957±1,7	460±1,8
7,4	1170±2,3	980±2,7	915±2,3	852±1,9	1514±1,9	1040±2,1
8,0	1256±3,1	1072±2,8	986±2,5	884±2,1	1667±2,1	1151±1,9
10,0	1243±2,7	1015±2,9	101±2,75	867±2,3	1826±1,8	1107±2,4
12,0	1268±2,3	940±2,7	940±2,6	640±2,5	1900±1,9	390±2,6

EK-6 Flukonazolün zamanla salım verileri

Çizelge 6.1 Flukonazolün zamanla salım verileri

Zaman(dakika)	Cs-P(AA-ko-SA)-1 M _t (mg/mL)	Cs-PAA M _t (mg/mL)	P(AA-ko-SA) M _t (mg/mL)
1	5	20	10
2	30	21	30
3	50	24	48
4	74	27	62
5	95	30	74
6	107	35	97
7	110	40	110
8		49,2	
9		55,5	
10		60,9	
11		67	
12		71,6	
14		77,5	
16		83,8	
18		91,2	
20		96	
23		97,8	
24		100,3	
26		103,5	
27		105,8	
30		110	

EK-7 Cs-PAA hidrojeline tutuklu flukonazolün zamana karşı salım kinetik değerleri

Çizelge.7.1. Cs-PAA hidrojeline tutuklu flukonazolün zamana karşı salım kinetik değerleri

1800	7,50	0,00
Zaman (Dakika)	Int	$\ln(M_t/M_\infty)$
60	4,09	-2,14
120	4,79	-1,76
180	5,19	-1,52
240	5,48	1,40
300	5,70	-1,30
360	5,89	-1,15
420	6,04	-1,01
480	6,17	-0,80
540	6,29	-0,68
600	6,40	-0,59
660	6,49	-0,50
720	6,58	0,43
840	6,73	-0,35
960	6,87	-0,27
1080	6,98	-0,19
1200	7,09	-0,14
1380	7,23	-0,08
1440	7,27	-0,04
1560	7,35	-0,03
1620	7,39	-0,02

EK-8 Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojeline tutuklu flukonazolün zamana karşı salım
kinetik değerleri

Çizelge.8.1. Cs-P(AA-ko-SA)-1 hidrojeline tutuklu flukonazolün zamana karşı
salım kinetik değerleri

Zaman (Dakika)	Int	$\ln(M_t/M_\infty)$
60	4,09	-1,99
120	4,79	-1,30
180	5,19	-0,79
240	5,48	-0,40
300	5,70	-0,15
360	5,89	-0,03
420	6,04	0,00

EK-9 P(AA-ko-SA) hidrojeline tutuklu flukonazolün zamana karşı salım

kinetik değerleri

Çizelge.9.1 P(AA-ko-SA) hidrojeline tutuklu flukonazolün zamana karşı salım kinetik değerleri

Zaman (Dakika)	Int	$\ln(M_t/M_\infty)$
60	4,09	-2,14
120	4,79	-1,37
180	5,19	-0,89
240	5,48	-0,57
300	5,70	-0,37
360	5,89	-0,20
420	6,04	-0,13
480	6,17	-0,07
540	6,29	-0,01
600	6,40	0,00

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ASIL, Dilek
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 02.01.1980 Hatay
Medeni hali : Bekar
e-mail : dilek_asl@yahoo.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Bölümü	2006
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Kimya Bölümü	2003
Lise	Antakya Lisesi	1997

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2004-2006	Kültür ve Turizm Bakanlığı	Memur

Yabancı Dil

İngilizce

