

**İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLAÇ İÇEREN NİPAAM HİDROJELLERİNİN SALINIM KİNETİĞİNİN  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ceyda ŞİMŞEK**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Kimya Programı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Candan ERBİL**

**HAZİRAN 2016**



**İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLAÇ İÇEREN NİPAAM HİDROJELLERİNİN SALINIM KİNETİĞİNİN  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ceyda ŞİMŞEK  
(509131008)**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Kimya Programı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Candan ERBİL**

**HAZİRAN 2016**



İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 509131008 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Ceyda ŞİMŞEK, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı İlaç İçeren NIPAAm Hidrojellerinin Salınım Kinetiğinin İncelenmesi başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı :** **Prof. Dr. Candan ERBİL** .....  
İstanbul Teknik Üniversitesi

**Jüri Üyeleri :** **Prof. Dr. Candan ERBİL** .....  
İstanbul Teknik Üniversitesi

**Doç. Dr. Nermin ORAKDÖĞEN** .....  
İstanbul Teknik Üniversitesi

**Doç. Dr. Yasemin YÜKSEL DURMAZ** .....  
İstanbul Medipol Üniversitesi

**Teslim Tarihi** : **2 Mayıs 2016**  
**Savunma Tarihi** : **9 Haziran 2016**





*Aileme,*





## ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca ihtiyaç duyduğum her an bilgileri ve yakın desteklerini esirgemeyen, daima yanımda olarak daha ileri gitmemi sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Candan ERBİL'e en içten duygularla teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim ve tez sürecimde beni destekleyen ve ihtiyaç duyduğum her an bana yardım eden Başak KESKİN, Çiçek ENDEŞAV, Umut BENZER, Erhan DEMİREL'e ve başta Demet GÖEN ÇOLAK olmak üzere tüm değerli hocalarıma çok teşekkür ederim.

Ayrıca, hayatımın tamamında yanımda olan, her konuda beni destekleyen ve benim için daima özel yerleri olan Can AKBAĞ, Cansu KOZBEKÇİ, ve Sebahat TOPAL'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Tez çalışması (38387 no.lu proje) İTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından desteklenmiştir, katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Son olarak, tüm hayatım boyunca destekleri benden hiç eksilmeyen ve tez çalışmam süresince büyük bir sabır ve anlayış göstererek maddi, manevi yardımlarını benden esirgemeyen, tüm hayatım boyunca beni destekleyerek bu günlere gelmemi sağlayan annem Gülderen ŞİMŞEK, babam Telat ŞİMŞEK ve kardeşim Utku ŞİMŞEK'e sonsuz teşekkürler.

Haziran 2016

Ceyda ŞİMŞEK  
(Kimyager)



## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
KISALTMALAR .....	xi
SEMBOLLER .....	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xv
ŞEKİL LİSTESİ.....	xvii
ÖZET.....	xxi
SUMMARY.....	xxv
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. TEORİK KISIM .....</b>	<b>5</b>
2.1 Polimerik Jel, Hidrojel ve Kullanım Alanları .....	5
2.2 Hidrojellerin Sınıflandırılması .....	6
2.3 Akıllı Jeller.....	10
2.3.1 Sıcaklığa duyarlı hidrojeller.....	10
2.3.2 pH duyarlı hidrojeller.....	13
2.3.3 Elektrik alana duyarlı hidrojeller .....	16
2.4 Polimerlerin Mekanik Özellikleri.....	16
2.4.1 Denge şişme teorisi .....	17
2.4.2 Kauçuk esneklik teorisi .....	18
2.5 Hidrojellerin Şişme Kinetiği .....	20
2.5.1 Higuchi modeli.....	22
2.5.2 Korsmeyer-Peppas ve Ritger-Peppas modeli (Power law eşitliği) .....	23
2.5.3 Sıfıncı mertebe modeli.....	25
2.5.4 Birinci mertebe modeli.....	25
2.5.5 Difüzyon katsayısının hesaplanması .....	26
2.6 Kontrollü İlaç Taşıma/Salım Sistemleri .....	28
2.6.1 Difüzyon kontrollü ilaç salım sistemleri.....	29
2.6.1.1 Hazneli sistemler .....	29
2.6.1.2 Monolitik sistemler .....	30
2.6.2 Şişme kontrollü ilaç salım sistemleri .....	31
2.6.3 Kimyasal kontrollü ilaç salım sistemleri.....	32
2.7 İlaç-Polimer Etkileşimleri .....	32
2.7.1 Fizyolojik değişkenlere duyarlı ilaç salım sistemleri.....	33
2.7.1.1 pH duyarlı ilaç salım sistemleri.....	33
2.7.1.2 Sıcaklık duyarlı ilaç salım sistemleri .....	35
<b>3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....</b>	<b>37</b>
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	37
3.1.1 N-izopropilakrilamid (NIPAAm).....	37
3.1.2 N-[3-(dimetilamino)propil] metakrilamid (DMAPMAAm).....	37
3.1.3 2- akrilamido-2-metil-1-propan sülfonik asit (AMPS) .....	37

3.1.4 N,N-metilenbis(akrilamid) (BIS) .....	37
3.1.5 Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) .....	38
3.1.6 2,2'-Azobis(2-metil-propiyonamid) dihidroklorür (V50) .....	38
3.1.7 Potasyum persülfat (KPS) .....	38
3.1.8 N,N,N',N'-Tetrametil etilendiamin (TEMED) .....	39
3.1.9 2-[(2,6-Diklorofenil)amino]benzenasetik asit sodyum tuzu (Diklofenak sodyum tuzu, DFNa) .....	39
3.1.10 Potasyum dihidrojen fosfat (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) .....	39
3.1.11 Soydam hidrojen fosfat (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ) .....	39
3.1.12 Sodyum klorür (NaCl).....	39
3.1.13 Potasyum klorür (KCl) .....	39
3.1.14 Destile deiyonize su (DDS).....	40
3.1.15 Tuzlu fosfat tamponu (PBS).....	40
3.1.16 Azot gazı .....	40
3.2 Kullanılan Aletler .....	40
3.2.1 Hassas terazi .....	40
3.2.2 Destile deiyonize su cihazı .....	40
3.2.3 Sıcaklık etüvü .....	40
3.2.4 Vakum etüvü .....	40
3.2.5 Dijital kumpas .....	41
3.2.6 Mekanik test cihazı.....	41
3.2.7 pH metre .....	41
3.2.8 Görüntüleme sistemi .....	41
3.3 Deneysel Yöntemler .....	42
3.3.1 Hidrojellerin sentezi .....	42
3.3.1.1 PNIPAAm hidrojellerinin sentezi .....	43
3.3.1.2 P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin sentezi .....	43
3.3.1.3 P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin sentezi ...	44
3.3.2 Mekanik test deneyleri .....	45
3.3.3 pH deneyleri .....	46
3.3.4 Dinamik şişme deneyleri .....	46
3.3.5 İlaç yükleme ve salım deneyleri .....	48
<b>4. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....</b>	<b>51</b>
4.1 Değişik Çapraz Bağlayıcı ve Başlatıcı (çifti) ile Sentezlenen PNIPAAm ve % 5.0 mol DMAPMAAm İçeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) Hidrojellerinin pH 2-12 Arasındaki Şişme, T=25°C ve 37°C'deki Mekanik Davranışları.....	53
4.2 P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) Hidrojellerinin pH 2-12 Arasındaki pH'a Bağlı Çap Değişimleri, T=25°C Ve 37°C'deki Mekanik Davranışları, 25°C'deki DDS Ve PBS'deki Difüzyon Kinetikleri .....	61
4.3 P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) Hidrojellerinin pH 2-12 Arasındaki pH'a Bağlı Çap Değişimleri, T=25°C ve 37°C'deki Mekanik Davranışları, 25°C PBS'deki Difüzyon Kinetikleri .....	74
4.4 PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) Hidrojellerinin 37°C'de pH 7.4 PBS İçerisindeki DFNa Salım Kinetikleri.....	83
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>87</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>89</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>99</b>

## KISALTMALAR

<b>AMPS</b>	: 2- akrilamido 2-metil-1-propan sülfonik asit
<b>BIS</b>	: N,N-metilenbis(akrilamid)
<b>DDS</b>	: Destile deiyonize su
<b>DFNa</b>	: Diklofenak sodyum tuzu
<b>DMAAm</b>	: N-[3-(dimetilamino)propil] metakrilamid
<b>DLC</b>	: İlaç yükleme kapasitesi
<b>EE</b>	: Enkapsülasyon etkinliği
<b>EGDMA</b>	: Etilen glikol dimetakrilat
<b>KPS</b>	: Potasyum persülfat
<b>LCST</b>	: Alt kritik çözelti sıcaklığı
<b>NIPAAm</b>	: N-izopropilakrilamid
<b>PBS</b>	: Tuzlu fosfat tamponu
<b>TEMED</b>	: N,N,N',N'-Tetrametil etilendiamin
<b>V50</b>	: 2,2'-Azobis(2-metil-propiyonamid) dihidroklorür
<b>VPTT</b>	: Hacim faz geçiş sıcaklığı



## SEMBOLLER

<b>D</b>	: Difüzyon katsayısı
<b><math>d_0, d</math></b>	: Hidrojellerin başlangıçta ve t anındaki çapları
<b>E</b>	: Elastiklik (Young) modülü
<b>F</b>	: t anında çözünmüş ilaç kesri
<b><math>h_0, h, h_\infty</math></b>	: Hidrojelin başlangıçta, t anında ve dengedeki yükseklikleri
<b><math>k, k_H</math></b>	: Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modeline ait hız sabitleri
<b><math>M_0, M_t, M_\infty</math></b>	: Başlangıçta, t ve denge anında hidrojelden salınan ilaç miktarı
<b>n</b>	: Korsmeyer-Peppas modeline ait difüzyon üsteli
<b><math>r_0, r, r_\infty</math></b>	: Hidrojelin başlangıçta, t anında ve dengedeki yarıçapları
<b><math>Q_m</math></b>	: Kütlece şişme derecesi
<b><math>Q_v</math></b>	: Hacimce şişme derecesi





## ÇİZELGE LİSTESİ

### Sayfa

- Çizelge 2.1** : Farklı geometrik şekillere sahip sistemlerin difüzyon üstellerine bağlı ilaç salım mekanizmaları..... **24**
- Çizelge 2.2** : Organlar, makro ve mikro bileşiklerin pH değerleri. .... **34**
- Çizelge 3.1** : PNIPAAm tabanlı hidrojellerin şişme ve ilaç salım kinetiklerini incelemek için kullanılan kinetik modeller ve denklemleri. .... **50**
- Çizelge 4.1** : PNIPAAm'in serbest radikal çözelti polimerizasyonunda kullanılan komonomer, başlatıcı/başlatıcı çifti ve çapraz bağlayıcıların değişik kombinasyonları ile hazırlanan, homopolimer, kopolimer ve terpolimer hidrojelleri..... **52**
- Çizelge 4.2** : PNIPAAm ve %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin 25°C ve 37°C'deki sıkıştırma modülleri ile 25°C'deki hacimce % şişme dereceleri (% Q<sub>v</sub>) üzerine başlatıcı ve çapraz bağlayıcı yapılarının etkileri. .... **54**
- Çizelge 4.3** : Çizelge 4.2'deki S1-S6 örneklerinden alınan disklerin 25°C ve 37°C'deki, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile alınan fotoğrafları. .... **55**
- Çizelge 4.4** : Çizelge 4.1'de bileşimleri verilen S1-S6 örneklerinin, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile belirlenen pH'a bağlı çap değişimleri..... **59**
- Çizelge 4.5** : PNIPAAm ve %5.0 - 25.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin DDS ve PBS içerisinde, 25°C ve 37°C'deki sıkıştırma modülleri. .... **62**
- Çizelge 4.6** : Çizelge 4.5'deki S3,S6-S9 örneklerinden alınan disklerin 25°C ve 37°C'de DDS içerisindeki, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile alınan fotoğrafları..... **63**
- Çizelge 4.7** : Çizelge 4.5'deki S3,S6-S9 örneklerinden alınan disklerin 25°C ve 37°C'de PBS içerisindeki, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile alınan fotoğrafları..... **63**
- Çizelge 4.8** : Çizelge 4.1'de bileşimleri verilen S3, S6-S8 örneklerinin, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile belirlenen pH'a bağlı çap değişimleri..... **66**
- Çizelge 4.9** : S3, S6-S11 no.lu örneklerinin çap ve yükseklikleri kullanarak hacimce şişme derecelerinin hesaplanması için, 25°C'de PBS içerisindeki, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile belirli zamanlarda alınan fotoğraflar. .... **67**
- Çizelge 4.10** : S6-S8 no.lu, %5.0 - 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin DDS içerisinde 25°C'deki difüzyon kinetiklerini hesaplamak amacıyla kullanılan dört farklı kinetik modele ait grafiklerin R<sup>2</sup> değerleri..... **73**
- Çizelge 4.11** : Çizelge 4.9'da verilen S6-S8 no.lu, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin DDS içerisinde 25°C'deki difüzyon üstelleri (n), Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modellerine ait hız sabitleri (k) ve difüzyon katsayıları (D). .... **73**

- Çizelge 4.12** : Şekil 4.18'deki, S3,S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjellerinin PBS içerisinde 25°C'deki difüzyon kinetiklerini hesaplamak amacıyla kullanılan dört farklı kinetik modele ait grafiklerin R<sup>2</sup> değerleri..... **74**
- Çizelge 4.13** : Şekil 4.18'deki, S3,S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjellerinin PBS içerisinde 25°C'deki difüzyon üstelleri (n), Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modellerine ait hız sabitleri (k) ve difüzyon katsayıları (D). ..... **74**
- Çizelge 4.14** : PNIPAAm, %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve içerisindeki DMAPMAAm:AMPS oranı sırasıyla, 4:1 ve 2.5:2.5 olarak değişen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojjellerinin DDS ve PBS içerisinde, 25°C ve 37°C'deki sıkıştırma modülleri. .... **76**
- Çizelge 4.15** : Çizelge 4.17'deki S3,S6, S10 ve S11 örneklerinden alınan disklerin 25°C ve 37°C'de DDS içerisindeki, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile alınan fotoğrafları..... **76**
- Çizelge 4.16** : Çizelge 4.17'deki S3,S6, S10 ve S11 örneklerinden alınan disklerin 25°C ve 37°C'de DDS içerisindeki, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile alınan fotoğrafları. .... **76**
- Çizelge 4.17** : Çizelge 4.1'de bileşimleri verilen S3, S6, S10 ve S11 örneklerinin, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile belirlenen pH'a bağlı çap değişimleri. .... **80**
- Çizelge 4.18** : Şekil 4.25'de verilen S3,S6,S10 ve S11 no.lu örneklerin PBS içerisinde 25°C'deki difüzyon kinetiklerini hesaplamak amacıyla kullanılan dört farklı kinetik modele ait grafiklerin R<sup>2</sup> değerleri. .... **82**
- Çizelge 4.19** : Şekil 4.25'de verilen S3,S6,S10 ve S11 no.lu PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojjellerinin PBS içerisinde 25°C'deki difüzyon üstelleri (n), Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modellerine ait hız sabitleri (k) ve difüzyon katsayıları (D). .... **82**
- Çizelge 4.20** : PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojjellerinin PBS içerisinde 25°C'deki DFNa yükleme kapasiteleri ve kapsülasyon etkinlikleri. .... **83**
- Çizelge 4.21** : Şekil 4.19'daki, S3,S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjellerinin PBS içerisinde 25°C'deki DFNa salım kinetiklerini hesaplamak amacıyla kullanılan dört farklı kinetik modele ait grafiklerin R<sup>2</sup> değerleri..... **86**
- Çizelge 4.22** : Çizelge 4.1'de bileşimleri verilen, S3,S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjellerinin DDS içerisinde 25°C'deki DFNa salımlarına ait difüzyon üstelleri (n), Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modellerine ait hız sabitleri (k) ve difüzyon katsayıları (D). ... **86**

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

- Şekil 2.1** : Kimyasal çapraz bağlı ağ yapıların polimerizasyon teknikleri a) serbest radikal polimerizasyonu b) kondenzasyon reaksiyonu c) yüksek enerjili ışına ile polimerizasyon ..... 8
- Şekil 2.2** : Yapısında iyonik/iyonlaşabilen gruplar bulunduran polimer örnekleri ve pH'a bağlı davranışları a) anyonik b) katyonik c) amfoterik d) zwitteriyonik ..... 9
- Şekil 2.3** : Alt ve üst kritik çözünme sıcaklığı..... 11
- Şekil 2.4** : Kovalent bağlı ağ yapıların şişme davranışına sıcaklık etkisi..... 12
- Şekil 2.5** : Yapısında hidrofobik gruplar bulunduran polimer örnekleri ..... 12
- Şekil 2.6** : Anyonik gruplar taşıyan hidrojelın şişme davranışının pH'a bağlı değişimi ..... 14
- Şekil 2.7** : Katyonik gruplar taşıyan hidrojelın şişme davranışının pH'a bağlı değişimi ..... 15
- Şekil 2.8** : Polimerdeki normal gerilme ve kayma gerilmesi..... 19
- Şekil 2.9** : Hidrojellerin şişme davranışları . ..... 21
- Şekil 2.10** : Başlangıçta yüklenmiş ilaç miktarına göre sınıflandırılan hazneli sistemler ..... 30
- Şekil 2.11** : Matriks sistemlerde ilaç difüzyonunun şematik gösterimi..... 31
- Şekil 2.12** : Şişme kontrollü ilaç taşıma sistemlerinde ilaç salımın şematik gösterimi ..... 31
- Şekil 2.13** : Karboksil grubu içeren hidrojelın pH'a bağlı ilaç salım ve şişme davranışı ..... 34
- Şekil 3.1** : Hounsfield H5K-S Model mekanik test cihazı ..... 41
- Şekil 3.2** : Dino-Lite AM4113TL model dijital video mikroskop..... 42
- Şekil 3.3** : VWR marka UV-1600PC model UV-visible spektrofotometre ..... 42
- Şekil 3.4** : pH deneylerinde kullanılan WTW-pH523 model pH metre ..... 46
- Şekil 3.5** : S6,S8 ve S10 no.lu, sırasıyla, %5 ve %15 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve DMAPMAAm/AMPS 4:1 oranında DMAPMAAm/AMPS içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin Dino-Lite görüntüleme sistemi ile çekilmiş ilaç yüklemmeden önce ve sonraki fotoğrafları..... 48
- Şekil 3.6** : PBS içerisinde çözünmüş DFNa standart çözeltilerinin 230-330 nm aralığındaki kalibrasyon spektrumu ..... 49
- Şekil 3.7** : Diklofenak sodyum tuzunun kalibrasyon grafiği ..... 49
- Şekil 4.1** : 1. Kısımda kullanılan çapraz bağlayıcı, başlatıcı ve monomerlerin kimyasal yapıları..... 54
- Şekil 4.2** : Çizelge 4.2 ve 4.3'de de E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S1-S3 no.lu PNIPAAm hidrojellerinin 25°C'deki gerilim-gerinim eğrileri 56
- Şekil 4.3** : Çizelge 4.2 ve 4.3'de de E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S1-S3 no.lu PNIPAAm hidrojellerinin 37°C'deki gerilim-gerinim eğrileri 57

- Şekil 4.4 :** Çizelge 4.2 ve 4.3’de E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S4-S6 no.lu, % 5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin 25°C’deki Gerilim-gerinim eğrileri ..... **57**
- Şekil 4.5 :** S4-S6 no.lu, % 5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin 37°C’deki Gerilim-gerinim eğrileri..... **57**
- Şekil 4.6 :** Çizelge 4.1’de bileşimleri verilen (a) S1-S3, (b) S4-S6, (c) S1,S4, (d) S2,S5, (e) S3,S6 örneklerinin, pH’a bağlı çap değişimleri. .... **60**
- Şekil 4.7 :** Çizelge 4.5 ve 4.6’da E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S3,S6-S9 no.lu, jelleşme çözeltilerinde % 5.0- 25.0 mol arasında değişen miktarlarda DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin 25°C ‘de DDS içerisindeki gerilim-gerinim eğrileri ..... **63**
- Şekil 4.8 :** S3,S6-S9 no.lu, jelleşme çözeltilerinde % 5.0- 25.0 mol arasında değişen miktarlarda DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin DDS içerisindeki 37°C gerilim-gerinim eğrileri. .... **64**
- Şekil 4.9 :** Çizelge 4.5 ve 4.7’da E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S3,S6-S9 no.lu, % 5.0- 25.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin PBS içerisindeki 25°C gerilim-gerinim eğrileri ..... **64**
- Şekil 4.10 :** S3,S6-S9 no.lu, % 5.0- 25.0 mol arasında değişen miktarlarda DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin PBS içerisindeki 37°C gerilim-gerinim eğrileri ..... **64**
- Şekil 4.11 :** Çizelge 4.1’de bileşimleri verilen S3, S6-S8 örneklerinin, pH’a bağlı çap değişimleri ..... **66**
- Şekil 4.12 :** S6 no.lu, jelleşme çözeltisinde % 5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin DDS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı şişme derecesinin hacimce ve kütlece şişme yöntemlerine göre değişimi ..... **68**
- Şekil 4.13 :** S7 no.lu, jelleşme çözeltisinde % 10.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin DDS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı şişme derecesinin hacimce ve kütlece şişme yöntemlerine göre değişimi ..... **68**
- Şekil 4.14 :** S8 no.lu, jelleşme çözeltisinde % 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin DDS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı şişme derecesinin hacimce ve kütlece şişme yöntemlerine göre değişimi ..... **69**
- Şekil 4.15 :** S6-S8 no.lu, %5.0 - 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin DDS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı hacimce şişme derecelerinin yapıdaki zayıf katyonik grup miktarı ile değişimi ..... **70**
- Şekil 4.16 :** S3,S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve %5.0 - 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin PBS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı hacimce şişme derecelerinin yapıdaki iyonik grup varlığı/miktarına bağlı değişimi ..... **70**
- Şekil 4.17 :** Çizelge 4.1’de bileşimi verilen S6 no.lu içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin DDS ve PBS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı hacimce şişme derecelerinin çözücüye göre değişimi..... **71**
- Şekil 4.18 :** Çizelge 4.1’de bileşimi verilen S7 no.lu içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin DDS ve PBS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı hacimce şişme derecelerinin çözücüye göre değişimi..... **71**

- Şekil 4.19** : Çizelge 4.1’de bileşimi verilen S8 no.lu içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin DDS ve PBS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı hacimce şişme derecelerinin çözücüye göre değişimi ..... **71**
- Şekil 4.20** : Çizelge 4.14ve 4.15’de E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S3,S6,S10 ve S11 no.lu, PNIPAAm, %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve içerisindeki DMAPMAAm:AMPS oranı sırasıyla, 4:1 ve 2.5:2.5 olarak değişen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin DDS içerisindeki 25°C gerilim-gerinim eğrileri ..... **77**
- Şekil 4.21** : Çizelge 4.14 ve 4.15’de E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S3,S6,S10 ve S11 no.lu, PNIPAAm, %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve içerisindeki DMAPMAAm:AMPS oranı sırasıyla, 4:1 ve 2.5:2.5 olarak değişen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin DDS içerisindeki 37°C gerilim-gerinim eğrileri ..... **77**
- Şekil 4.22** : Çizelge 4.14 ve 4.16’da E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S3,S6,S10 ve S11 no.lu hidrojel örneklerinin, PBS içerisindeki 25°C gerilim-gerinim eğrileri ..... **77**
- Şekil 4.23** : S3,S6,S10 ve S11 no.lu, PNIPAAm, %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve içerisindeki DMAPMAAm:AMPS oranı sırasıyla, 4:1 ve 2.5:2.5 olarak değişen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin PBS içerisindeki 37°C gerilim-gerinim eğrileri ..... **78**
- Şekil 4.24** : Çizelge 4.1’de bileşimleri verilen S3, S6, S10 ve S11 örneklerinin, pH’a bağlı çap değişimleri. .... **80**
- Şekil 4.25** : S3,S6,S10 ve S11 no.lu, PNIPAAm, %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve içerisindeki DMAPMAAm:AMPS oranı sırasıyla, 4:1 ve 2.5:2.5 olarak değişen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin PBS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı hacimce şişme derecelerinin yapıdaki iyonik grupların türüne ve miktarına bağlı değişimi ..... **81**
- Şekil 4.26** : S3,S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve %5.0 - 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin PBS içerisinde 37°C’deki zamana bağlı ilaç salım grafiği ..... **85**
- Şekil 4.27** : Şekil 4.25’de verilen S3,S6,S10 ve S11 no.lu PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin PBS içerisinde 37°C’deki zamana bağlı ilaç salım grafiği. .... **86**



## İLAC İÇEREN NIPAAM HİDROJELLERİNİN SALINIM KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ

### ÖZET

Akıllı hidrojeller zincirlerinde birbiriyle etkileşim kurabilecek fonksiyonel gruplar bulundurmaları sayesinde pH, sıcaklık ve elektrik alan gibi çevre uyarılarının değişimi ile şişme/büzülme davranışı gösterebilen yapılardır. Fizyolojik uyarılara karşı duyarlı olan bu hidrojeller tıpta, biyomedikal uygulamalarda ve kontrollü ilaç taşıma sistemlerinde biyomalzeme olarak kullanılmaktadır. İnsan vücudunun sabit sıcaklığa (37°C) ve organların mikro ve makro çevrelerinin (kan, mide, bağırsak, lizozom gibi) farklı pH'lara sahip olmaları, hem sıcaklık hemde pH'a karşı duyarlı hidrojelleri kontrollü ilaç taşıma/salım sistemleri için oldukça tercih edilen malzemeler yapmaktadır. Özellikle poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAAm) hidrojelleri fizyolojik sıcaklığa yakın bir sıcaklıkta (32~34°C) alt kritik çözelti sıcaklığına (LCST) sahip olmaları sebebiyle bu sınıftaki hidrojeller içinde önemli bir yer tutarlar. PNIPAAm hidrojellerinin mekanik özellikleri düşüktür ve aynı zamanda, hidrofobik grupların hidrojelin dış yüzeyinde deri benzeri film oluşturabildiğinden salım prosesi esnasında ilacın difüzyonu engellenebilir. Fakat vücuda gönderilen ilaç veya biyomoleküllerin salım prosesinden önce vücut içindeki fizyolojik koşullardan korunması gerektiğinden geliştirilen kontrollü ilaç taşıma/salım sisteminin mekanik dayanımının ve yüklenen ilacı salabilmesi açısından da şişme derecesinin yüksek olması gerekmektedir. Bu sebeple PNIPAAm hidrojellerinin hem LCST'sini fizyolojik sıcaklığa (37°C) daha çok yaklaştırmak hem de şişme derecesini ve mekanik dayanımını arttırmak için hidrofilik, hidrofobik ve/veya iyonik/iyonlaşabilir grupları bulunan komonomerlerle değişik bileşimdeki kopolimerleri sentezlenmektedir. Yan zincirlerinde karboksilik asit gibi zayıf asidik ve/veya primer, sekonder ve tersiyer amin gibi zayıf bazik gruplar bulunduran komonomerlerle sentezlenen hidrojeller pH değişimine karşı duyarlı bir davranış gösterirler. PNIPAAm hidrojellerinin hedef odaklı ilaç (veya diğer tedavi edici ajanları) taşıyıcı ve hastalıklı hücre pH'sına duyarlı koşullarda kontrollü salım yapabilecek şekilde değiştirilmesi/iyileştirilmesi son dönemde en yoğun araştırmaların sürdürüldüğü alanların başında gelmektedir.

Bu çalışmada, ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilir dört fonksiyonlu iki farklı çapraz bağlayıcı ile çapraz bağlanmış PNIPAAm homopolimerleri, zayıf katyonik amino propil gruplarına sahip (pKa~8-9) N-[3-(dimetilamino)propil] metakrilamid (DMAPMAAm) ve kuvvetli asidik sulfonik asit gruplarına sahip 2-akrilamido-2-metil-1-propan sülfonik asit (AMPS) ile sıcaklık/pH duyarlı kopolimer ve terpolimer hidrojelleri iki farklı başlatıcı (çifti) varlığında serbest radikal çözelti polimerizasyonu ile sentezlendi. Sentezlenen PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojelleri ilaç salım sistemi olarak tasarlandığından, mekanik dayanımlarının ve şişme kapasitelerinin yüksek olması, ve pH'a karşı duyarlı bir davranış göstermeleri gerektiğinden, sentezlenen hidrojellerin

mekanik dayanımları ve pH duyarlılıkları incelendi. Çalışmanın başlangıcındaki deneyler ile belirlenen en uygun çapraz bağlayıcı/başlatıcı (çifti) sistemi kullanılarak sentezlenen PNIPAAm ile kopolimer ve terpolimer hidrojenlerinin tuzlu fosfat tamponu (PBS, 25°C) ve destile deiyonize su (DDS, 25°C) içerisindeki dinamik şişme ve hidrojenlere yüklenmiş anyonik yapıya sahip diklofenak sodyum'un (DFNa) fizyolojik koşullar altında (PBS, 37°C) salım deneyleri yapıldı.

N,N-metilenbis(akrilamid) (BIS) veya etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) ile çapraz bağlanan PNIPAAm ve %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenleri, potasyum persülfat (KPS) ve N,N,N',N'-tetrametil etilendiamin (TEMED) redoks çifti veya termal bir başlatıcı olan 2,2'-Azobis(2-metilpropionamid) dihidroklorür (V50) varlığında destile deiyonize su (DDS) içerisinde azot atmosferi altında 25°C veya 60°C'de, BIS ile çapraz bağlı terpolimerler ise KPS/TEMED redoks çifti varlığında DDS içerisinde azot atmosferi altında 25°C'de sentezlendiler.

DDS içerisinde 25°C ve 37°C'de gerçekleştirilen mekanik test deneylerinden elde edilen sonuçlarda, EGDMA çapraz bağlayıcısı ve V50 termal başlatıcısı ile sentezlenen PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin BIS ile çapraz bağlı ve KPS/TEMED redoks çifti ile sentezlenen hidrojenlere kıyasla daha esnek yapıya sahip olmalarına karşın sıkıştırma modüllerinin ve mekanik dayanımlarının oldukça düşük olduğunu gözlemlendi.

BIS ile çapraz bağlı ve KPS/TEMED redoks çifti varlığında sentezlenen PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojenleri mekanik dayanımları ve esneklikleri kıyaslandığında ise, yapıya ilave edilen DMAPMAAm PNIPAAm'in sıkıştırma modülünü belirgin bir şekilde artırırken, PBS ortamında mekanik testlerde kopolimer hidrojenlerinin modül değerlerinin daha yüksek ve daha kırılğan bir yapıya sahip olduğu gözlemlendi. P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojenlerinin de özellikle PBS ortamındaki mekanik dayanımları PNIPAAm hidrojeninden belirgin bir şekilde yüksektir ve ağ yapısı içerisindeki AMPS mol oranına bağlı olarak ağ yapısının esnekliği artar.

Nötr, katyonik ve amfoterik hidrojenlerin farklı pH bölgelerindeki şişme davranışlarını gözlemek amacıyla, NaOH ve HCl ile hazırlanan pH 2-12 aralığındaki çözeltilere konulan hidrojenlerin hacim değişimleri mekanik dayanımlarını destekleyecek niteliktedir. PNIPAAm hidrojenli, beklenildiği gibi, pH'a karşı duyarlılık göstermezken, zayıf katyonik P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin çap değişimleri asidik/nötr pH bölgelerinde ve belirli bir DMAPMAAm oranına kadar, yapıdaki dimetilamino propil gruplarından kaynaklanan hidrofobik etkileşimlerden dolayı, PNIPAAm hidrojenli ile benzerlik gösterdiği ve tüm kopolimer hidrojenlerinin  $pK_a$ 'larının üzerinde belirgin bir şekilde büzüldüğü gözlemlendi. %15 mol oranında DMAPMAAm içeren kopolimer hidrojeninde ise elektrostatik itme kuvvetlerinin artması hemde amid gruplarının hidrofilik karakterinin daha etkin olması sonucunda hidrojen daha fazla şişmektedir. Diğer taraftan, % 2.5 mol oranında AMPS içeren terpolimer hidrojeninin pH<6 ve pH>9 olduğu durumlarda şiştiği, nötr pH bölgelerinde ise büzüldüğü gözlemlendi.

P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerin DDS içerisinde 25°C'deki dinamik şişme davranışları kütlece ve hacimce tayin yöntemleri kullanılarak incelendiğinde, her iki yöntemle bulunan şişme değerlerinin birbirine çok yakın olduğu görüldü. Korsmeyer-Peppas, Higuchi, sıfırıncı ve birinci mertebeye ait denklemler çizilen grafiklerin  $R^2$  değerleri kıyaslandığında, hemen hemen tüm hidrojenlerin



Korsmeyer-Peppas modeline uyduğu görüldü. Kopolimer hidrojenlerin şişme dereceleri yapıdaki DMAPMAAm mol oranı ile doğru orantılı olarak artarken, Korsmeyer-Peppas denklemi üzerinden hesaplanan  $n$  difüzyon üstelleri difüzyon proseslerinin hem difüzyon hemde relaksasyon kontrollü olduğunu gösterdi. Terpolimer hidrojenlerin çözücü difüzyon prosesinde ise, yapıdaki anyonik ve katyonik grupların etkileşimi sonucu, relaksasyon kontrolünün baskın olduğu gözlemlendi.

BIS ile çapraz bağlı ve KPS/TEMED redoks çifti varlığında sentezlenen PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojenlerinin PBS içerisinde 37°C'deki DFNa salım kinetikleri incelendiğinde, kopolimer hidrojenlerinin hız sabitlerinin ve difüzyon katsayılarının homo ve terpolimerlere kıyasla daha yüksek olduğu ve daha fazla ilaç saldıkları görüldü. Dört farklı kinetik modelin  $R^2$  değerlerinden Korsmeyer-Peppas modeline uydukları belirlenen hidrojenlerin çözücü difüzyon hızlarının DFNa'un difüzyon hızından yüksek olduğu gözlemlendi. Kopolimer hidrojenlerindeki DMAPMAAm mol oranı arttıkça, ağ yapıdaki zayıf katyonik dimetil amino grupları ile DFNa'un anyonik gruplarının fiziksel etkileşiminin artması ile hidrojenlerin daha difüzyon kontrollü hale gelebileceği tartışıldı. Terpolimer hidrojenlerde ise fiziksel etkileşimler yapıya hapsolmuş DFNa'un difüzyon hızını düşürebileceğinden dolayı salım prosesinin daha difüzyon kontrollü gerçekleştiği şeklinde yorumlandı.

Elde edilen sonuçlar ışığında, BIS ile çapraz bağlı ve KPS/TEMED redoks çifti varlığında sentezlenen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojenlerinin gelecek çalışmalarda, ilaç salım sistemleri için potansiyel malzemeler olarak kullanılabilirliği önerilmektedir.



## **INVESTIGATION OF THE IN VITRO DRUG RELEASE KINETICS OF PNIPAAm HYDROGELS**

### **SUMMARY**

Smart hydrogels have functional groups that can interact with each other on their structures. They respond to environmental stimuli such as temperature, pH, ionic strength, electric and magnetic field by volume changes. The hydrogels, which are sensitive to these physiological stimuli, are usually used as biomaterials in medicine and biomedical applications such as enzyme immobilization, tissue engineering and controlled drug release systems. Human body's temperature (37°C), and micro and macro environments of organs' (blood, stomach, intestines, lysosome etc.) different pH values makes hydrogels with both temperature and pH sensitivities, suitable vessels for controlled drug delivery systems.

Especially Poly(N-isopropyl acrylamide) (PNIPAAm) hydrogels pose an important role in living systems due to their lower critical solution temperature (LCST) (32 ~34°C) being close to body temperature. It has hydrophobic isopropyl groups, which provides the temperature sensitivity, on the side chains. At temperatures below its LCST, water molecules surround these groups to form a cage-structure and form hydrogen bonds with the amide groups. At temperatures above LCST, the ordered structure of water molecules around amide groups are disturbed. With increase the entropy of the system and hydrophobic groups become more effective, resulting in deswelling. PNIPAAm hydrogels exhibit weak mechanical properties and during the release process, the hydrophobic groups may form a skin-like layer that prevents the drug from diffusing. However, in order to protect the loaded drugs or biomolecules from physiological conditions before the release process, the developed drug delivery system has to have strong mechanical strength as well as a high swelling ratio for the release of loaded drug. To increase its LCST to physiological temperature, to improve mechanical properties and swelling ratios, copolymers of PNIPAAm hydrogels are synthesized using hydrophilic and/or hydrophobic comonomers. In the case of hydrophilically modified PNIPAAm hydrogels, if the ionizable hydrophilic groups on side chains such as carboxylic acids or primary/secondary/tertiary amines, the hydrogels develop a pH sensitivity as well. Anionic polymers such as poly(acrylic acid) (PAA) stay neutral at low pH values and near their pKa values, carboxyl groups ionize (COO<sup>-</sup>) and thus swell whereas cationic polymers such as poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate) (DMAEMA) ionize below their pKa values. Hydrogels consisting of both acidic and basic groups such as poly(acrylic acid-co-4-vinylpyridine) swell at high and low pH values and between the pKa values of their respective ionizing groups, they show a deswelling behavior due to intermolecular-ionic interactions. PNIPAAm hydrogels synthesized with ionic/ionizable comonomers may lead to more efficient drug delivery/release systems.

In this study, dual-sensitive copolymer and terpolymer hydrogels of PNIPAAm were synthesized. Its homopolymer and copolymer hydrogel containing 5.00 mole % of N-[3-(dimethylamino) propyl] methacrylamide (DMAPMAAm) in the feed crosslinked with two different tetrafunctional crosslinkers in the presence of different initiators. After this part, the most suitable crosslinker/initiators (pair) system was chosen for the continuation of the experiments. Copolymer and terpolymer hydrogels of PNIPAAm were synthesized by free radical solution polymerization using DMAPMAAm (pKa ~8-9) and 2-acrylamido-2-methyl-1-propane sulfonic acid (AMPS) as weakly and cationic strong anionic comonomers, respectively. The synthesized hydrogels, P(NIPAAm-co-DMAPMAAm) and P(NIPAAm-co-DMAPMAAm-co-AMPS) were designed as a drug delivery system. In addition, it is expected that their mechanical strength and swelling ratios are higher than that of PNIPAAm. Also, they should be sensitive to pH. Because of that, mechanical strength and pH sensitivity of the synthesized hydrogels were investigated. Dynamic swelling experiments of PNIPAAm crosslinked with N, N-methylenebis (acrylamide) (BIS) and initiated by potassium persulfate/ N,N,N',N'-tetramethyl ethylenediamine (KPS/TEMED) redox pair and its copolymer and terpolymer hydrogels were performed at 25°C in the phosphate buffer saline (PBS) and distilled deionized water (DDW). Diclofenac sodium salt (DFNa) release from loaded hydrogels were studied under the physiological conditions (PBS, 37°C).

PNIPAAm and P(NIPAAm-co-DMAPMAAm) including 5.0 mol % of DMAPMAAm were crosslinked with BIS or ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA). They have been synthesized in the presence of KPS/TEMED redox pair or 2,2'-azobis (2-methylpropionamide) dihydrochloride (V50) as thermal initiator under a nitrogen gas at 25°C or 60°C in DDW. Moreover, terpolymer hydrogels crosslinked with BIS have been synthesized in the presence of KPS as a initiator and TEMED as accelerator under nitrogen atmosphere at 25°C in DDW.

The obtained results from mechanical testing experiments which are performed at both 25°C and 37°C in DDW. It was observed that the PNIPAAm and P(NIPAAm-co-DMAPMAAm) hydrogels synthesized by EGDMA as crosslinker or V50 as thermal initiator were more flexible than the ones initiated and crosslinked with KPS/TEMED redox pairs and BIS, respectively. But their compression moduli and the mechanical strength were fairly low. Therefore, BIS was preferred as crosslinker and KPS/TEMED redox pairs as initiator to synthesize copolymer and terpolymer hydrogels containing different mole ratios of NIPAAm:DMAPMAAm and NIPAAm:DMAPMAAm:AMPS.

When the mechanical strength and flexibility of PNIPAAm, P(NIPAAm-co-DMAPMAAm) and P(NIPAAm-co-DMAPMAAm-co-AMPS) hydrogels were compared with the ones of PNIPAAm, it was seen that the compression moduli of copolymer hydrogels increased with increase content of DMAPMAAm. Their compressive moduli in PBS was higher and they exhibited more fragile structure. Further, the mechanical strength of P(NIPAAm-co-DMAPMAAm-co-AMPS) hydrogels were greater than that of the PNIPAAm hydrogel in PBS. Their flexibilities depend on the molar ratio of DMAPMAAm:AMPS in the structure.

Neutral, cationic and amphoteric hydrogels were put into the prepared pH solutions between pH 2 and pH 12 to observe the swelling behavior at different pH. After this procedure, the pH dependent changes in their diameters were used to discuss the mechanical strength of the hydrogels. The PNIPAAm hydrogels was not sensitive to

pH as expected. In acidic pH region and at neutral pH, the change in diameter of weakly cationic P(NIPAAm-co-DMAPMAAm) hydrogels was similar to PNIPAAm hydrogel up to a certain of NIPAAm:DMAPMAAm ratio due to hydrophobic interaction resulting from dimethylaminopropyl group in their structures. Above pKa value of DMAPMAAm, the all copolymer hydrogels were significantly shrank.

For the copolymer hydrogel containing the 15.0 mole % of DMAPMAAm, both the electrostatic repulsion between cationic dimethylamino groups and effectiveness of hydrophilic amide groups increased and so, in the case of highly swollen hydrogel dominated the hydrophobic interactions, resulting from propyl groups. The NIPAAm:DMAPMAAm:AMPS hydrogel containing 2.5 % mole of AMPS was in the swollen state at  $\text{pH} < 6$  and  $\text{pH} > 9$ .

Dynamic swelling behaviors of the P(NIPAAm-co-DMAPMAAm) hydrogels were studied, by using gravimetric and volumetric methods at  $25^\circ\text{C}$  in the DDW. For both of the results of swelling values were found to be very close to each other. Moreover, the degree of swelling of hydrogel increases in directly proportional of the mole ratio of DMAPMAAm in the polymeric network. P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) and P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hydrogel containing 15.0 mole% of DMAPMAAm and 2.5 mole % of AMPS, respectively, had the highest swelling degrees. Solution diffusion patterns of hydrogels was determined by using dynamic swelling ratios being fitted in Korsmeyer-Peppas, Higuchi, zero and first order models. The method that best fits the swelling data was evaluated by regression coefficient ( $R^2$ ). According to  $R^2$  values, the most appropriate model for all the hydrogels was Korsmeyer-Peppas. Also, the determined diffusion exponent ( $n$ ) from slope of the release fraction ( $F$ ) vs. time log-log plot shown that solution diffusion to hydrogels followed anomalous transport. The release process were controlled by both diffusion and relaxation. The diffusion processes of PNIPAAm, its copolymer and terpolymer hydrogels were compared to each other.

When DFNa release experiments of PNIPAAm, P(NIPAAm-co-DMAPMAAm) and P(NIPAAm-co-DMAPMAAm-co-AMPS) hydrogels crosslinked with BIS and initiated by KPS/TEMED redox pair, were carried out at  $37^\circ\text{C}$  in PBS, it was observed that the rate constants and diffusion coefficients of copolymer hydrogels were higher than the PNIPAAm and its terpolymer hydrogels. This means P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hydrogels release more drug. From the comparison four different kinetic models and their  $R^2$  values, it was obtained that Korsmeyer-Peppas model was the most suitable one, indicating non-Fickian process. As to the values of  $n$ , release the diffusion rate of the solvent was higher than that of DFNa. As the mole ratio of DMAPMAAm increases in the copolymer hydrogels, copolymer hydrogels become more diffusion-controlled due to increasing ionic interactions between the anionic DFNa molecules and protonated dimethylamino group in the structure of hydrogels.

In the case of terpolymer hydrogels diffusion controlled process was dominant due to the decrease in the diffusion rates of DFNa due to the trapped in the pores between polymer chains.

In conclusion, when mechanical, swelling properties and solvent, drug diffusion kinetics of PNIPAAm, P(NIPAAm-co-DMAPMAAm) and P(NIPAAm-co-DMAPMAAm-co-AMPS) hydrogels, which were crosslinked with BIS and synthesized in the presence of KPS/TEMED redox pair, were investigated, these hydrogels may be suggested as a potential materials to be used in future studies.



## 1. GİRİŞ

Bazı polimerik ağ yapılar polimerin doğasına bağlı olarak, sıcaklık, pH, iyonik şiddet ve tampon çözelti bileşimi gibi, çevresel değişimlere cevaben önemli ölçüde hacim değişimi gösterirler. Biyolojik sistemleri taklit edecek şekilde, sıcaklık ve/veya pH'daki değişimlere yanıt olarak konformasyonlarını, çözünürlüklerini, hidrofilik/hidrofobik dengelerini değiştirirler veya biyoaktif bir molekülün (örneğin ilaç molekülünün) salımını gerçekleştirirler.

Dış koşullar değiştikçe dinamik ve denge şişme özelliklerinde değişme gösteren sistemlerin dinamik şişme değişimi, aktif maddenin salımı uygun biyolojik ortama gelinceye kadar, kontrol edilerek hedefe yönelik ilaç taşıyıcı sistemler dizayn edilmektedir.

Vücudumuzun sindirim sisteminde, mideden (pH 2) bağırsağa kadar (pH 5-8) olan bölgede ilaçlar ağız yolu ile alınır. pH'a duyarlı anyonik hidrojeller yüksek pH ve katyonik hidrojeller ise düşük pH bölgesinde iyonlaşarak, ağız yolu ile alınan ilacın uygun pH bölgesinde salımını gerçekleştirebilen ideal sistemler oluştururlar.

2- akrilamido-2-metil-1-propan sülfonik asit (AMPS), sülfonat gruplarının geniş bir pH aralığında tamamen iyonlaşmış olarak bulunduğu kuvvetli bir elektrolittir ve anyonik/hidrofilik komonomer olarak kullanılır [1]. N-[3-(dimetilamino)propil] metakrilamid (DMAPMAAm) zayıf katyonik bir komonomerdir. Çözeltide birçok hidrojen iyonunun olduğu düşük pH'ta dimetilamino grubu üzerindeki azot atomu protonlanır (pKa ~ 8-9) ve molekül pozitif yüklenir [2].

Sıcaklığa duyarlı hidrojeller ise çevre sıcaklığına bağlı hacim değişimi gösterirler. Sıcaklık arttığında iki farklı türde davranış gözlemlenebilir: (a) sıcaklığın yükselmesi ile polimer-su molekülleri arasındaki hidrojen bağlarının kırılması ve ağ yapının büzülmesi. Bu tür hidrojeller alt kritik çözelti sıcaklığı (lower critical solution temperature, LCST) gösterirler. (b) sıcaklığın yükselmesi ile polimer-çözücü etkileşimlerinin iyileşmesi sonucu hidrojel şişer. Bu tür hidrojeller üst kritik çözelti sıcaklığı (upper critical solution temperature, UCST) gösterirler.

Poli(N-izopropilakrilamid)'in (PNIPAAm) hidrojel­leri ve doğrusal polimerlerinin LCST'si 32°C civarındadır. Vücut sıcaklığına (37°C) yakınlığı nedeni ile biyolojik uygulamalarda kullanılabilme potansiyeli olan sıcaklığa duyarlı ve biyoyumlu malzemeler hazırlanmasında kullanılabilir [3-5].

Polimer esaslı kontrollü ilaç salım sistemleri başlıca iki şekilde oluşturulur: (1) ilaç moleküllerinin polimerik matrise difüzyonu ile ve (2) polimerik matrisin sentezi sırasında doğrudan yükleme ile. İlkinde, ilaç moleküllerinin disk ya da boncuk şeklindeki polimerik ağ yapı­lara yüklenmesi çözünme-difüzyon prosesi ile gerçekleştirilirken ikinci metod, ilaç moleküllerini içeren jelleşme çözeltisinden oda sıcaklığının oldukça üzerindeki polimerizasyon ortamında mikro/nanojel parçacıklarının oluşması ile gerçekleştirilir [6-8].

İlaç moleküllerinin çoğu, sulu ortamlarda iyonlaşmış veya iyonlaşmamış yapıda bulunan organik zayıf asitler ve bazlardır. Zayıf asidik bir ilaç ağız yolu ile alındığında midede iyonlaşmıyorken zayıf bazik ilaçlar çoğunlukla midede iyonlaşırlar. Zayıf asidik bir ilaç olan aspirinin midede kolayca absorplanması, pH 1.4 olan mide sıvısı nedeni ile iyonlaşmamış yapıda bulunan aspirin moleküllerinin hücre zarından kolayca difüzlenmesinden kaynaklanır [9,10].

Bu çalışmanın amacı dört fonksiyonlu çapraz bağlayıcılar olan BIS ve EGDMA ile çapraz bağlanmış NIPAAm (nötral monomer), farklı mol oranlarında DMAPMAAm (katyonik monomer) ve AMPS (anyonik monomer) içeren katyonik ve amfolitik kopolimerik ve terpolimerik, sıcaklığa ve pH'a duyarlı silindirik hidrojel­lerin sentezinin, çapraz bağlı polimerik yapıların mekanik dayanımlarının, pH'a bağlı davranışlarının, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojel­lerinin, sırasıyla, destile deiyonize suda (DDS) ve tuzlu fosfat tamponunda (PBS) dinamik şişme/büzülme ve DFNa yüklenmiş hallerinin PBS içerisinde ilaç salım kinetiklerini incelemektir. Nötral, katyonik ve amfolitik hidrojel­lerin sentezinde serbest radikal çözelti polimerizasyonu kullanılmıştır. Ayrıca, çapraz bağlayıcı ve başlatıcı (çiftinin) yapıya etkisi araştırmak amacıyla PNIPAAm ve en düşük mol oranında DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojel­lerin sentezlerinde çapraz bağlayıcı olarak N,N-metilenbis(akrilamid) (BIS) veya Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA), başlatıcı (çifti) olarak potasyum persülfat (KPS) ve N,N,N',N'-tetrametil etilendiamin (TEMED) redoks çifti veya 2,2'-Azobis(2-metil-propiyonamid) dihidroklorür (V50) termal başlatıcısı kullanılmıştır.



DDS ve PBS içerisinde 25°C’de dinamik şişme deneyleri ve fizyolojik koşullar altında DFNa salımı yapılan nötral, katyonik ve amfoterik hidrojeller ise BIS ile çapraz bağlı olup, KPS/TEMED redoks çifti varlığında sentezlenmişlerdir.





## 2. TEORİK KISIM

### 2.1 Polimerik Jel, Hidrojel ve Kullanım Alanları

Jeller polimer zincirlerinin belirli noktalardan çapraz bağlanmasıyla oluşan ve herhangi bir sıvı içerisinde çözünmeyip çözücü moleküllerini yapısındaki porlarda hapsederek şişebilen ağ yapılar olarak ifade edilir. Polimer zincirlerinin tersinmez kovalent bağlarla bir araya gelerek oluşturduğu ağ yapılar kimyasal ve, iyonik, hidrofobik etkileşimler ve hidrojen bağları gibi tersinir fiziksel etkileşimler sonucu bir araya gelmesiyle oluşan ağ yapılar ise fiziksel jeller olarak adlandırılır. Şişmiş halde bulunan polimerik ağ yapılar hem sıvı hem de katı davranışı gösterir. Sahip oldukları sıvı benzeri özellik metal, seramik ve plastik gibi sert endüstriyel malzemelere kıyasla onların kuvvet altında deforme olmalarına sebep olur [11,12].

Canlı organizmaların büyük çoğunluğu jel yapısına sahiptir. Diş, kemik, tırnak ve derinin dış yüzeyi dışındaki canlı dokuları, protein ve polisakkaritten oluşan yüksek miktarda su içeren ağ yapılarıdır. Organizmaların jel benzeri davranışları iyon ve moleküllerin kolay ve etkin taşınması esnasında dayanıklılıklarının korunmasını sağlar [12].

Polimerik jeller buldukları çözücü ortamına göre adlandırılabilirler. Bu sınıflandırmada en büyük yeri tutan, suda veya sulu çözeltiler içerisinde orijinal yapılarını bozmadan şişebilen, üç boyutlu ağ yapılar olarak ifade edilen hidrojellerdir.

Hidrojeller, yüksek su tutma kapasiteleri ve hem bileşim hem de mekanik özellikleri bakımından hücre dışı matrislerle fizikokimyasal bir benzerlik göstermeleri sebebiyle genellikle biyouyumlu oldukları ifade edilirler ve insan vücudunda kullanılmak üzere geliştirilen ilk biyomateryaldir [13]. Poli(hidroksimetil metakrilat), poli(etilen glikol), poli (vinil alkol) ve poli(akrilamid) gibi biyouyumlu hidrojeller biyomalzeme olarak tıpta, tedavi edici cihazlarda, doku mühendisliğinde, kontak lenslerde, nakil uygulamalarında ve kontrollü ilaç taşıma/salım sistemlerinde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra hidrojeller yüksek su tutma kapasiteleri sayesinde sıhhi ürünlerde, tarımda,

gıda katkı maddelerinde, kömürdeki suyun uzaklaştırılmasında, enzim taşıyıcı olarak, membran ayırma sistemlerinde, biyosensörlerde ve bunun gibi birçok alanda kullanılabilir [14,15].

Hidrojellerin şişme davranışları ve difüzyon/salın modelleri ağ yapıdaki hidrofilik/hidrofobik grupların dengesine, çapraz bağlanma derecesine, pH'a bağlı iyonlaşma derecesine ve iyonlaşma sonucunda oluşan zıt yüklerin birbirleri ile etkileşimlerine bağlıdır [16].

## 2.2 Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller kaynaklarına, polimer bileşenlerine, morfolojilerine, çapraz bağlanma türüne, ve ağ yapıdaki elektriksel yüklere göre sınıflandırılabilirler.

(a) Hidrojeller protein, polisakkaritler gibi doğal veya poli(akrilik asit), poli (met)akrilamid ve poli (N-izopropilakrilamid) gibi sentetik yapıya sahip olabilirler. Doğal hidrojellere kıyasla sentetik ağ yapıların çapraz bağlanma yoğunluğunun, hidrojelin mekanik dayanımının, kimyasal veya biyolojik uyarılara karşı vereceği tepkinin kontrol edilebilmesi, sentetik hidrojellere olan ilgiyi arttırmaktadır.

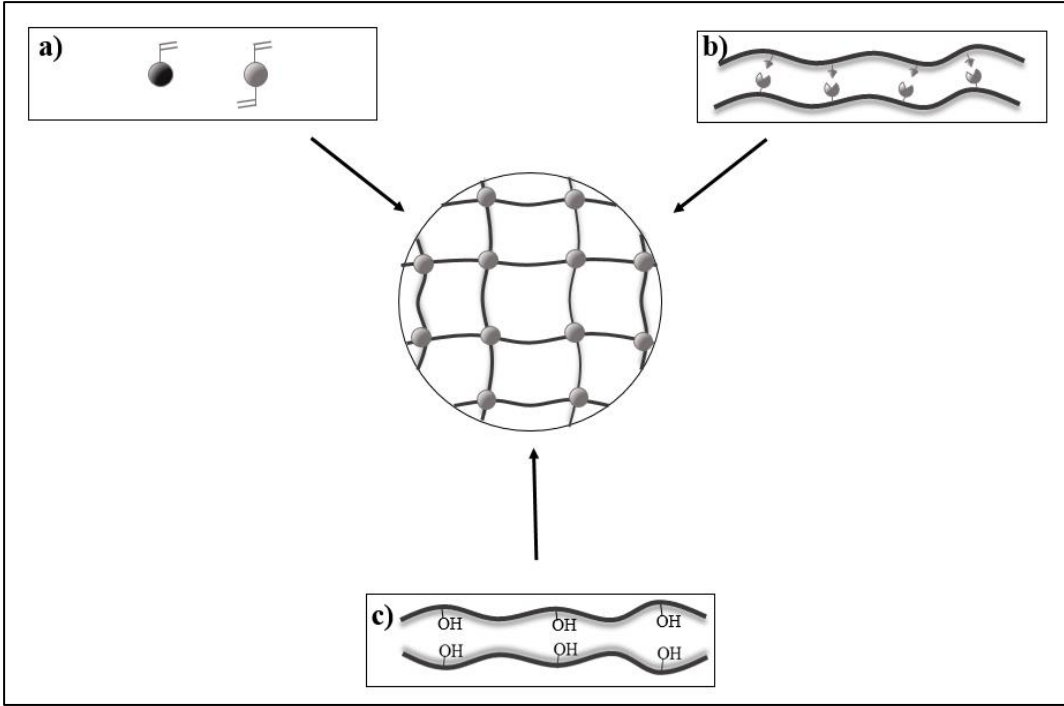
(b) Polimer bileşenlerine göre hidrojeller genel olarak üç sınıfta incelenirler. Homopolimerik hidrojeller tek bir türdeki monomerden oluşan yapılardır ve yapısal birimleri diğer hidrojellere kıyasla daha basittir. Polimerizasyon tekniğine ve monomerin doğasına bağlı olarak çapraz bağlı bir iskelet yapısına sahip olabilirler. Kopolimerik ağ yapılar ise iki ya da daha fazla monomer türünün çapraz bağlanması ile elde edilen hidrojellerdir. Kopolimerik hidrojellerde bulunan monomer türlerinden en az bir tanesi hidrofilik yapıya sahip olmalıdır. Birbirinden bağımsız iki adet çapraz bağlı sentetik veya doğal polimer yapıdan meydana gelen polimerler ise iç içe geçmiş ağ yapılar (IPN) olarak adlandırılır. IPN sentezinde kullanılan polimerlerden biri çapraz bağlı değil ise yapı yarı-IPN ismini alır [15].

(c) Hidrojeller morfolojilerine göre amorf, yarı-kristal, hidrojen bağları bulunan yapılar ve supramoleküler yapılar olarak dört grupta gösterilebilmektedirler. Amorf hidrojellerde makromolekül zincirleri gelişigüzel yerleşmişlerdir. Genellikle polimerler amorf yapıya sahip olsalar da bazıları yarı-kristal yapıda olmaktadır. Yarı kristal yapıda bulunan polimerler içlerinde hem amorf hem de kristal kısımlar bulundurlar. Hidrojeldaki bu kristal kısımların olduğu bölgeler daha düzenli bir

yapıya sahiptir ve çapraz bağlı bölgeler gibi davranırlar [17]. Makromoleküllerin hidrofobik etkileşimler ve  $\pi$ - $\pi$  etkileşimleri gibi tersinir fiziksel etkileşimler ile çapraz bağlanan supramoleküler yapıların ve çoklu hidrojen bağları bulunan yapıların da hidrojinin üç boyutlu bir yapıya sahip olmasını sağlayabildiği ifade edilir [18].

(d) Hidrojeller çapraz bağlanma türüne göre fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojeller olarak ikiye ayrılırlar. Fiziksel çapraz bağlanma ağ yapı zincirleri arasındaki iyonik, hidrofobik etkileşimler, hidrojen bağları, koordinasyon bağları ve polimer zincirlerinin kümelenmesi gibi fiziksel etkileşimlerle oluşur. Bu ağ yapılarına verilebilecek örneklerden biri ısı ile jelleşen metil selülozdur. Düşük sıcaklıklarda çözelti halinde bulunan metil selüloz ısıtıldığında, yapısındaki -OH gruplarından birbirine bağlanır ve jelleşir. Sıcaklık tekrar düşürüldüğünde moleküler arası bağlar kırılarak tekrar çözelti haline geri döner [19]. Fiziksel çapraz bağlı hidrojeller sıcaklık, pH ya da çözücü bileşiminin değişmesi ile homojen bir çözelti oluştururlar ve başlangıç koşullarına dönüldüğünde yeniden jelleşirler. Bu davranışları nedeniyle fiziksel jeller tersinir olarak da bilinirler [20].

Buna karşılık, kimyasal çapraz bağlı ağ yapılarda zincirler birbirlerine kovalent bağlarla bağlıdır ve pH, sıcaklık, çözücü bileşimi gibi çevresel koşulların değişimi ile çözünmediklerinden tersinmezlerdir. Hidrojellerdeki kovalent bağlar, genellikle N,N-metilenbis(akrilamid) (BIS), etilen glikol dimetakrilat (EGDMA), ve trimetilol propantrimetakrilat gibi iki yada daha fazla fonksiyonel grup içeren bir monomer ile tek fonksiyonel grup taşıyan monomerlerin serbest radikal polimerizasyonu ile oluşurlar (Şekil 2.1a). Bunun yanı sıra, kimyasal çapraz bağlı hidrojeller, üzerinde -OH, -COOH, -NH<sub>2</sub> gibi fonksiyonel gruplar bulunduran polimer zincirlerinin kondenzasyon reaksiyonu ile kovalent bağlanmasıyla (Şekil 2.1b) veya poli(vinil alkol) gibi suda çözünebilen polimerlerin yüksek enerjili ışınları (gama ve elektron ışınları gibi) kullanılarak çapraz bağlanması (Şekil 2.1c) gibi yöntemlerle de elde edilebilmektedir [19,21].



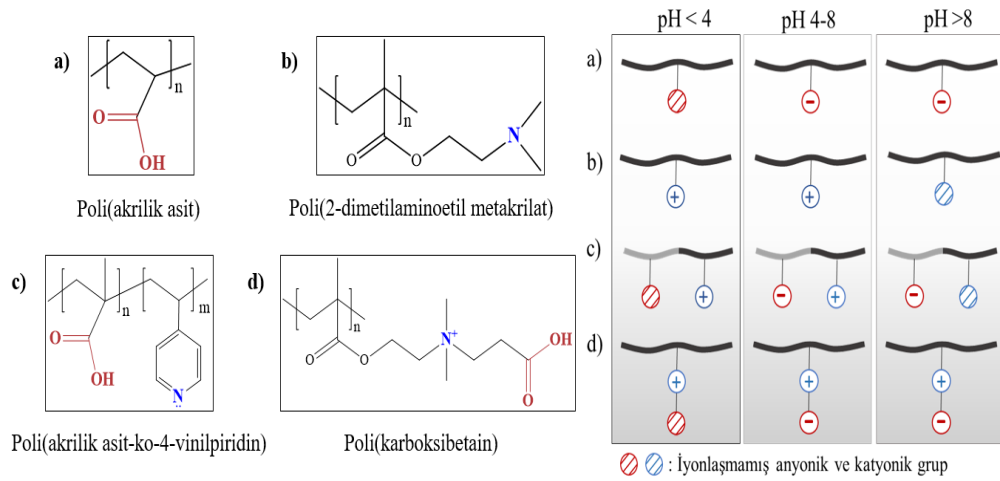
**Şekil 2.1** : Kimyasal çapraz bağlı ağ yapıların polimerizasyon teknikleri a) serbest radikal polimerizasyonu b) kondenzasyon reaksiyonu c) yüksek enerjili ışınla polimerizasyon.

Fiziksel çapraz bağlı hidrojellere kıyasla, kimyasal çapraz bağlı yapıların sentezinde, jelleşme süresi, ağ yapıdaki gözenek boyutu, kimyasal fonksiyonluluk ve şişme derecesi gibi özelliklerin kontrol edilebilmesi hidrojel için oldukça önemlidir [13]. Polimerlerdeki çapraz bağlanma hakkındaki teoriye göre çapraz bağlayıcı yoğunluğu arttığında elastiklik entropisi artar ve şişme derecesi düşer. Ayrıca her bir çapraz bağlayıcının hidrojelin şişme davranışlarını farklı şekillerde etkilediği de rapor edilmektedir [22].

Örneğin, Singhal ve çalışma arkadaşları [23] tarafından çapraz bağlayıcı ve başlatıcı konsantrasyonunun poli(akrilamid-ko-akrilik asit) hidrojelleri üzerine etkileri incelenmiş ve bu çalışmada çapraz bağlayıcı olarak BIS, başlatıcı olarak ise potasyum persülfat (KPS) kullanılmıştır. Çalışmalar sonucunda yapıdaki BIS konsantrasyonu arttıkça hidrojelin şişme derecesinin azaldığı rapor edilmiştir. Ayrıca, Karadağ ve çalışma arkadaşları [24] tarafından BIS, EGDMA ve 1,4 butandiol dimetakrilat (BDMA) çapraz bağlayıcılarının poli(akrilamid-ko-krotonik asit) hidrojellerinin mekanik özellikleri, şişme ve difüzyon davranışları üzerine etkileri incelenmiş ve dinamik şişme deneyleri sonucunda BDMA ile çapraz bağlanan hidrojellerin en yüksek, BIS varlığında sentezlenen hidrojellerin ise en düşük şişme derecesine sahip

olduğu rapor edilmiştir. Bu durumun metakrilat gruplarına sahip BDMA ve EGDMA çapraz bağlayıcıların (CO-OR) gruplarının şişmeyi direk etkilerken, BIS içerisindeki (CO-NH-R) gruplarının dolaylı yoldan etkileyebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

(e) Hidrojeller yapılarını oluşturan yinelenen birimler esas alınarak dört sınıfa ayrılırlar. Nötral, iyonik, amfoterik ve zwitter iyonik olarak isimlendirilir. Nötral hidrojeller içerisinde yüklü grup bulundurmayan yapılardır ve şişmeyi sağlayan, polimer-su moleküllerinin termodinamik uyumluluğu ve polimer zincirleri arasındaki elastik kuvvetlerdir. İyonlaşabilen/iyonik hidrojellerin yan zincirlerinde karboksil, sülfonik asit, amin ve kuaternize amin gibi anyonik (Şekil 2.2a) ve katyonik (Şekil 2.2b) grupların varlığı hidrofilik karakterini ve su tutma kapasitesini artırır [25].



**Şekil 2.2 :** Yapısında iyonik/iyonlaşabilen gruplar bulunduran polimer örnekleri ve pH'a bağlı davranışları a) anyonik b) katyonik c) amfoterik d) zwitteriyonik.

Amfoterik hidrojeller ise yapılarında hem anyonik hemde katyonik monomerler bulundururlar (Şekil 2.2c). Sentetik, doğal ve hibrid olarak üçe ayrılmaktadırlar. Sentetik hidrojellerin bileşimleri, fiziksel ve mekanik özellikleri değiştirilebilir fakat biyobozunur olmamaları büyük bir dezavantajdır. Doğal amfoterik hidrojeller ise biyoyumlu ve biyobozunur olsalar bile bileşimleri ve özellikleri kontrol edilemez. Sentetik hidrojellerin bu dezavantajını ortadan kaldırmak için çeşitli araştırmalar yapılmaktadır.

Luo ve çalışma arkadaşları [26] tarafından, etilendiamintetraasetik dianhidrit (EDTAD), 1,4-butandiamin (BDA) ve amin grubuyla sonlandırılmış poli(etilen glikol) (ATPEG500) ile sentezlenen amfoterik hidrojellerin pH duyarlılıkları ve şişme davranışları incelenmiştir. Hidrojellerin şişme derecelerinin pH 2-7 arasında azalırken

pH 9-11 arası keskin bir şekilde arttığı görülmüştür. Nötral pH bölgesinde, ağ yapıdaki  $\text{NH}_3^+$  ve  $\text{COO}^-$  iyonlarının etkileşiminden dolayı şişme derecesinin düştüğü sonucuna varılmıştır. Ayrıca dizayn edilen bu pH'a duyarlı amfoterik hidrojelün biyobozunur olduğu rapor edilmiştir.

Zwitter iyonik hidrojeller yinelenen birimler üzerinde hem anyonik hemde katyonik gruplar bulunduran yapılardır (Şekil 2.2d). Poli(karboksibetain) ve poli(sülfobetain) zwitter iyonik polimerlere örnek olarak gösterilebilir. Zwitter iyonik hidrojellerin yapısal özellikleri sebebiyle hem yüksek su tutma kapasitesine sahip oldukları hemde biyolojik bozulmaları engelleyen özelliklere sahip olduğu söylenir. Bu sebeple, zwitteriyonik polimerler genelde medikal ve biyolojik alanlarda kullanılırlar [15,27,28].

## 2.3 Akıllı Jeller

Yaşayan sistemlerin hücre bileşenleri (proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler) polimerlerden oluşmaktadır ve bu sistemler değişen çevre koşullarına karşı tepki gösterirler. Bu tepki, değişime uyum sağlamak amacıyla sistemlerin karmaşık algılama mekanizmaları kullanması, buna bağlı olarak da yapılarını ve işlevselliklerini değiştirmesi şeklindedir. Biyopolimerlerin bu mekanizmasını ve etkileşimlerini anlamak amacıyla bu davranışları taklit edecek sentetik sistemler oluşturulmuştur. Akıllı polimerler/hidrojeller olarak adlandırılan bu sentetik yapılar pH, sıcaklık, elektrik ve manyetik alan, gibi farklı çevre uyaranlarında oluşan küçük değişimler karşısında tetiklenirler. Bu durum hidrojellerin içyapılarında hızlı ve tersinir bir değişime yol açarak hidrofilik durumdan hidrofobik duruma geçmelerine sağlar. Bunun sonucunda hidrojellerin su tutma kapasiteleri/boyutları değişir ve uyaran ortadan kalktığında hidrojel ilk haline geri döner [29,30].

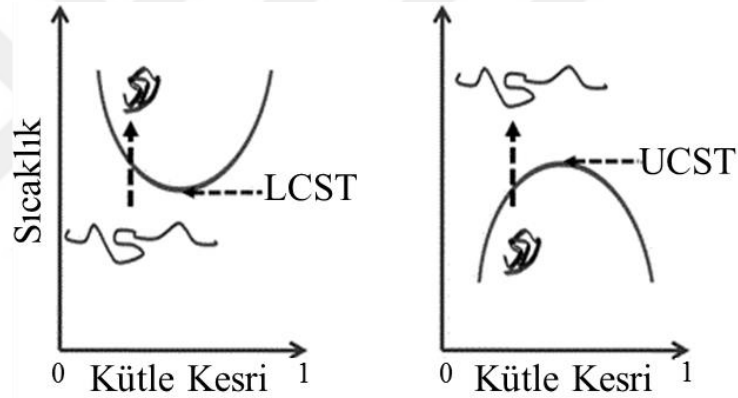
Hidrojellerin boyut ve şekilleri pH, sıcaklık, çözücü, şişme/büzülme ortamının bileşimi elektrik ve manyetik alan gibi çevre koşullarına bağlı olarak değişir [31].

### 2.3.1 Sıcaklığa duyarlı hidrojeller

Sıcaklığa duyarlı polimerler/ hidrojeller başlıca ikiye ayrılırlar: Bunlardan ilki üst kritik çözelti sıcaklığına (upper critical solution temperature, UCST) sahip olanlar diğeri ise alt kritik çözelti sıcaklığına (lower critical solution temperature, LCST) sahip olanlardır. LCST ve UCST, sırasıyla, kritik sıcaklıkların altında ve üstünde, polimer

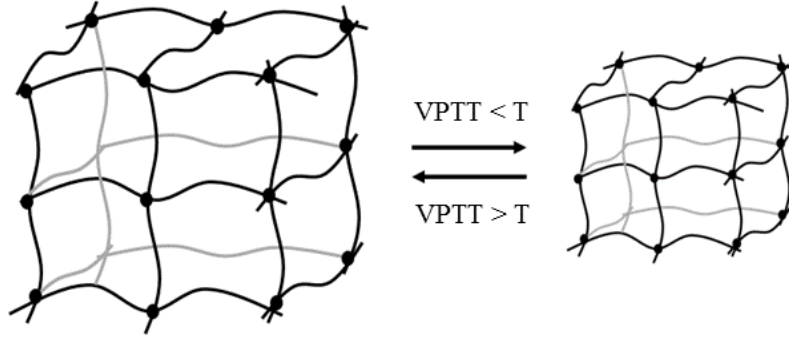


ve çözücünün tamamen karıştığını ifade eder (Şekil 2.3). Genel olarak, polimer zincirlerinin hidrofilik karakteri sıcaklığa bağlı olarak değişim gösterir ve polimerlerin çözünürlüklerini etkiler. Suda çözülmüş polimerlerde, polimer molekülleri arasında, polimer-su molekülleri arasında ve su moleküllerinin kendi aralarında olacak şekilde üç tip etkileşim görülmektedir. LCST'ye sahip polimerler, kritik sıcaklığın altında çözücüyle tamamen karışırlar ve homojendirler. Sıcaklık arttığında sistemin Gibbs serbest enerjisi negatif yönde artar. Bunun sonucunda su-polimer etkileşimi azalırken diğer iki etkileşim öne çıkar. Gibbs serbest enerjisindeki bu değişim ( $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ) entropinin ve entalpinin artışına bağlıdır. Su moleküllerinin arasındaki etkileşimlerin daha baskın oluşu ve düzensizliğinden dolayı entropi artar ve polimer çözücünden ayrılarak çöker. Bu durum hidrofobik etki olarak tanımlanır. Buna karşılık UCST'ye sahip olan polimerler tam tersi bir davranış göstererek kritik sıcaklıklarının altında daha hidrofobik bir yapıya sahiptirler [32].



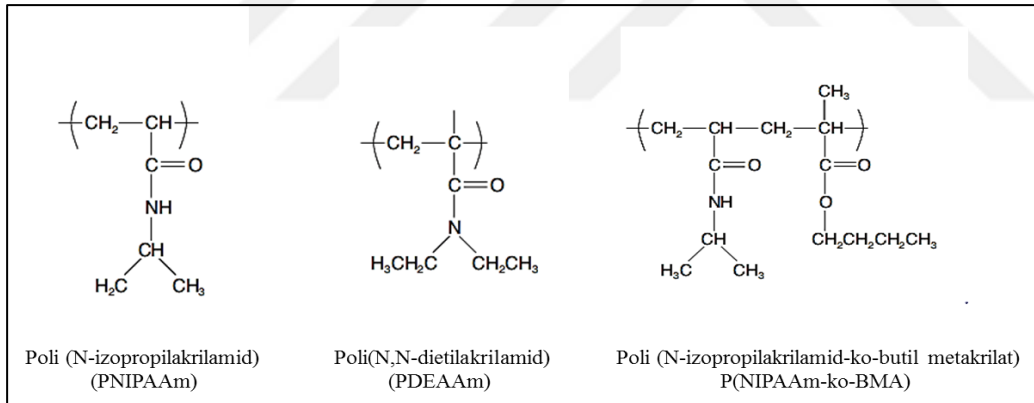
**Şekil 2.3 :** Alt ve üst kritik çözünme sıcaklığı.

Doğrusal polimerlerin LCST'sini gösteren bulutlanma noktasını (cloud point) hesaplamak için düşük konsantrasyonlu polimer çözeltilerinin (0.5-1 % w/v) kullanıldığı kalorimetri ve absorbans deneyleri yapılmaktadır. Buna karşın, şişme dengesinde bulunan hidrojeller tuttukları su miktarına bağlı olarak derişik polimer çözeltileri şeklinde değerlendirilebilirler ve çapraz bağlı ağ yapıya sahip olduklarından bulutlanma noktaları tayin edilmez. Hidrojeller kritik sıcaklıkta şişme/büzülme davranışı gösterirler ve faz geçiş sıcaklıkları bu davranışlarından yararlanarak hesaplanır (Şekil 2.4). Bu sebeple hidrojellerde LCST yerine hacim faz geçiş sıcaklığı (volume phase transition temperature, VPTT) ifadesi kullanılmaktadır [33].



**Şekil 2.4 :** Kovalent bağlı ağ yapıların şişme davranışına sıcaklık etkisi.

Sıcaklığa duyarlı polimerler/ hidrojeller, yapılarında hidrofobik etkiyi yaratacak metil, etil ve propil gibi hidrofobik gruplar barındırmalıdır. Poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAAm) , poli(N,N-dietilakrilamid) (PDEAAm) ve poli(N-izopropilakrilamid-co-butil metakrilat) sıcaklığa duyarlı polimerlere örnektir (Şekil 2.5) [34]. Hidrofobik gruplar barındıran bu tip hidrojellerin yapısına eklenen, hidrofilik komonomerlerin VPTT'yi arttırdığı, hidrofobik komonomerlerin ise VPTT'de azalmaya sebep olduğu rapor edilmektedir.



**Şekil 2.5 :** Yapısında hidrofobik gruplar bulunduran polimer örnekleri.

Feil ve çalışma arkadaşları tarafından [35] NIPAAm'in hidrofobik (butil metakrilat) ve hidrofilik (akrilamid, akrilik asit ve dietilamino etil metakrilat) monomerlerle kopolimerleri sentezlenmiş ve komonomerlerin LCST'ye etkileri araştırılmıştır ve anyonik bir komonomer akrilik asit ile katyonik gruplara sahip dietilamino etil metakrilatın LCST'yi arttırdığını hidrofobik butil metakrilat ile sentezlenen kopolimerlerde LCST'nin düştüğü rapor edilmiştir. Ayrıca sıcaklık arttıkça polimerlerin yapısındaki iyonik etkilerin azaldığı ve NIPAAm'in hidrofobik karakterinin arttığı gözlenmiştir.

Çevreye duyarlı hidrojeller içerisinde önemli bir yere sahip olan sıcaklığa duyarlı ağ yapılar başta kontrollü ilaç salımı ve biyomedikal uygulamalar olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır [34]. Bu tip hidrojellere en iyi örnek PNIPAAm hidrojelleridir. Hirokawa ve Tanaka tarafından iyonik olmayan jellerin faz geçiş sıcaklıkları incelenmiş, PNIPAAm homopolimerinin düşük sıcaklıklarda şişmiş halde bulunurken yaklaşık 33.2 °C’de faz geçişi gösterdiği ve büzülerek daha hidrofobik bir yapıya geçtiği rapor edilmiştir [36]. PNIPAAm hidrojellerinin, düşük sıcaklıklarda şişmiş halde bulunmasının sebebi su molekülleri hidrojin yan zincirlerinde bulunan izopropil gruplarını kafes gibi çevrelerken, amid grupları ile H bağı yapmasıdır. 32-34 °C üzerinde ise suyun düzenli yapısı bozulup, sistemin entropisi arttığı için izopropil gruplarının hidrofobik karakteri baskın hale gelir ve hidrojel büzülür.

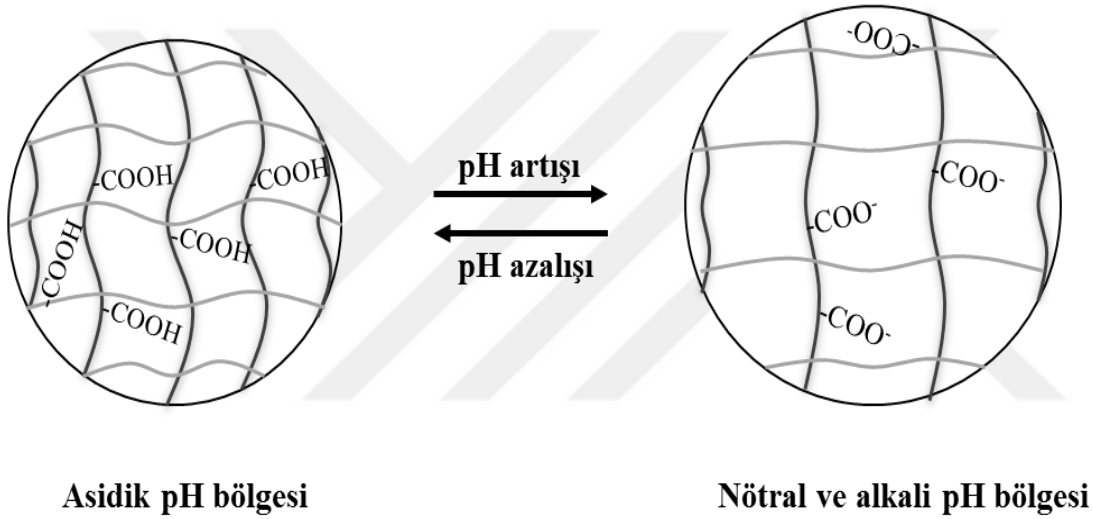
PNIPAAm hidrojellerinin VPTT’si fizyolojik sıcaklığa oldukça yakındır ve homopolimerlerinin mekanik özellikleri zayıf olsa da çeşitli komonomer ve çapraz bağlayıcılarla sentezlenen PNIPAAm hidrojellerinin mekanik özellikleri elastik biyolojik materyallerle benzerlik gösterebilmektedir. Bu sebeple, PNIPAAm hidrojelleri, ilaç salım sistemlerinde, enzim immobilizasyonunda, biyoteknolojide, medikal ve farmakolojik alanlarda kullanılmaktadır [37].

### **2.3.2 pH duyarlı hidrojeller**

pH’a karşı duyarlı tüm hidrojeller yapılarında asidik (karboksilik veya sülfonik asit gibi) veya bazik (amin grupları ve amonyum tuzları gibi) iyonlaşabilen gruplar bulundurlar. Ortamın pH’ı değiştiğinde bu iyonik gruplar, sırasıyla, proton kaybederek ve proton alarak iyonik hale geçerler [5]. Yinelene birimlerinde iyonik/iyonlaşabilen gruplar taşıyan polimerlere polielektrolit denilmektedir. Polielektrolitler protein, nükleik asitler gibi doğal ve poli(akrilik asit) ve poli(vinil amin) gibi sırasıyla, asidik ve bazik karaktere sahip sentetik yapıda olabilirler. Doğrusal polielektrolitler gibi yapılarında çok sayıda iyonik grup bulunduran hidrojeller ise polielektrolit hidrojeller olarak adlandırılırlar [38].

Polielektrolit hidrojellerin şişme özellikleri, ortamın pH’ına bağlı olarak büyük değişiklikler gösterir. Polielektrolit hidrojellerin zincirlerinde yan yana bulunan iyonik grupların yarattığı elektrostatik etkilerden dolayı bu yapılar karşılıklı gelen monoasit ve monobazik bileşiklere kadar kolay iyonlaşmamaktadırlar ve farklı pKa’lara sahiptirler. Polimer zincirlerinde bulunan bu iyonlaşabilen gruplar dolayısıyla poliektrolit hidrojeller elektrolit olmayan hidrojeller göre daha çok şişerler [5].

Polielektrolit hidrojeller yapılarındaki iyonik gruplara göre poliasidik ve polibazik olarak ikiye ayrılabilirler. Poliasidik hidrojeller düşük pH bölgesinde iyonik yapıda olmadıkları için büzülmüş halde bulunurken, ortamın pH'ı arttıkça ve  $pH > pK_a$  durumunda ise iyonlaşarak şişerler (şekil 2.6). Genellikle bu durum poli(akrilik asit) ve poli(metakrilik asit) gibi karboksil grubu taşıyan polimerler için geçerlidir. Diğer taraftan, sülfonik asit gruplarına sahip ağ yapılar çoğunlukla iyonik halde bulunurlar [39]. Örneğin, 2- akrilamido 2-metil 1-propan sülfonik asit (AMPS) kuvvetli asidik bir monomerdur ve yapısındaki sülfonat grupları geniş bir pH aralığında iyonik haldedirler. Bu monomer varlığında sentezlenen polimerlerin şişme kapasiteleri yüksektir. amps-nipa)



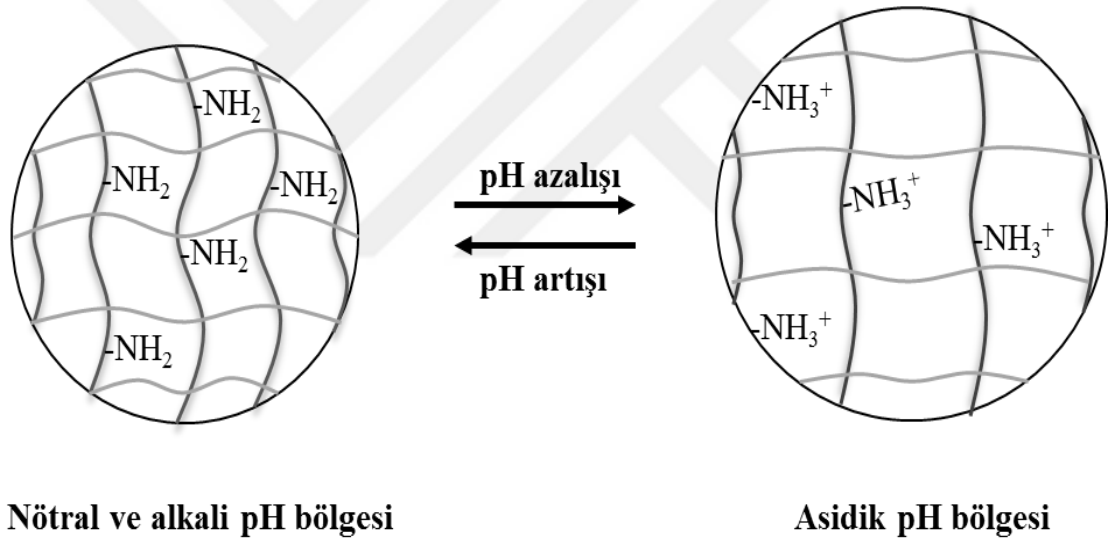
**Şekil 2.6 :** Anyonik gruplar taşıyan hidrojelin şişme davranışının pH'a bağlı değişimi.

Anyonik monomerlerin hidrojellere etkisi incelemek amacıyla Velada ve Huglin [40,41] tarafından, NIPAAm'in karboksil ve sülfonik asit gruplarına sahip (met)akrilik asit (AA, MAA) ve AMPS ile kopolimerleri sentezlenmiş ve bu hidrojeller hakkında çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu deneyler doğrultusunda P(NIPAAm-ko-AMPS), P(NIPAAm-ko-MAA) ve (PNIPAAm-ko-AA) hidrojellerinin saf suda ki şişme derecelerinin ve LCST'lerinin, komonomerlerin asitlik kuvvetiyle doğru orantılı olarak arttığı ve en yüksek değerlerin P(NIPAAm-ko-AMPS), hidrojellerine ait olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, zayıf asidik monomerler olan AA ve MAA ile sentezlenen PNIPAAm hidrojellerinin düşük pH bölgesinde tamamen protonlandığı ve çözücü ile hidrojen bağları yaptıklarından dolayı büzüldükleri de rapor edilmiştir. AMPS'nin yapısındaki sülfonat gruplarının asidik bölgede protonlanması zor

olduğundan P(NIPAAm-ko-AMPS) hidrojjellerinin hacimlerinde hafif bir büzölme haricinde bir değışim olmamıştır.

Anyonik gruplara sahip ağı yapılar kan ve kolon gibi yüksek pH'a sahip bölgelerinde şişmiş halde bulduklarından genellikle ilaç salım sistemleri olarak kullanılmaktadırlar.

Poli(vinilamin) (PVAm), poli(etilenimin) (PEI) ve poli(2-dimetilaminoetil metakrilat) (PDMAEMA) gibi zincirlerinde primer, sekonder ve tersiyer amin grupları taşıyan polimerler düşük pH'larda protonlanırlar (şekil). Anyonik polimerlerin aksine pKa'larına bağılı olarak  $\text{pH} \geq 8$  ise konformasyonlarını değıştirirler (Şekil 2.7). Katyonik polimerlerin pKa'sını düşürerek fizyolojik pH'a yaklaştırmak ve ilaç salımı, gen ve protein taşınması gibi biyolojik uygulamalarda kullanımını sağlamak amacıyla birçok araştırma yapılmaktadır [42].



**Şekil 2.7 :** Katyonik gruplar taşıyan hidrojjelin şişme davranışının pH'a bağılı değışimi.

Tuncel ve çalışma arkadaşları tarafından albümin varlığında, zayıf katyonik bir monomer olan N-[3-(dimetilamino)propil] metakrilamid (DMAPMAAm) içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) kopolimerler sentezlenmiştir. Sıcaklık ve pH değışimlerine karşı duyarlılığı incelenen hidrojjellerin içerisindeki iyonik DMAPMAAm monomerinin oranı arttıkça LCST'nin arttığı ve bunun sebebinin yapıdaki polar grupların artışı olduğu rapor edilmiştir [43]. Park tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise insülin varlığında sentezlenen pH/sıcaklık duyarlı P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjellerinin şişme davranışlarının ve

polimerlerin su tutma kapasitelerinin pH artışına bağı olarak bir miktar azaldığı ve pH 8 civarlarında şişme derecesinde keskin bir düşüş olduğu görülmüştür [44].

### **2.3.3 Elektrik alana duyarlı hidrojeller**

Hidrojelleri uyarmak amacıyla kullanılan çevresel sinyallerden biride elektrik alanıdır. Özellikle poliektrolit hidrojeller elektrik alan karşı duyarlıdır. Dış uyaran olarak elektrik alanın kullanılması ekipmanlarda akım şiddeti, akım süresi ve doğru akım şiddetindeki değişimi kontrol edebilmeyi sağladığından, elektrik alan oldukça avantajlı bir uyarandır. Örneğin, jeller membran şeklinde hazırlanır ve kenarlarından bir desteğe tutturulur. Elektrik akımı uygulayarak jelin büzülmesi – şişmesi ve bu şekilde moleküllerin zardan geçişi sağlanabilir. Elektrik akımı ayarlanarak gözenek boyutu kontrol edilebilmektedir. Böylelikle hangi akım değerlerinde hangi moleküllerin zardan geçebileceğinin tayini mümkün olmaktadır [45].

### **2.4 Polimerlerin Mekanik Özellikleri**

Hidrojellerin sahip oldukları karakteristik özellikler onların hangi alanlar da kullanılabileceğini belirler. Örneğin, vücuda gönderilen ilaç veya biyomoleküllerin salım prosesinden önce vücut içindeki fizyolojik koşullardan (pH değişimi gibi) korunması gerekir. Bu sebeple ilacı taşıyan hidrojelin fiziksel dayanımı ve mekanik kuvveti yüksek olmalıdır.

Polimerik ağ yapıların dayanıklılığı, komonomer miktarını ve çapraz bağlanma derecesini artırarak sağlanabilir ancak optimum bir çapraz bağlanma derecesinin üzerine çıkılırsa hidrojel kırılabilir ve elastikliğini kaybeder. Jelin elastikliği çapraz bağı zincirlere hareketlilik kazandırması ve yapının içinde bulunan biyoaktif maddenin rahat hareket edebilmesi için önemlidir. Hidrojellerin uygun alanlarda kullanılabilmesi için mekanik dayanım ve esneklik arasında bir denge kurulmalıdır [25].

Polimerik ağ yapıların mekanik özellikleri ve elastiklikleri hakkında bilgi sahibi olmak için uygun çevre şartları oluşturularak çeşitli mekanik deneyler yapılmaktadır. Hidrojeller mekanik deformasyona karşı bir tepki verirler ve ardından başlangıçtaki biçimlerine geri dönebilirler [37]. Hidrojellerin mekanik davranışlarını anlamak için kauçuk esnekliği ve viskoelastisite teorileri kullanılmaktadır. Bu teoriler kullanılarak

polimerin yapısı analiz edilebilir ve çapraz bağlanma noktaları arasındaki etkin molekül ağırlığı hesaplanabilir [46].

#### 2.4.1 Denge şişme teorisi

Nötral yapıdaki hidrojel için, Flory-Rehner teorisine göre, termodinamik karışma kuvveti ve üç boyutlu ağ yapının elastik kuvveti hidrojeldeki şişme davranışını belirleyen iki zıt kuvvettir. Bu durumu tanımlamak için Gibbs serbest enerji denklemi kullanılabilir:

$$\Delta G_{total} = \Delta G_{karışım} + \Delta G_{elastik} \quad (2.1)$$

$\Delta G_{total}$  hidrojeldeki toplam serbest enerji değişimidir.  $\Delta G_{karışım}$ , başlangıçta saf, amorf ve gerilmemiş halde olan ağ yapının saf çözücü ile karışmasından kaynaklanan Gibbs serbest enerji değişimi ve  $\Delta G_{elastik}$  ise jel yapısının konformasyon değişimleri ile ilgili serbest enerji değişimidir. Eşitlik 2.2'nin sabit sıcaklık ve basınçta çözücü moleküllerinin sayısına karşı alınan türevi eşitlik 2.3'ü vermektedir. Burada  $\Delta\mu$  polimere nüfus eden çözücünün kimyasal potansiyeli olarak gösterilir.

$$\mu_1 - \mu_{1,0} = \Delta\mu_{karışım} + \Delta\mu_{elastik} \quad (2.2)$$

$\mu_1$  polimer jellerinin içine hapsolmuş çözücünün,  $\mu_{1,0}$  ise saf çözücünün kimyasal potansiyelidir. Denge durumunda jelin içinde ve dışında bulunan çözücünün kimyasal potansiyel farkı sıfır olmalıdır. Elastik ve karışım kuvvetlerine bağlı kimyasal potansiyellerin de birbirine eşit olması gerekir. Karışımın kimyasal potansiyeli, karışımın ısı ve entropisinden hesaplanabilmektedir. Uygun termodinamik eşitlikler kullanılarak  $\Delta\mu_{karışım}$ ,

$$\Delta\mu_{karışım} = RT[\ln(1 - v_{2s}) + v_{2s} + \chi_1 v_{2s}^2] \quad (2.3)$$

şeklinde ifade edilir. Burada  $v_{2s}$ , şişmiş haldeki polimerin hacim kesridir. Çapraz bağlı polimerlerde, kimyasal potansiyele şişme sırasındaki konformasyon değişiminden gelen katkı, ( $\Delta\mu_{elastik}$ ) ise

$$\Delta\mu_{elastik} = V_1 v_{2r} v_e RT \left[ \left( \frac{v_{2s}}{v_{2r}} \right)^{1/3} - \left( \frac{1}{2} \right) \left( \frac{v_{2s}}{v_{2r}} \right) \right] \quad (2.4)$$

olarak ifade edilir.  $V_r$ ,  $v_{2r}$ ,  $V_1$ , ve  $v_e$ , sırasıyla, sentezden hemen sonra ağ yapıda bulunan polimer zincirlerinin hacmi ve hacim kesri, çözücünün molar hacmi ve etkin çapraz bağ yoğunluğudur. Flory tarafından etkin çapraz bağ yoğunluğu:

$$v_e = v \left( 1 - \frac{2M_c}{M_n} \right) \quad (2.5a)$$

$$v = \frac{1}{\bar{v} \cdot M_c} \quad (2.5b)$$

ile ifade edilir. Burada  $v$  polimerdeki alt (çapraz bağlı) zincirlerin toplam sayısı,  $M_c$  ağyapıda çapraz bağlar arasındaki molekül ağırlığı,  $M_n$ , doğrusal polimer zincirlerinin molekül ağırlığı ve  $\bar{v}$  ise polimerin spesifik hacmidir.

Elastik kuvvetlerin ve karışımın kimyasal potansiyeli yukarıda verilen bağıntılara göre eşitlendiğinde ağ yapıda çapraz bağlar arasındaki molekül ağırlığı Flory-Rehner teorisi ile ifade edilir. Bu teori Bray ve Merrill tarafından çözücü varlığında sentezlenen polimerler için düzenlenmiş ve aşağıdaki halini almıştır :

$$\frac{1}{M_c} = \frac{2}{M_n} - \frac{(\bar{v}/V_1) [\ln(1-v_{2s}) + v_{2s} + \chi_1 v_{2s}^2]}{v_{2r} \left[ \left( \frac{v_{2s}}{v_{2r}} \right)^{1/3} - \left( \frac{v_{2s}}{2v_{2r}} \right) \right]} \quad (2.6)$$

Doğrusal polimer ve çözücü karıştırıldığında gözlenen etkileşim enerjilerindeki değişimler  $\chi$ , Flory etkileşim parametresi ile açıklanır.  $\chi$  aynı zamanda ağyapılardaki termodinamik etkileşimleri belirlemek için de kullanılır. Hidrojel ile su molekülleri arasındaki etkileşimler ağ yapısını oluşturan polimer zincirleri arasındaki etkileşimlerden kuvvetli olduğunda  $\chi$ 'nin değeri düşer. Çapraz bağlı polimerler için Flory etkileşim parametresi aşağıdaki denklemden hesaplanabilir.

$$\chi = - \frac{\left[ \ln(1-v_{2s}) + v_{2s} + v_{2r} v_1 v_e \left( \left( \frac{v_{2s}}{v_{2r}} \right)^{1/3} - \left( \frac{v_{2s}}{f v_{2r}} \right) \right) \right]}{(v_{2s}^2)} \quad (2.8)$$

f, çapraz bağlayıcının fonksiyonlu grup sayısıdır [47-49].

#### 2.4.2 Kauçuk esneklik teorisi

Hidrojeller, sıkıştırmaya karşı esneyerek tepki verme özellikleri ile doğal kauçuklara benzerler ve uygulanan sıkıştırma kuvvetine bağlı olarak orijinal şekillerine geri dönebilirler. Bu elastik davranışı açıklamak için kauçuk esneklik teorisi kullanılır. Başlangıçta sertleştirilmiş kauçuklar için geliştirilen bu teori Flory [50] tarafından polimerlere uyarlanmış fakat çözücü ortamında sentezlenen hidrojeller için uygulanamamıştır. Bu sorunu ortadan kaldırmak için başlangıçta Silliman [51] farklı ifadeler geliştirmiş ve bunun ışığında Peppas ve Merril [52] tarafından, bu teori hidrojeller için tekrar düzenlenmiştir [47].

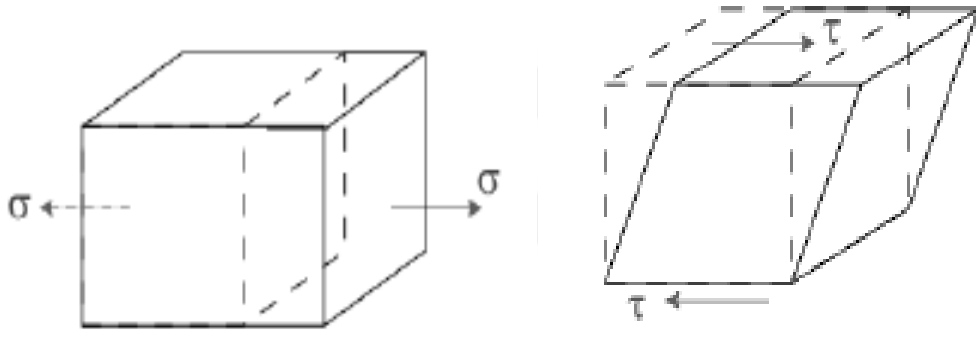


Çözücü varlığında hazırlanan hidrojellerin yapılarını analiz etmek için kullanılan kauçuk esneklik teorisi aşağıdaki gibidir.

$$\tau = \frac{\rho RT}{M_c} \left(1 - \frac{2M_c}{M_n}\right) v_{2r} \left(\frac{v_{2s}}{v_{2r}}\right)^{1/3} \left(\lambda - \frac{1}{\lambda^2}\right) = v_e RT (v_{2r}^{2/3} v_{2s}^{1/3}) \left(\lambda - \frac{1}{\lambda^2}\right) \quad (2.9)$$

Burada  $\tau$ , birim alana uygulanan kuvvet veya gerilimi (F/A),  $\rho$ , yoğunluğu, R, gaz sabitini, T, sıcaklığı ve  $\lambda$  ( $= l/l_0$ ) ise uzama veya sıkıştırma ( $= -l/l_0$ ) oranını işaret eder.

Polimere uygulanan kuvvet kesite dik ise ve boyut değişimlerine (uzama veya kısalmaya) sebep oluyorsa “normal gerilme”  $\sigma$  olarak tanımlanır. Uygulanan kuvvet malzemede açı değişimine neden oluyorsa, “kayma gerilmesi”  $\tau$  adı verilir (Şekil 2.8).



**Şekil 2.8** : Polimerdeki normal gerilme ve kayma gerilmesi.

Normal gerilme-şekil değiştirme ilişkisi doğrusaldır ve Hooke kanunuyla ifade edilir (eşitlik 2.10). Bu ilişkide ki orantı sabiti elastiklik modülü (E) olarak tanımlanır.

$$\sigma = E \cdot \varepsilon \quad (2.10)$$

Benzer şekilde kayma gerilimi,  $\tau$ , doğrusal deformasyon oranına ( $\lambda - \lambda^{-2}$ ) karşı grafiğe geçirilirse, orantı sabiti G, kayma modülüne eşittir [53].

$$\tau = G \left(\lambda - \frac{1}{\lambda^2}\right) \quad (2.11)$$

Eşitlik (X)'teki bağıntıdan kayma modülü (G) ;

$$G = \frac{\rho RT}{M_c} \left(1 - \frac{2M_c}{M_n}\right) (v_{2r}^{2/3} v_{2s}^{1/3}) \quad (2.12)$$

olarak gösterilir.

Elastiklik ve kayma modülleri polimerin dayanıklılığı ve esnekliği hakkında bilgi verir. Polimerin ana ve yan zincirlerinde esnek grupların bulunması, bu grupların

uzunluğunun artması yapının kayma modülünde düşüşe sebep olur. Polimerik ağ yapının çapraz bağ derecesinin ve ana zincirlerinin polaritesinin artması ile kayma modülü artarak, yapı sertleşir [54].

Polimerik ağ yapılar esnetildiğinde, yapıyı eski haline döndürmek için entropik kuvvetler devreye girer. Uygulanan kuvvet durdurulduğunda entropi azalır ve yapı orijinal haline geri döner. Bu teorinin kullanılması için gerekli veriler çekme/sıkıştırma sistemlerinin kullanıldığı deneylerden elde edilir. Kauçuk Esneklik teorisi hem kimyasal hem de fiziksel çapraz bağlı hidrojel için kullanılabilir [46,47].

## 2.5 Hidrojellerin Şişme Kinetiği

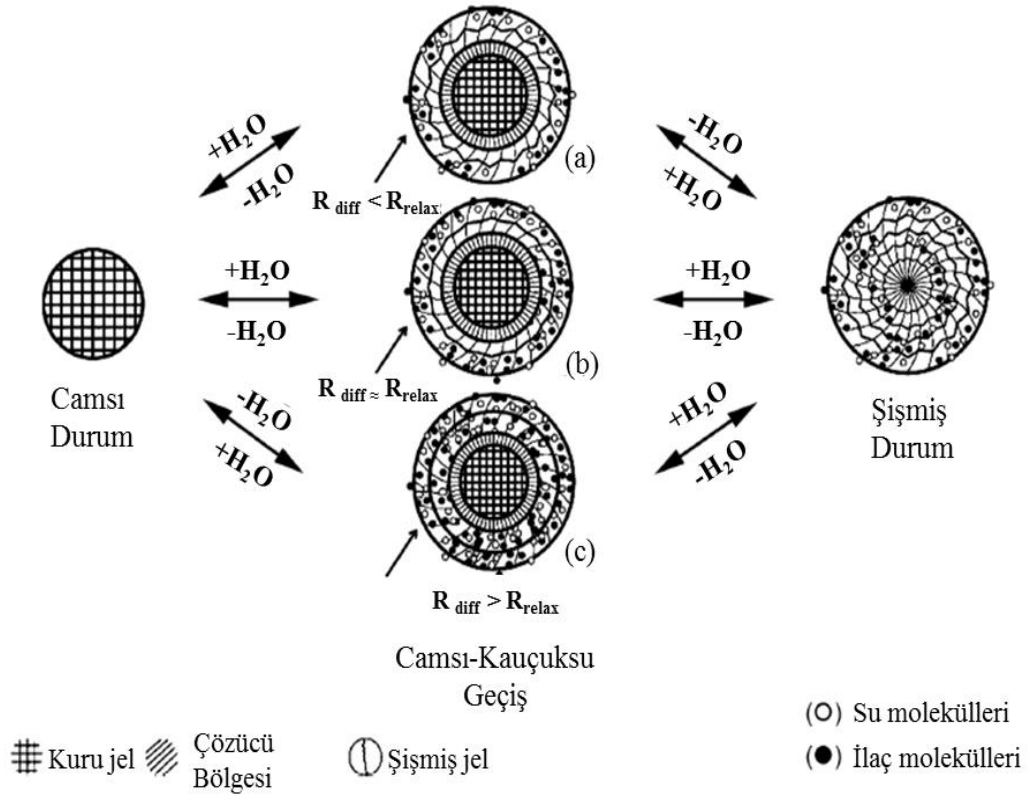
Şişme dengesine ulaşmış hidrojel kararlı durumdayken, çevre koşulları değiştirildiğinde şişme/büzülme davranışı gösterir.

Nötral polimerik ağ yapıların şişme davranışları jelin yapısına, polimer-çözücü uyumuna ve çapraz bağlanma derecesine bağlıdır. İyonik ağ yapılarda ise şişme kinetiği iyonik etkileşim, iyon değişimi ve kütle transfer sınırlarına da bağlıdır [55].

Camsı (veya kuru haldeki) polimerik ağ yapı suya veya termodinamik olarak uyumlu bir çözücüye daldırıldığında, çözücü makromoleküler zincirlerinin arasındaki boş alanlara nüfus eder. Su molekülleri hidrojel yüzeyine nüfus ettikçe, ağ yapı çeperlerden şişmeye bağlar ve jelde keskin bir şekilde ayrılmış iki farklı kısım oluşur. Su konsantrasyonu denge durumuna yaklaştıkça bu sınır ortadan kaybolur ve su molekülleri hidrojinin tamamında bulunur. Yeteri kadar çözücü, matriksin içine girdiğinde şişme dengesine ulaşmış olur ve hidrojel kauçuksu duruma geçer [56,57]. Hidrojellerin başlangıç ve son durumdaki mekanik davranışlarını açıklamak için denge şişme teorisi kullanılırken, ağ yapıdaki anlık değişimler dinamik şişme teorisi ile ifade edilir. Bu süreç polimerin şişme mekanizmasını açıklamak ve çözücü tutma kapasitesinin kontrolünü sağlamak için oldukça önemlidir [57, 58].

Kauçuksu durumda ki hidrojellere nüfus eden çözücü, konstantrasyona bağlı difüzyon katsayılarının kullanıldığı Fick geçişleri ile tanımlanabilirken, camsı polimerlerde bu tanımlama kullanılamaz. Camsı hidrojinin çözücü difüzyonu polimerin camsı geçiş sıcaklığına ( $T_g$ ) yakın veya daha düşük bir sıcaklıkta gerçekleşiyorsa, hidrojeldeki polimer zincirleri yavaş bir şekilde yeniden düzenlenir ve bu durumun anormal etkilere sebep olabildiği ifade edilir. Polimerin  $T_g$ 'si ortam sıcaklığından düşükse, hidrojel

kauçuksu durumda bulunur ve polimer zincirleri oldukça hareketlidir. Hareket kabiliyeti fazla olan zincirler, çözücünün yüklü hidrojele nüfus etmesini kolaylaştırır. Fick yasasına uyan difüzyon mekanizması olarak tanımlanır ve çözücünün difüzyon hızının polimer zincirlerinin relaksasyon hızından düşük ( $R_{relax} \gg R_{diff}$ ) olduğu ifade edilir. Deneysel sıcaklık  $T_g$ 'den düşükse, polimer zincirleri yeterince hareketli değildir ve çözücünün hidrojele nüfus etme hızı düşüktür. Bu davranışı gösteren hidrojellerin Fick yasasına uymadığı ifade edilir ve difüzyon/relaksasyon hızlarına bağlı olarak ikiye ayrılırlar: anormal geçiş gösteren polimerlerde difüzyon ve relaksasyon hızı birbirine yakındır ( $R_{relax} \approx R_{diff}$ ) ve ikisinde hidrojelın şişme davranışında etkilidir. Polimer zincirlerinin relaksasyon hızı, difüzyon hızından düşük ( $R_{relax} \ll R_{diff}$ ) olduğunda ise Durum II ile ifade edilen relaksasyon kontrollü bir davranış gözlenir (Şekil 2.9) [59].



**Şekil 2.9 :** Hidrojellerin şişme davranışları [16].

Bir hidrojelın şişme davranışlarının hangi mekanizmaya uyduğu, polimerin yapısına ve çözücü ile olan uyumuna bağlıdır. Khare ve çalışma arkadaşları tarafından, EGDMA çapraz bağlayıcısı varlığında serbest radikal polimerizasyonu ile sentezlenen poli(hidroksiletıl metakrilat-ko-metakrilik asit), P(HEMA-ko-MAA) hidrojellerinin şişme davranışları ve difüzyon mekanizmalarının pH, iyonik şiddet, iyonik

etkileşimler ve tampon çözeltinin bileşenlerine olan bağlılığı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar tüm hidrojellerin tampon çözelti içerisinde şişmelerinin anormal geçiş gösterdiğini,  $pH \leq pK_a$  olacak şekilde, tampon kullanılmadan yapılan ölçümlerde ise hidrojellerin şişme mekanizmalarının Fick yasasına uyduğunu göstermiştir [60].

Poli(etilen glikol)metileter akrilat (PEGMEA) ve NIPAAm monomerlerinin, tetraetilen glikol diakrilat (TEGDA), EGDMA ve BIS çapraz bağlayıcıları varlığında APS/TEMED redoks çifti ile sentezlenen kopolimerik hidrojeller, çapraz bağlayıcı türü ve oranının şişme mekanizmasına olan etkisi araştırmak amacıyla kullanılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda hidrojellerin şişme derecelerinin çapraz bağlayıcının hidrofiliği ile doğru orantılı olarak arttığı (TEGDA > BIS > EGDMA), TEGDA ile sentezlenen polimerlerin Fick yasasına uyduğu, çapraz bağlayıcı miktarının artmasıyla veya daha hidrofobik çapraz bağlayıcı kullanımı ile hidrojellerin anormal geçiş gösterdiği rapor edilmiştir [61].

Polimerik ağ yapıların şişme ve ilaç salım mekanizmasının Fick yasasına uygunluğunu ve nasıl bir proses izlediğini görebilmek amacıyla çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar Higuchi, Korsmeyer-Peppas, sıfırıncı mertebe ve birinci mertebe modelleridir.

### 2.5.1 Higuchi modeli

1961 yılında Higuchi tarafından rapor edilen ve, matriksin ilaç salım hızını bulmak için en sık kullanılan modellerden birisidir [62]. Başlangıçta, sadece düzlemsel sistemler için uygulanabilirken yapılan modifikasyonların ardından farklı geometriler ve porlu yapılar içinde kullanılabilir hale gelmiştir [63-66]. Birçok kontrollü salım sistemi, ilacın porlu matriks yapısının içine yerleştirilmesi prensibine dayanarak tasarlanır. Higuchi, basit difüzyon yasalarına dayanarak fiziksel katsayılar ile ilaç salım hızı arasında bir bağlantı kurmayı denemiş ve ilacın çözücü içerisinde çözünmeyen bir matriks sisteminden salımının zamanının kareköküne bağlı olduğunu ifade edebilmek için bir eşitlik türetilmiştir [67].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = [2DS\varepsilon(A - 0.5S\varepsilon)]^{1/2} * t^{1/2} \quad (2.13)$$

şeklindedir. Burada, A matriks tabletin birim hacmindeki ilaç miktarı, D polimere taşınan ilacın yayılma gücü (difüzyon katsayısı), S ilacın çözücüdeki çözünürlüğü,  $\varepsilon$  jelin porozitesi,  $M_t$  ve  $M_\infty$  ise, t anında ve denge durumunda jelden salınan ilaç

miktardır.  $M_{\infty}$  değeri ancak başlangıçta dozaj formu içine yüklenmiş ilaç miktarına eşitse kullanılabilir. Eşitlik 2.13 basit bir şekilde aşağıdaki gibi ifade edilebilir.

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = k_H \sqrt{t} \quad (2.14)$$

$k_H$  polimerin yapısına ait parametreleri içeren salım hızı sabitidir. Salınan ilacın kesri zamanın kareköküne bağlıdır. Higuchi modeli basit bir eşitlik olsa da, kullanımı sırasında: başlangıçtaki ilaç konsantrasyonunun ilacın çözünürlüğünden yüksek olması, tek boyutlu difüzyon için kullanıldığından eksenlerden gelen etkilerin ihmal edilmesi, polimerin çözünmesi veya şişmesinin ihmal edilmesi, difüzyon hızı sabit olması gibi belirli varsayımlara dikkat edilmelidir [68].

Higuchi eşitliği, deri içine uygulanan veya matris tabletlerde bulunan suda çözünebilir ilaçlar gibi, modifiye edilmiş salıma sahip dozaj formlarının ilaç salımlarını tanımlamak için kullanılır.

### 2.5.2 Korsmeyer-Peppas ve Ritger-Peppas modeli (Power law eşitliği)

1983 yılında Korsmeyer tarafından, polimerik sistemlerde ilaç salım hızının zamanla üstel olarak arttığı ifade edilmiştir. İnce filmlerin Fick yasasına uyan difüzyon davranışları için ilaç salım oranının ilk yüzde altmışlık kısmı zamanın kareköküne bağlıdır. Relaksasyon kontrollü sistemler ise konsantrasyondan bağımsız, sıfırıncı mertebe modeli gibi bir salım mekanizmasına sahiptir. Birçok salım prosesinin belirtilen iki limit arasında kaldığı yani hem Fick yasasına uyan hem de Fick yasasına uymayan mekanizmayı bir arada içerdiği ortaya konulmuştur. Basitçe

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = k_1 \sqrt{t} + k_2 t \quad (2.15)$$

eşitliği ile gösterilir. Burada,  $k_1 t^{1/2}$  difüzyon kontrollü,  $k_2 t$  ise relaksasyon kontrollü mekanizma olarak tanımlanır. Daha genel olarak bu eşitlik,

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = k t^n \quad (2.16)$$

olarak ifade edilir.  $k$  makromoleküler ağ yapılar ve ilaç için karakteristik bir sabit ve  $n$  ise difüzyon üstelidir. Eşitlik 2.16 salım kesrinin yüzde altmışı geçmediği durumlarda kullanılabilir [69].

1985 yılında Peppas,  $n$ , difüzyon üstelini, salım mekanizmalarını birbirinden ayırt etmek amacıyla kullanmıştır [70]. Başlangıçta ince filmler için ifade edilen  $n$ , difüzyon

üsteli, Fick yasasına uyan yapılarda 0.5 değerine yakın olmalıdır ve tam olarak 0.5'e eşit olduğunda polimer tamamen Fick yasasına uyan bir davranış gösterir. Bu koşullarda suyun nüfus etme hızı polimer zincirlerinin relaksasyon hızından düşüktür. Difüzyon hızı, polimer zincirlerinin genişleme hızından çok küçükse n katsayısı 0.5'in altındadır ve bu durum yalancı-Fick davranışı olarak ifade edilir. Fick yasasına uymayan bir salıma sahip polimerlerde n üsteli yaklaşık olarak 0.5 ile 1 değerleri arasındadır ve sistem hem difüzyon hem de şişme kontrollüdür [16].

1986 yılında Ritger ve Peppas tarafından bu modelin ince filmlerin yanı sıra silindir ve disk gibi farklı şekillere sahip sistemler içinde kullanılabileceği ifade edilmiştir [69]. Polimerin başlangıçtaki çap-yükseklik oranı, yapının geometrisi ve buna bağlı olarak difüzyon üstelinin aralıkları değişmektedir. (ritger-peppas)

**Çizelge 2.1 :** Farklı geometrik şekillere sahip sistemlerin difüzyon üstellerine bağlı ilaç salım mekanizmaları.

n			İlaç Salım Mekanizması
Film	Silindir	Küre	
0.5	0.45	0.43	Fick yasasına uyan (Fickian)
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Fick yasasına uymayan (Non-Fickian)
1.0	0.89	0.85	Durum II (Case II)

Ayrıca, polimerin geometrik şeklindeki farklılık yapının difüzyon hızını değiştiren bir parametredir. Kou ve çalışma arkadaşlarının, P(HEMA-ko-MAA) hidrojellerinin ilaç salım mekanizması üzerine yaptıkları çalışmada, silindir şeklindeki polimerin yükseklik/çap oranı birden çok büyük olduğundan polimerin uzun çubuk, birden küçük olduğundan ise ince disk olarak ifade edilmiş ve disk şeklindeki hidrojellerin salım hızının daha yüksek olduğu gözlenmiştir [71].

Korsmeyer-Peppas modelinde ilaç salımı tek boyutlu olmalıdır. Genel eşitliğin kullanılabilmesi için  $M_t/M_\infty$  oranı 0.6'dan küçük olması gerekmektedir. Bu model genellikle salım mekanizması bilinmeyen ve birden fazla salım şeklini içeren polimerik dozaj formlarının ilaç salımı için kullanılır.

Korsmeyer-Peppas modeli, 1990'lı yıllarda ilaç salımının başlangıcında yaşanan gecikme süresini (l) eşitliğe dahil etmek amacıyla geliştirilmiştir ve

$$\frac{M_{(t-l)}}{M_{\infty}} = k(t-l)^n \quad (2.17)$$

şeklinde ifade edilmiştir. Eğer dozaj formu salım ortamına konulduğu anda, sistemden büyük miktarda ilaç salınıyorsa (patlama etkisi), b, eşitlik ,

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = kt^n + b \quad (2.18)$$

şeklini alır. Burada b, patlama etkisini ifade eden parametredir. Gecikme zamanı veya patlama etkisinin olmadığı durumlarda, l ve b değerleri sıfır olmalıdır ve eşitlikte sadece  $kt^n$  parametresi kullanılır. Bu matematiksel model Power-Law eşitliği olarak ifade edilir [70].

### 2.5.3 Sıfıncı mertebe modeli

Salım hızının, ilaç konsantrasyondan bağımsız olduğu sistemler sıfıncı mertebe ile tanımlanırlar. İlacın, matriksten çözünmeden, kontrollü ve yavaş bir şekilde salınması (alanın değişmediği ve denge koşullarının bulunmadığı düşünülerek) aşağıdaki denklemlerle gösterilir.

$$W_t - W_0 = Kt \quad (2.19)$$

$W_t$  ve  $W_0$  sırasıyla, farmakolojik dozaj formundaki t anında ve başlangıçtaki ilaç miktarı, t zaman ve K ise orantı sabitidir. Eşitlik  $W_0$  terimine bölündüğünde ve basitçe ifade edildiğinde,

$$F = 1 - \frac{W_t}{W_0} = k_0t \quad (2.20)$$

halini alır. Burada  $F (=1 - (W_t / W_0) = M_t / M_{\infty})$  t anında çözünmüş ilaç kesri,  $k_0$  sıfıncı mertebe salım sabitidir. Çözünen ilaç kesrinin zamanla değişimini gösteren grafiğin doğrusal olması sistemin sıfıncı mertebe kinetiğine uygunduğunu işaret eder.

İlacın salım hızı konsantrasyon artışıyla değişmez, sabittir. Sıfıncı mertebe modelinin kullanılabilmesi için matriksin ince bir film şeklinde olması gerekir. Bu eşitlik değiştirilmiş salımlı farmasötük dozaj formlarında , deri altına uygulanan ilaçlarda ve düşük çözünürlüğe sahip ilaç içeren tabletler gibi sistemlerde uygulanır [70,72].

### 2.5.4 Birinci mertebe modeli

Çözünen ilaçlar için uygulanan birinci mertebe kinetiği ilk defa 1967 yılında Gibaldi ve Feldman tarafından kullanılmıştır. Bu model bazı ilaçların emilim ve/veya salımını

ifade etmek için kullanılır. Birinci merteye kinetiği salım hızının konsantrasyona doğrusal olarak bağlı olduğu ilaç salım sistemlerinde kullanılır ve ilaç salımı,

$$\frac{dC}{dt} = k_1 C \quad (2.21)$$

eşitliği ile gösterilir. Burada  $k_1$  zaman<sup>-1</sup> cinsinden birinci merteye hız sabitidir. Eşitlik 2.21'in başlangıç ve t anında dozaj formunda bulunan ilaç konsantrasyonuna göre integrali alındığında

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_1 t \quad (2.22)$$

$$\log C_t = \log C_0 - k_1 t / 2.303 \quad (2.23)$$

ile gösterilir.  $C_0$  ve  $C_t$  sırasıyla, dozaj formundaki ilacın başlangıç ve t anındaki konsantrasyonudur. Konsantrasyon yerine ilaç miktarları alınarak eşitlik,

$$\log(1 - F) = \log\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = -k_1 t \quad (2.24)$$

şeklinde ifade edilebilir. F, t anında salınan ilacın kesridir. Birinci merteye modeline uyan salım sistemlerinde jelde kalan ilaç miktarının zamana karşı çizilen grafiği doğrusal olmalıdır. Genelde bu model porlu yapılarda bulunan, suda çözünen ilaçlar için kullanılır [70,72,73].

### 2.5.5 Difüzyon katsayısının hesaplanması

Bir matris taşıma sistemi, örneğin hidrojel kendisini çevreleyen sıvı ile temas haline geldiğinde, hidrojel içerisine dağıtılmış ilaç ve ortamdaki sıvı arasında bir konsantrasyon değişimi meydana gelir. Böylelikle yüksek konsantrasyondaki hidrojin içerisinde bulunan ilacın daha düşük konsantrasyondaki ortam sıvısına taşınması gerçekleşir. İlacın akısı (J), konsantrasyon gradyenti ( $dC_A / dx$ ) ile doğru orantılıdır.

$$J_A = -D \frac{dC_A}{dx} \quad (2.25)$$

Burada D, polimerde bulunan ilacın cm<sup>2</sup>/s cinsinden difüzyon katsayısı,  $C_A$ , polimerdeki ilacın mol/cm<sup>3</sup> cinsinden konsantrasyonu ve J ise ilacın mol/cm<sup>2</sup> cinsinden molar akısıdır.

İlaç veya molekül konsantrasyonunun fonksiyonu olan difüzyon katsayısı, ilacın akısı hakkında bilgi sahibi olmak için kullanılır.



Salım hızı genellikle zamana ve konuma bağlıdır. Düzlemsel matriksin tek boyutlu difüzyonu Fick'in 2. Yasası ile açıklanır ve konsantrasyona bağlı difüzyonu, sınır/başlangıç koşullarına bağlı olarak,

$$t = 0, c(x,t) = C_0$$

$$x = \delta(t), C = C_b$$

$$x = 0, dc/dx = 0$$

ifade edilir.

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[ D(C_A) \frac{\partial C_A}{\partial x} \right] \quad (2.26)$$

x difüzyonun meydana geldiği matriksin başlangıç koordinatları,  $C_0$  başlangıç konsantrasyonu,  $\delta(t)$  örneğin merkezi ile yüzeyi arası uzaklık,  $C_b$  polimer yüzeyindeki kütle konsantrasyonudur. Zamana bağlı olarak şişen hidrojelinde  $\delta(t)$  değeri artar. Fick'in difüzyon ifadelerinin hidrojeller için sınır ve başlangıç koşulları ile çözümü sonucunda,

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \exp \left[ \frac{-(2n+1)^2 \pi^2 D}{l^2} t \right] \quad (2.27)$$

eşitliğine ulaşılır. Bu eşitlik kısa zaman yaklaşımı ile,

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[ \frac{Dt}{\pi l^2} \right]^{1/2} \quad (2.28)$$

halini alır. Burada l, çözücü ile etkileşen alanın boyu olarak ifade edilir. İnce film şeklinde ki örneklerde l yerine kalınlık, silindir ve disk şeklinde ki örneklerde ise yarıçap (r) değerleri alınır [69,74,75]. Fick yasasına uyan difüzyon zamanın kareköküne bağlıdır. Şişme mekanizmaları daima difüzyon kontrollü değildir. Gevşeme kontrollü veya iki parametrenin yarıştığı sistemler de mevcuttur. Korsmeyer ve Peppas tarafından geliştirilen denklemlerde, bazı sistemler için salım hızının, zamanın n. kuvvetine bağlı olduğu görülmüştür. Bu sistemler için salım hızı ile difüzyon katsayısı arasındaki bağıntı

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[ \frac{Dt}{\pi l^2} \right]^{1/n} \quad (2.29)$$

şekilde ifade edilebilir.  $M_t/M_\infty$  oranının bağlı olduğu ifade kullanılan kinetik modele göre değişiklik gösterir. Difüzyon kontrollü sistemlerin eşitlik 2.28 ile yapılan

hesaplarda k sabiti ve hidrojin yarıçapı (r) ile difüzyon katsayısına ulaşılabilirken, Power Law eşitliği eşitlik 2.29 ile yapılan difüzyon katsayısı hesaplarında, n üsteline de ihtiyaç vardır.

$$D = \pi l^2 (k / 4 )^{1/2} \quad (2.30)$$

$$D = \pi l^2 (k / 4 )^{1/n} \quad (2.31)$$

Kompleks geometriye sahip veya ilaç difüzyonu değişen yapılarda Fick yasasının eşitlikleri analitik olarak çözülemez. Difüzyon katsayısı, çok seyreltik sistemler hariç, ilaç konsantrasyonun bir fonksiyonudur. Hidrojellerde kapsüllenmiş moleküllerin difüzyonu jelin şişme derecesine ve çapraz bağlayıcı yoğunluğuna bağlıdır. Difüzyon katsayısı çevresel etkenler ve polimerin bozunması gibi zamana bağlı faktörlerden etkilenen ilaç salımını tanımlamak için kullanılır [74]. Polimerin yapısı ve bağ kırılma kinetiğine bağlı olarak, difüzyon katsayısı arttıkça, salınan ilaç miktarı artar. Difüzyon katsayısı madde taşıma parametresidir ve sistemin termodinamiğinden bağımsızdır [76].

## 2.6 Kontrollü İlaç Taşıma/Salım Sistemleri

Her ilacın, vücutta maksimum oranda etkin olup fayda sağlayabileceği bir konsantrasyon aralığı bulunmaktadır. Bu konsantrasyonun altında veya üstünde ilaç, hasta için toksik veya faydasız olabilir. Kontrollü ilaç taşıma/salım sistemleri, hem sürekli (günler/haftalar/aylar veya yıllar) hem de hedefe yönelik (tümör, bozulmuş kan hücresi vb.) bir şekilde ilaç taşımak için kullanılan kimyasal, mekanik veya elektromekanik sistemlerdir. İdeal bir salım sisteminde, ilacın vücutta iyileşme süresince salınması gerekir. Ayrıca sürekli sistemler, kandaki ilaç seviyesini sabit tutabilirler ve salım kinetiği modelleri ile sahip oldukları salım hızları öngörülelebilmektedir. Kontrollü salımda hastaya verilen ilaç miktarı azaltıldığından, oluşan riskler ve yan etkilerde azalır. Az ve etkili dozlarla, hasta ilaca daha kolay uyum sağlar [77,78].

Hidrojeller, sahip oldukları eşsiz özellikleri sayesinde ilaç salım sistemlerinde sıklıkla kullanılırlar. Hidrofilik karakterleri sebebiyle salım mekanizmaları, hidrofobik polimerlere göre oldukça farklıdır. Hidrojele yüklenmiş ilacın kontrollü salımı için birden fazla yöntem bulunmaktadır. Bunlar başlıca, difüzyon kontrollü, şişme kontrollü ve kimyasal kontrollü sistemler olarak üçe ayrılırlar.

### 2.6.1 Difüzyon kontrollü ilaç salım sistemleri

Difüzyon, ilaç salım sistemlerinde önemli bir yere sahiptir. Salım hızı; suyun difüzyonu, ilacın çözünürlüğü ve difüzyonu, polimerin şişme derecesi ve çözünürlüğü gibi fiziksel ve kimyasal özelliklere bağlıdır. Difüzyon kütle transfer mekanizmasıdır ve difüzyonun baskın olduğu sistemlerde salım esnasında gerçekleşen diğer olaylar ihmal edilir. Difüzyon hızı polimerin şişmesini etkileyen diğer hızlardan düşükse, ilaç salımı veya şişme davranışı difüzyon kontrollü olarak gerçekleşir [79]. Bu mekanizma Fick yasaları ile açıklanır (eşitlik 3.32-2.33).

$$J = -D \frac{dc}{dx} \quad (2.32)$$

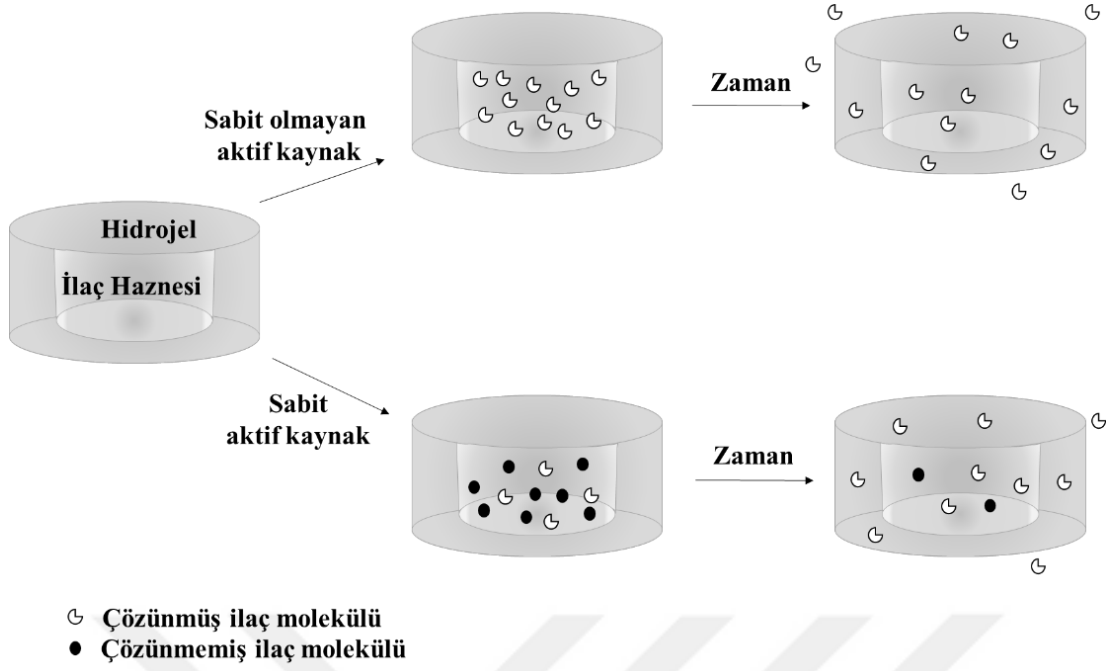
$$\frac{\partial c}{\partial t} = -D \left[ \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right] \quad (2.33)$$

Hazneli ve monolitik sistemler olarak iki tip difüzyon kontrollü mekanizma bulunmaktadır. Burada hidrojelın por boyutları, ilaç salım için en önemli parametredir [80].

#### 2.6.1.1 Hazneli sistemler

Hazneli taşıma sistemleri ilacın hapsedildiği bir hidrojel membranı (kapsül, silindir, küre, plaka vb.) içerir. İlaç, sistemin ortasına yerleştirilerek, sabit konsantrasyon değişimi ve salım hızı sağlanır. Sabit olmayan etkili kaynak ve sabit etkili kaynak olarak iki sınıfa ayrılırlar. Sabit olmayan etkili kaynaklarda, hazne içindeki ilacın konsantrasyonu, ilacın çözünürlüğünden düşüktür. Sistem çözücü ile etkileştiğinde, ilacın tamamı hızlıca çözünür ve tersinmez bir şekilde salınır. İç membranda ki ilaç konsantrasyonu zamanla azalır. Sabit etkili kaynaklarda ise, kaynak içine çözünürlüğünden daha yüksek konsantrasyonda ilaç yerleştirilir ve salım esnasında, salınan ve çözünmeyen ilaç molekülleri arasında sürekli bir değişim olur. Tersinir olan bu mekanizmada çözünmeyen ilaç molekülü kaldığı sürece, iç haznedeki ilaç konsantrasyonu sabittir (Şekil 2.10).

Sabit etkili kaynak ve sabit olmayan etkili kaynak için ilaç salım mekanizması sırasıyla, sıfırıncı mertebe ve birinci mertebe kinetiği modelleri ile açıklanır [79,81].



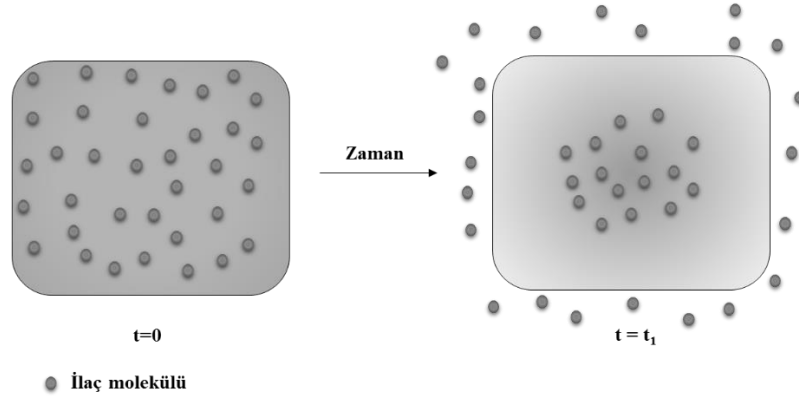
**Şekil 2.10 :** Başlangıçta yüklenmiş ilaç miktarına göre sınıflandırılan hazneli sistemler.

### 2.6.1.2 Monolitik sistemler

Monolitik sistemlerde, ilaç matriksin tamamında çözülmüş veya dağıtılmıştır. Termodinamik olarak uyumlu bir çözücü ile etkileştiklerinde ilaç salımı çeperlerden içe doğru gerçekleşir (Şekil 2.11). Bu sistemler, kolay üretilebilmeleri, etkili ve ucuz olmaları, daha az ilaç kullanımı ve buna bağlı olarak toksisitelerinin düşmesi gibi birçok avantaja sahiptirler. Yapılarına bağlı olarak, polimer-ilac etkileşimleri oluşabilir ve polimerin mekanik özellikleri değişebilir. Monolitik sistemlerdeki en büyük dezavantaj başlangıçtaki ilaç salımının çok hızlı olmasıdır [82,83].

Başlangıçtaki ilaç konsantrasyonu, ilacın polimerdeki çözünürlüğünden düşükse, ilaç matriks içinde tamamen çözülmüştür. İnce film, küre ve silindir gibi farklı şekillerde bulunabilen matrikslerin ilaç salım mekanizmaları farklılık gösterir. Power-Law eşitliği kullanılarak n üsteli hesaplanır ve şekline göre n üstelinin hangi aralığa düştüğü bulunur.

İlacın polimer içine dağıtıldığı ve tam olarak çözünmediği sistemlerde salım mekanizması Power-Law eşitliği ile ifade edilemez. Matriks termodinamik olarak uygun bir çözelti içine konulduğunda, çözülmüş ilaç molekülleri hızla difüzyonlanır. Yapının içinde bulunan çözünmemiş ilaç molekülleri ise zamanla çözünür ve çözücüye geçer. Bu sistemlerin salım hızı Higuchi denklemi ile açıklanır [79,82].

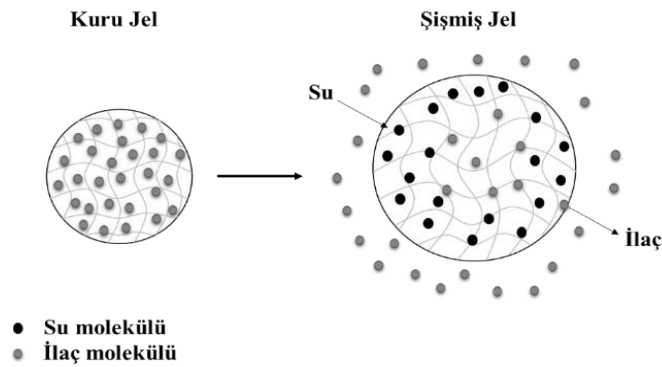


**Şekil 2.11** : Matris sistemlerde ilaç difüzyonunun şematik gösterimi.

### 2.6.2 Şişme kontrollü ilaç salım sistemleri

Salım hızı şişme, ilaç difüzyonu ve polimerin çözünmesi gibi kütle taşınımı prosesleri tarafından belirlenir. Şişme mekanizmasının baskın olduğu yapılar, şişme kontrollü ilaç salım sistemleri olarak adlandırılır. Genellikle hidrofilik polimerlerden oluşurlar. Kuru bir polimerde, zincirlerin hareketliliği kısıtlıdır ancak su ile temasında zincirler rahatlar ve makromoleküllerin hızı artar.

Kuru, şişmiş halde bulunmayan hidrojelde bulunan ilaç yapıya sıkışmıştır ve hareket etmesi mümkün değildir. Sistem sulu çözeltilerle etkileşim kurduğunda, su molekülleri hidrojele nüfus eder. Polimer zincirlerinin genişlemesi için gereken asgari miktarda su sisteme girdiğinde, şişme prosesi başlar. Rahatlayan molekül zincirleri, ilacın hareket etmesi için izin verir ve ilaç hidrojelden dışarıya difüzyonlanır (Şekil 2.12).



**Şekil 2.12** : Şişme kontrollü ilaç taşıma sistemlerinde ilaç salımın şematik gösterimi.

İlacın çözülmesi ve şişmiş polimerik ağ yapıdan difüzyonlanması, polimer zincirlerinin rahatlaması ve şişmesinden hızlıysa, ilaç salım mekanizması şişme kontrollüdür. Sabit salım hızına ve zamandan bağımsız bir mekanizmaya sahip bu sistemler Durum II

geçışı ile ifade edilir. Şişme kontrollü salım sırasında, difüzyon meydana geliyorsa sistem anormal geçişe sahiptir.

Çok ince filmler için sıfırıncı mertebe salım kinetiği kullanılır. İlacın salınabilmesi için suyun hidrojelin tamamına nüfus etmesi gerekir. Daha kalın örneklerde suyun difüzlenmesi vakit alır ve ilacın salım hızı düşer. Matriksin kalınlığı ile salım hızı ters orantılıdır. Kalın filmler veya küre, silindir gibi farklı geometrik şekillere sahip örneklerde şişebilen bölgenin yüzey alanı zamana bağlı olarak azalır. Bu örnekler sıfırıncı mertebe modeli yerine Power-Law yaklaşımı ile açıklanır [81,84].

### **2.6.3 Kimyasal kontrollü ilaç salım sistemleri**

Molekül salım mekanizmalarının üçüncüsü olan kimyasal kontrollü salım, ilaç salınırken içinde bulunduğu matrikste kimyasal reaksiyon gerçekleştiği sistemler olarak tanımlanır. En yaygın reaksiyonlar, polimer zincirlerinin hidrolitik/ enzimatik bozunması veya polimerik ağ yapısı ile ilaç arasında tersinir/tersinmez reaksiyonlardır. Uygun koşullar altında, ilaç salım hızı hidrojel yüzeyi veya tamamının aşınması ile kontrol edilir. İlacın hidrojelde kimyasal bağ yaptığı durumlarda ise, bağlanma dengesi salım hızını belirler.

Kimyasal kontrollü mekanizmalar, salım sırasında olan kimyasal reaksiyonlara göre sınıflandırılır. Kapsüllenmiş veya bağlanmış ilaç, genellikle yan zincirlerin bozunması veya polimerin yüzeyinin/tamamının bozunması sırasında salınır. Yan zincir sistemlerinde ilaç molekülü, polimerin ana zincirine kimyasal olarak bağlıdır. Kararsız olan bu bağ hidrolitik veya enzimatik reaksiyon ile kırılır.

İlaç taşıma sistemlerindeki aşınma (erosion) ile gerçekleşen salım prosesi, polimerin bozunması veya çözünmesi ile kontrol edilir. İlaç yapısı ile kimyasal bağ yapmaz, aşınan sistemden difüzlenir. Salım mekanizması polimerin bozunması veya difüzyon sürecine bağlı olarak değişir. Polimerin aşınma hızı, ilacın matriksten difüzlenme hızından düşükse, mekanizma difüzyon kontrollüdür. Aşınma hızının daha yüksek olduğu sistemler ise hız kontrollü olarak ifade edilir [80].

### **2.7 İlaç-Polimer Etkileşimleri**

Polimerik salım sisteminin etkinliğini ifade eden esas faktör, ilaç ve polimerin birbirleriyle olan uyumluluğudur. Her ilaç, kendine özgü fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olduğundan, aynı polimer sistemi içerisinde benzer salım davranışı

göstermezler. Polimer-ilaç etkileşimi kararlılık, ilaç yükleme kapasitesi (drug loading capacity, DLC) , ilaç yükleme etkinliği (drug loading efficiency, DLE) ve salım kinetiğini büyük oranda değiştirir. İlaç ve polimer arasında fiziksel veya kimyasal etkileşimler mevcuttur. İyonik polimerler, yüklü gruplar taşıyan ilaçlar ile fiziksel bağ yapabilirler ve bu etkileşim salımı geciktirmek için sıklıkla başvurulan bir yöntemdir. Polimerin taşıdığı fonksiyonel grup ve ilacın taşıdığı yükün zıt ya da aynı olması mekanizmayı kontrol eder [85].

Basan ve çalışma arkadaşları [86] tarafından, EGDMA ile çapraz bağlı P(HEMA-ko-AA), P(HEMA) ve P(HEMA-ko-DMAEMA) hidrojelleri ile yapılan ilaç salım denemelerinde polimerik yapının, yüklenen ilaç miktarının ve disk kalınlığının etkisi incelenmiştir. Salım sistemlerinde asidik yapıya sahip, mide bölgesinde çözünmezken suda ve bağırsakta çözünebilir diklofenak sodyum tuzunu (DFNa) tercih edilmiştir. DFNa kuvvetli bir sodyum tuzu olmakla beraber romotoidal hastalıklarda ağrı kesici, yangı önleyici olarak kullanılan popüler bir ilaçtır. Yapılan deneyler sonucunda akrilik asit içeren hidrojellerin  $pH \approx 7.5$ 'ta %97 oranında ilaç salarken P(HEMA) ve P(HEMA-ko-DMAEMA) hidrojellerinde bu yüzdenin çok düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca hidrojellere yüklenen DFNa miktarına bağlı olarak salım yüzdesinin değiştiği ifade edilmiştir.

İlacın hidrofilik/hidrofobik oluşu polimerin salım mekanizması ve şişme davranışını değiştiren bir başka etkidir. Örneğin, ilaçların fizikokimyasal özelliklerinin P(NIPAAm) hidrojellerinin şişme davranışına etkisi incelendiğinde, hidrofilik ilaçlar polimerin şişme derecesini azaltırken, hidrofilik ilaçların osmotik etkisinin hidrojelin şişmesini pozitif yönde etkilediği görülmüştür [7].

### **2.7.1 Fizyolojik değişkenlere duyarlı ilaç salım sistemleri**

Vücuttaki metabolik duruma ve fizyolojik koşullara karşı şişme/büzülme davranışı gösteren hidrojeller ilaç salımında oldukça avantajlıdır. Fizyolojik koşullara duyarlı hidrojellerle yapılan ilaç salım sistemleri sayesinde, hastanın metabolizmasına bağlı adım adım ilaç gönderilen mekanizmalar oluşturulabilir [87].

#### **2.7.1.1 pH duyarlı ilaç salım sistemleri**

Patolojik ve anatomik farklılıklarla vücudun proton konsantrasyonunun değişmesi, duyarlı hidrojeller için en önemli uyarandır. pH duyarlı ilaç salım sistemleri organların

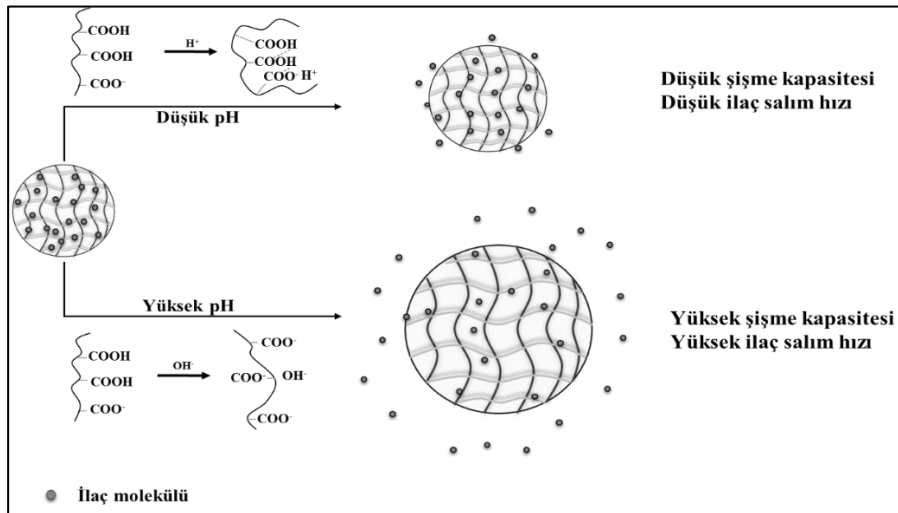
makro ve mikro çevrelerine karşı duyarlıdırlar ve vücudun pH değişimine göre salım yaparlar (Çizelge 2.2).

**Çizelge 2.2** : Organlar, makro ve mikro bileşiklerin pH değerleri.

<i>Organlar, makro ve mikro bileşenler</i>	<b>pH</b>
<i>Kan</i>	7.35-7.45
<i>Lizozom</i>	4.5-5
<i>İnce bağırsak</i>	7-8
<i>Mide</i>	1-3
<i>Ağız</i>	7

İlaç salımda pH duyarlı hidrojellerin etkisini gözlemlemek amacıyla, Rao ve çalışma arkadaşları [88] tarafından pH 7.4'te ilaç salımı yapabilen P(AMPS-ko-AAm-ko-GMA) hidrojelleri sentezlenmiştir. İyonik monomer konsantrasyonu arttıkça şişme derecesinin arttığı ve çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun artmasıyla ise azaldığı gözlemlenmiş ve bu hidrojellerde ortamın pH'ını değiştirerek salınan ilaç miktarının değiştirilebileceği, yapıdaki iyonik monomerin oranı değiştirilerek istenilen biyolojik koşullara uyarlanabileceği rapor edilmiştir.

Mide pH'ının bağırsakların pH'ından oldukça farklı olması, polielektrolit hidrojellerin pH duyarlı davranış göstermesini sağlar. Polikationik hidrojeller nötral pH'ta az miktarda şiştiklerinden ilaç salımları minimum orandadır. Bu özellik sayesinde ilacın nötral pH'a sahip ağızda kötü bir tat bırakması engellenir. Polianyonik hidrojeller ise yüksek pH bölgesinde şişme davranışı gösterirler ve bu malzemelerin maksimum ilaç salınımı mide yerine bağırsak bölgesindedir [89].



**Şekil 2.13** : Karboksil grubu içeren hidrojelin pH'a bağlı ilaç salım ve şişme davranışı.



5-aminosalisik asidin kolonda kontrollü salınımı için, farklı oranlarda katyonik (pKa ~ 8-9) DMAPMAAm ve anyonik itakonik asit (IA) monomerleri içeren hidrojeller geliştirilmiştir. DMAPMAAm oranı fazla olan hidrojellerin yapısında bulunan amin grupları pH 1.2'de, IA oranı yüksek olan hidrojellerin yapısındaki karboksil grupları ise pH 7.4'te iyonlaşır. IA yüzdesi en fazla olan hidrojelin pH 7.4 bölgesinde şişme oranı ve ilaç salımı diğer hidrojellerden daha yüksektir [90].

### 2.7.1.2 Sıcaklık duyarlı ilaç salım sistemleri

Sıcaklığa duyarlı polimerler fizyolojik sıcaklığa bağlı olarak şişme/büzülme davranışı gösterebildikleri için biyolojik uygulamalarda kullanılmaktadır. Hidrofilik ve hidrofobik gruplar içeren hidrojeller, sıcaklık kontrollü sistemler için kullanılan materyallerden biridir. 32 °C civarında hacim faz geçişi gösteren ve esnek bir yapıya sahip PNIPAAm hidrojelleri bu sistemlere en iyi örnektir [34,91].

NIPAAm'in hidrofobik komonomerlerle sentezlenen hidrojelleri ile kontrollü ilaç salım hakkında öncü çalışmalar yapılmış fakat başarılı olunamamıştır. Hidrojelin LCST üzerinde büzülerek içinde tuttuğu ilacı salması ve salım hızının artması beklenirken, tam tersine ilacın salım hızı azalmıştır [92]. Bunun sebebi hidrofobik monomerlerden oluşmuş hidrojelin yüksek sıcaklıklarda büzülürken, yan zincirlerde bulunan alkil gruplarının hidrofobik etkileşimi ve buna bağlı olarak jelin çevresinde deri benzeri bir film oluşmasıdır. Hidrojelin etrafındaki bu kabuk ilacın dışarıya difüzyonunu engeller ve yapıdaki alkil zincirleri kısaltıkça oluşan film kalınlaşır [93].

Polimerin sıcaklıkla büzülürken ilaç saldığı sistemler pozitif sıcaklığa duyarlı salım olarak tanımlanır. NIPAAm'in hidrofilik komonomerlerle oluşturulan çapraz bağlı polimerleri pozitif sıcaklığa duyarlı salım mekanizmaları için uygundur. P(NIPAAm-ko- AAm) hidrojelleri ile yapılan indometasin salımında, yüksek sıcaklıkta büzölmüş jelin çevresinde deri benzeri bir filmin oluşmadığı ve ilaç salım hızının düşük sıcaklıklara oranla daha hızlı olduğu gözlenmiştir. Hidrofilik karakterli AAm oranı arttıkça ilaç salım hızının arttığı ve yapının saf PNIPAAm homopolimerleri gibi keskin bir hacim faz geçişi göstermediği, kademeli olarak büzöldüğü söylenmiştir [94].

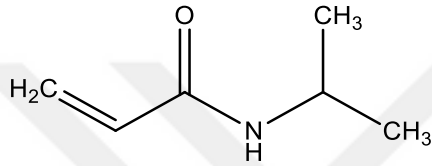


### 3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

#### 3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

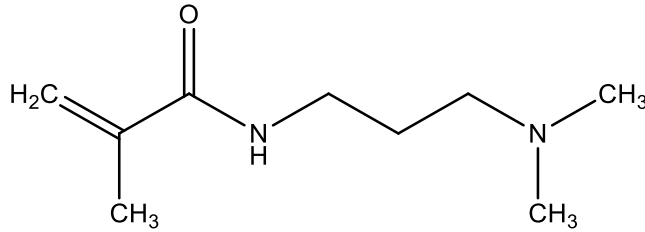
##### 3.1.1 N-izopropilakrilamid (NIPAAm)

Aldrich (St Louis, ABD) firmasından satın alınan ürün 97% saflıkta olup kristallendirilmeksizin kullanıldı. ( $M_{NIPAAm} = 113.16 \text{ g/mol}$ )



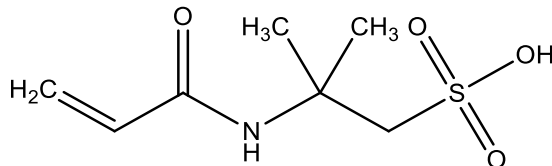
##### 3.1.2 N-[3-(dimetilamino)propil] metakrilamid (DMAPMAAm)

Oda sıcaklığında sıvı halde bulunan ve zayıf katyonik ( $pK_a: 8-9$ ) bir monomer olan DMAPMAAm, Aldrich (St Louis, ABD) firmasının ürünü olup, polimerisasyon için yeterli saflıktadır (99%). ( $M_{DMAPMAAm} = 170.25 \text{ g/mol}$ ,  $d = 0.94 \text{ g/mL}$ )



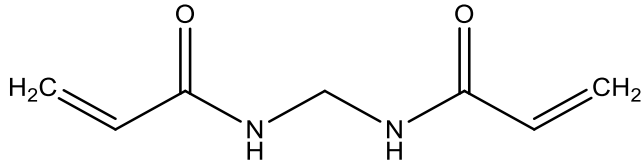
##### 3.1.3 2- akrilamido-2-metil-1-propan sülfonik asit (AMPS)

99% saflığa sahip olan kuvvetli asidik AMPS monomeri Aldrich (St Louis, ABD) firmasından satın alındı. ( $M_{AMPS} = 250.0 \text{ g/mol}$ )



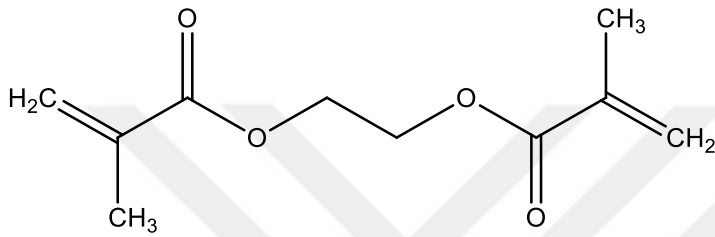
##### 3.1.4 N,N-metilenbis(akrilamid) (BIS)

Merck (Darmstadt, Almanya) ürünü olan dört fonksiyonlu monomer herhangi bir saflaştırma işlemi uygulamadan kullanıldı. ( $M_{BIS} = 154.17 \text{ g/mol}$ )



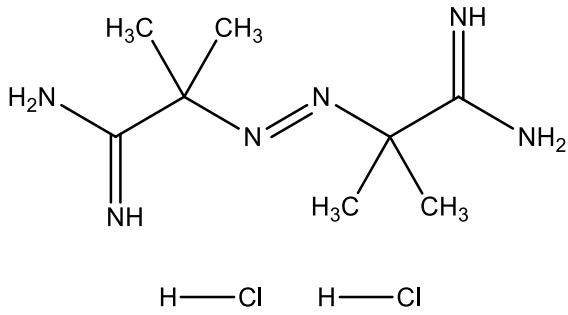
### 3.1.5 Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA)

İçerisinde 90-110 ppm monometil eter hidrokinon inhibitörü bulunan dört fonksiyonlu bir monomer olan EGDMA, Aldrich (St Louis, ABD) firmasından satın alınmış olup, 98% saflıktadır. ( $M_{EGDMA} = 198.22 \text{ g/mol}$ ,  $d = 1.051 \text{ g/mL}$ )



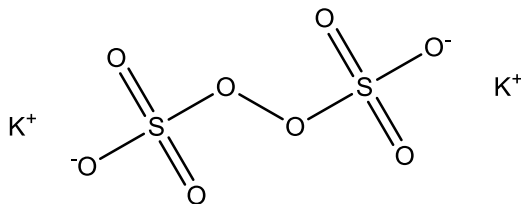
### 3.1.6 2,2'-Azobis(2-metil-propiyonamid) dihidroklorür (V50)

Aldrich (St Louis, ABD) firmasından temin edilen termal başlatıcı, 97% saflıktadır. ( $M_{V50} = 271.19 \text{ g/mol}$ )



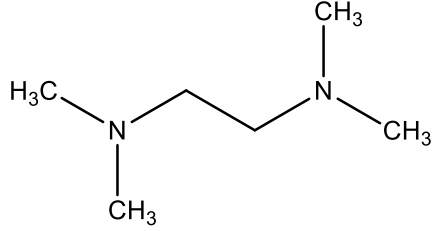
### 3.1.7 Potasyum persülfat (KPS)

Azot içermeyen (N-free) başlatıcı Merck (Darmstadt, Almanya) firmasından satın alınmıştır. ( $M_{KPS} = 270.322 \text{ g/mol}$ )



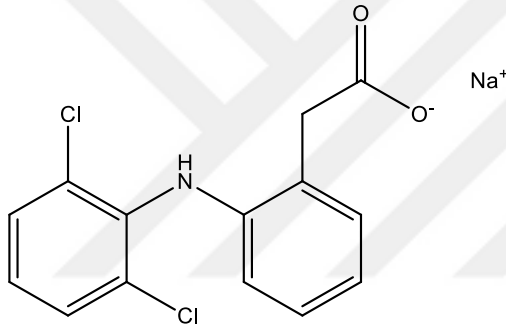
### 3.1.8 N,N,N',N'-Tetrametil etilendiamin (TEMED)

Sigma-Aldrich (Steinheim, Almanya) firmasından temin edilen ve hızlandırıcı olarak kullanılan kimyasal 99% saflıktadır. ( $M_{\text{TEMED}} = 116.205 \text{ g/mol}$ ,  $d = 0.770 \text{ g/mL}$ )



### 3.1.9 2-[(2,6-Diklorofenil)amino]benzenasetik asit sodyum tuzu (Diklofenak sodyum tuzu, DFNa)

Sigma (Çin) firmasından satın alınan ve yüksek saflığa sahip olan ilacın sudaki çözünürlüğü 50mg/mL'dir. ( $M_{\text{DFNa}} = 318.13 \text{ g/mol}$ ,  $pK_a: 4.0$ )



### 3.1.10 Potasyum dihidrojen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Merck (Darmstadt, Almanya) firmasından satın alınan ürün yüksek saflıktadır ve analizler için yüksek doğruluğa sahiptir (EMSURE®). ( $M_{\text{KH}_2\text{PO}_4} = 136.086 \text{ g/mol}$ )

### 3.1.11 Sodyum hidrojen fosfat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Merck (Darmstadt, Almanya) firmasından satın alınan ürün yüksek saflıktadır ve analizler için yüksek doğruluğa sahiptir (EMSURE®). ( $M_{\text{Na}_2\text{HPO}_4} = 268.07 \text{ g/mol}$ )

### 3.1.12 Sodyum klorür (NaCl)

Sigma-Aldrich (Fransa) firmasından temin edilmiştir. ( $M_{\text{NaCl}} = 58.44 \text{ g/mol}$ )

### 3.1.13 Potasyum klorür (KCl)

Merk (Darmstadt, Almanya) firmasından satın alınan ürün yüksek saflıktadır ve analizler için yüksek doğruluğa sahiptir (EMSURE®). ( $M_{\text{KCl}} = 74.55 \text{ g/mol}$ )

### **3.1.14 Destile deiyonize su (DDS)**

Polimerizasyon ve şişme deneylerinde, tuzlu fosfat tamponunun (PBS) ve pH çözeltilerinin hazırlanmasında çözücü olarak destile deiyonize su kullanıldı.

### **3.1.15 Tuzlu fosfat tamponu (PBS)**

PBS stok çözeltisi  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (1.78 g),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.24 g), KCl (0.2 g) ve NaCl'ün (8 g) 100 mL DDS içerisinde çözünmesi ile hazırlandı. Stok çözeltiden 10 mL alınarak destile deiyonize su ile 100 mL'ye seyreltilti. Hazırlanan tampon çözelti pH'ı 0.1 N HCl ile 7.4 değerine ayarlandı.

### **3.1.16 Azot gazı**

Habaş A.Ş. ürünü olup %99.9 saflıktadır.

## **3.2 Kullanılan Aletler**

### **3.2.1 Hassas terazi**

200 g ağırlık kapasitesine sahip 0,0001 grama duyarlı Chyo (JL-200) model elektronik terazi kullanılmıştır.

### **3.2.2 Destile deiyonize su cihazı**

Sentez, saflaştırma ve çözelti hazırlamada kullanılan su Millipore marka RiOS-DI™ 3 UV model destile deiyonize su cihazından temin edildi.

### **3.2.3 Sıcaklık etüvü**

Tüpler içerisinde bulunan jelleşme çözeltilerini sabit sıcaklıklarda, belirlenen polimerizasyon süreleri boyunca bekletilmek üzere  $\pm 1^\circ\text{C}$ 'ye duyarlı 5-300 °C aralıkta çalışabilen 23L kapasiteli Binder- ED 23 model etüv kullanıldı.

### **3.2.4 Vakum etüvü**

Şişme ve ilaç salım deneylerinde kullanılacak polimer disklerini kurutmak ( $T=40^\circ\text{C}$ ) için WTC Binder marka vakum etüvü kullanıldı. Üzerinde sabit sıcaklık denetim sistemi ve bir manometre bulunmaktadır.

### 3.2.5 Dijital kumpas

Hidrojel disklerinin çap ve yükseklikleri 0.01mm'ye duyarlı 0-150 mm ölçüm aralığına sahip INSIZE marka dijital kumpas ile belirlendi.

### 3.2.6 Mekanik test cihazı

PBS ve DDS içerisinde, 25°C ve 37°C'de Şişme dengesine ulaşmış hidrojellerin sıkıştırma modüllerini ölçmek amacıyla, farklı yük büyüklüklerinde çekme ve sıkıştırma çeneleri bulunan Hounsfield H5K-S Model mekanik test cihazı kullanıldı.



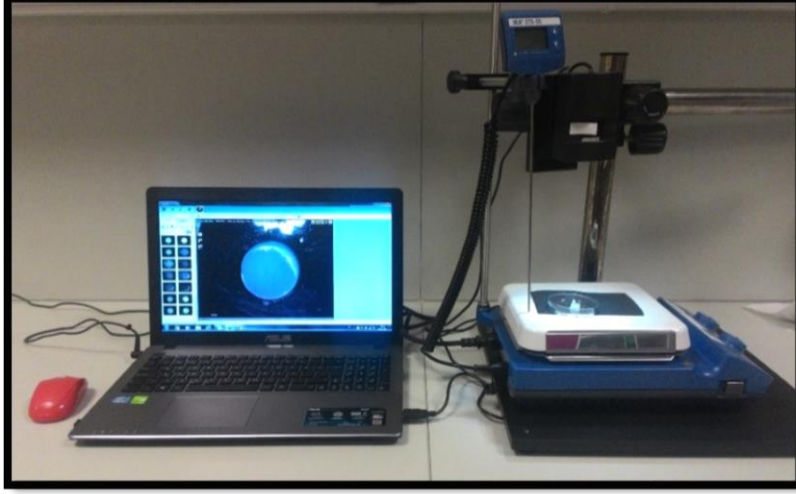
Şekil 3.1 : Hounsfield H5K-S Model mekanik test cihazı.

### 3.2.7 pH metre

pH 7.4 PBS zltisi ve pH deneylerinde kullanılacak zltilerin pH değerleri WTW-pH523 model pHmetre ile lld.

### 3.2.8 Görüntüleme sistemi

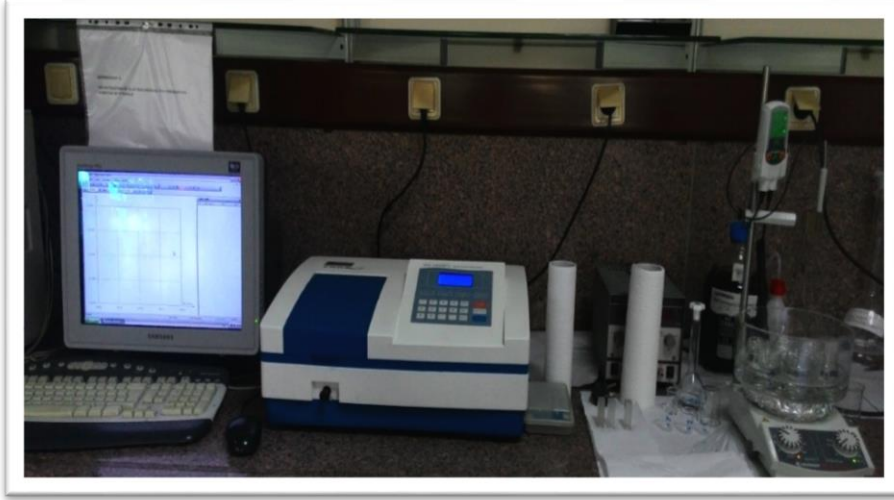
Polimer disklerinin dinamik Şişmelerini görsel olarak takip etmek ve Şişme derecelerini hesaplamak amacıyla, çap-ykseklilik değerlerini lbilecek Şekilde tasarlanmıŐ bir ölçüm hücresi kullanılan, anlık fotoğraf ve video çekebilen 1.3MP znrlğe sahip, 10x-92x büyütmeli Dino-Lite AM4113TL model dijital video mikroskop kullanıldı.



Şekil 3.2 : Dino-Lite AM4113TL model dijital video mikroskop.

### 3.2.9 UV-Visible spektrofotometre

DFNa yüklü hidrojellerin ilaç salım deneylerini gerçekleştirmek amacıyla VWR marka UV-1600PC model UV-visible spektrofotometre kullanıldı.



Şekil 3.3 : VWR marka UV-1600PC model UV-visible spektrofotometre.

## 3.3 Deneysel Yöntemler

### 3.3.1 Hidrojellerin sentezi

Nötral, iyonik ve iyonlaşabilen çapraz bağlayıcı ve/veya monomerler kullanılarak serbest radikal çözelti polimerizasyonu ile sentezlenen homopolimer, kopolimer ve terpolimer türü ve hidrojellerde ana monomer olarak nötral ve sıcaklığa duyarlı NIPAAm, komonomer olarak ise zayıf katyonik amin gruplarına sahip DMAPMAAm



ve kuvvetli asidik yapıda bulunan AMPS kullandı. Nötral-dört fonksiyonlu çapraz bağlayıcılar olan BIS veya EGDMA ile çapraz bağlanan bu hidrojeller, KPS/TEMED redoks çifti veya termal bir başlatıcı olan V50 varlığında sentezlendiler ve aşağıdaki şekilde sınıflandırıldılar.

### 3.3.1.1 PNIPAAm hidrojellerinin sentezi

PNIPAAm hidrojellerinin sudaki çözelti polimerizasyonları sırasıyla, hidrofilik ve hidrofobik karaktere sahip iki farklı çapraz bağlayıcı (BIS ve EGDMA) ve iki farklı başlatıcı sistemi (KPS/TEMED ve V50) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu hidrojellerin sentezi için NIPAAm monomerinin üzerine (i)  $2.5 \times 10^{-2}$  mol/L derişimdeki EGDMA çapraz bağlayıcısı ile konsantrasyonları sırasıyla,  $1.5 \times 10^{-2}$  ve  $3.0 \times 10^{-2}$  mol/L olan KPS başlatıcısı ve TEMED hızlandırıcısı (ii)  $2.5 \times 10^{-2}$  mol/L derişimindeki BIS çapraz bağlayıcısı ve konsantrasyonu  $5.0 \times 10^{-3}$  mol/L olan V50 termal başatıcısı (iii)  $2.5 \times 10^{-2}$  mol/L derişimindeki BIS çapraz bağlayıcısı ile konsantrasyonları sırasıyla,  $1.5 \times 10^{-2}$  ve  $3.0 \times 10^{-2}$  mol/L olan KPS başlatıcısı ve TEMED hızlandırıcısı eklenerek üç farklı jelleşme çözeltisi hazırlandı.

10 mm iç çapa sahip cam tüplere konan jelleşme çözeltileri büyük cam tüpler içerisine dikey olarak yerleştirilerek kauçuk kapaklar ile kapatıldılar. Şırınga iğnesi ile ~15 dakika oksijensiz azot gazı geçirilen (i) ve (iii) numaralı çözeltiler  $25^{\circ}\text{C}$  ve (ii) numaralı çözelti ise  $60^{\circ}\text{C}$ 'deki etüvde 2 gün bekletildiler. Jelleşme tamamlandıktan sonra, cam tüpler kırıldı ve hidrojeller yüzeylerinde bir deformasyon olmamasına özen gösterilerek çıkartıldı. Reaksiyona girmemiş monomer, doğrusal polimer ve diğer bileşenlerin uzaklaştırılması için DDS içerisine konuldular. Söz konusu safsızlıkların tamamen uzaklaştırılabilmesi için ilk iki hafta 2 günde bir suları değiştirilerek 2 hafta sonunda mekanik test deneylerinde kullanıldılar.

### 3.3.1.2 P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin sentezi

P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelleri çapraz bağlayıcı ve başlatıcı türü ile DMAPMAAm'in polimerizasyon reaksiyonunda kullanılan mol oranı esas alınarak iki grupta incelenebilir.

1) 3mL su içerisinde toplam monomer konsantrasyonu 2.0 mol/L ve DMAPMAAm mol yüzdesi 5.0 olacak şekilde, hazırlanan NIPAAm+DMAPMAAm karışımı üzerine; (i)  $2.5 \times 10^{-2}$  mol/L derişimdeki EGDMA çapraz bağlayıcısı ve konsantrasyonları sırasıyla,  $1.5 \times 10^{-2}$  ve  $3.0 \times 10^{-2}$  mol/L olan KPS başlatıcısı ve TEMED hızlandırıcısı

(ii)  $2.5 \times 10^{-2}$  mol/L derişimdeki BIS apraz bağlayıcısı ve V50 ( $5.0 \times 10^{-3}$  mol/L) termal başatıcısı eklenerek iki farklı jelleşme çözeltisi hazırlandı.

10mm iç çapa sahip cam tüplere konan çözelti büyük cam tüpler içerisine dikey olarak yerleştirilerek kauçuk kapaklar ile kapatıldılar. Şırınga iğnesi ile ~15 dakika oksijensiz azot gazı geçirilen (i) numaralı çözelti  $25^{\circ}\text{C}$  ve (ii) numaralı çözelti ise  $60^{\circ}\text{C}$ 'deki etüvde 2 gün bekletildiler. Polimerizasyon süresi sonunda tüpler kırılarak hidrojeller, yüzeylerinde bir deformasyon olmamasına özen gösterilerek çıkartıldı. Polimerizasyona katılmamış monomerlerden temizlenmek amacıyla DDS içerisine konuldu. Reaksiyona girmemiş monomer, doğrusal polimer ve diğer bileşenlerin uzaklaştırılması için DDS içerisine konuldular. Söz konusu safsızlıkların tamamen uzaklaştırılabilmesi için ilk iki hafta 2 günde bir suları değiştirilerek 2 hafta sonunda mekanik test deneylerinde kullanıldılar.

(2) Kopolimer hidrojellerdeki toplam monomer konsantrasyonu 2.0 mol/L olacak şekilde, zayıf katyonik yapıya sahip DMAPMAAm'in mol yüzdesi %5.0 ile %25.0 arasında değiştirildi. Jelleşme özelti hazırlanırken, 3 mL destile deiyonize su içerisinde özünen NIPAAm + DMAPMAAm monomerleri üzerine  $2.5 \times 10^{-2}$  mol/L derişimdeki BIS apraz bağlayıcısı ile konsantrasyonları sırasıyla,  $1.5 \times 10^{-2}$  ve  $3.0 \times 10^{-2}$  mol/L olan KPS başlatıcısı ve TEMED hızlandırıcısı eklendi. 10 mm iç çapa sahip cam tüplere konan çözelti büyük cam tüpler içerisine dikey olarak yerleştirilerek kauçuk kapaklar ile kapatıldılar. Şırınga iğnesi ile ~15 dakika oksijensiz azot gazı geçirilen çözelti  $25^{\circ}\text{C}$ 'deki etüvde 2 gün bekletildiler. Jelleşme tamamlandıktan sonra, cam tüpler kırıldı ve hidrojeller yüzeylerinde bir deformasyon olmamasına özen gösterilerek çıkartıldı. Reaksiyona girmemiş monomer, doğrusal polimer ve diğer bileşenlerin uzaklaştırılması için DDS içerisine konuldular. Söz konusu safsızlıkların tamamen uzaklaştırılabilmesi için ilk iki hafta 2 günde bir suları değiştirilerek 2 hafta sonunda mekanik test deneylerinde kullanıldılar.

### **3.3.1.3 P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin sentezi**

Terpolimer hidrojellerinin sentezinde toplam monomer konsantrasyonu 2.0 mol/L ve nötral:iyonik monomer oranı 95:5 (% mol) olacak şekilde sabit tutularak, mol cinsinden DMAPMAAm/AMPS oranı, sırasıyla, 4:1 ve 2.5:2.5 olarak değiştirildi. Jelleşme özelti hazırlanırken, NIPAAm, DMAPMAAm ve AMPS monomerleri,  $2.5 \times 10^{-2}$  mol/L derişimdeki BIS apraz bağlayıcısı ile 3 mL DDS içerisinde, manyetik karıştırıcıda, çözünene kadar karıştırıldı. İzleyen süreçte üzerine, konsantrasyonları

sırasıyla,  $1.5 \times 10^{-2}$  ve  $3.0 \times 10^{-2}$  mol/L olan KPS başlatıcısı ve TEMED hızlandırıcısı eklenerek polimerizasyon başlatıldı. 10 mm iç çapa sahip cam tüplere konan jelleşme çözeltileri büyük cam tüpler içerisine dikey olarak yerleştirilerek kauçuk kapaklar ile kapatıldılar. Şırınga iğnesi ile ~15 dakika oksijensiz azot gazı geçirilen çözeltiler 25 °C'deki etüvde 2 gün bekletildiler. Jelleşme süresinin sonunda cam tüpler kırıldı ve hidrojel, yüzeylerinde bir deformasyon olmamasına özen gösterilerek çıkartıldılar. Reaksiyona girmemiş monomer, doğrusal polimer ve diğer bileşenlerin uzaklaştırılması için DDS içerisine konuldular. Söz konusu safsızlıkların tamamen uzaklaştırılabilmesi için ilk iki hafta 2 günde bir suları değiştirilerek 2 hafta sonunda mekanik test deneylerinde kullanıldılar.

### 3.3.2 Mekanik test deneyleri

Destile deiyonize suda ve tuzlu fosfat tamponunda bekletilerek denge şişme değerine ulaşmış hidrojel disklerinin 25°C ve 37°C'de çap ve yükseklik ölçümleri ve mekanik sıkıştırma testleri yapıldı. Sıcaklığa duyarlı hidrojellerle çalışıldığı için ortamın sıcaklığı, deney koşullarına göre ayarlandı. Tek eksenli sıkıştırma deneyleri 1 dakikadan kısa sürede gerçekleştiğinden, ölçümler sırasında herhangi bir su kaybı olmadığı ve sıcaklığın değişmediği varsayıldı. Hounsfield H5K-S Model 5N'luk yük hücresi ile donatılmış mekanik test cihazındaki yük-sıkıştırma deneyleri 1.0 cm/dakika hızında gerçekleştirildi.

Elastiklik (Young) modülü,  $E$  cihazdan elde edilen kuvvet,  $F$  (N) – sıkıştırma (mm) eğrilerinin orijinal verilerinden cihazın software ile çizilen gerilim – gerinim eğrilerinin başlangıç (gerinim < % 10) eğimlerinden hesaplandı:

$$E = \text{Gerilim} / \text{Gerinim} = (F/A_0) / (\Delta l / l_0) = (\lambda - 1) \quad (3.1)$$

Bu denklemdeki  $F$ , örneğe uygulanan sıkıştırma kuvveti,  $A_0$  kuvvet uygulanan örneğin başlangıçtaki kesit alanı,  $l_0$  örneğin başlangıçtaki yüksekliği,  $\Delta l$  sıkıştırma sırasında yükseklikteki değişim miktarı.  $\Delta l = l - l_0$  olduğundan, çekme testlerinde değişim pozitif iken sıkıştırma testlerinde negatif olur.

Düşük gerinim değerlerinde, yani  $(\lambda - 1)$  0-0.07 arasında olduğunda ( $\lambda = l / l_0$ ) doğrusal bölgede değişim tersinirdir.

### 3.3.3 pH deneyleri

DDS içerisinde şişme dengesinde bulunan dört fonksiyonlu BIS ve EGDMA monomerleri ile çapraz bağlanan, KPS/TEMED redoks çifti ve V50 başlatıcısı varlığında sentezlenen PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerine ait disklerin kumpas yardımıyla çap ve yükseklikleri ölçüldü. pH çözeltileri NaOH ve HCl kullanılarak hazırlandı ve çözeltilerin pH değerleri WTW-pH523 model pH metre ile ölçüldü (şekil 3.4).



Şekil 3.4 : pH deneylerinde kullanılan WTW-pH523 model pH metre.

Homopolimer, kopolimer ve terpolimer hidrojellerinden alınan disk örnekleri, pH 2-12 aralığındaki pH çözeltilerine konularak, 25°C'de şişme dengesine gelmeleri beklendi. Şişme dengesine ulaşan PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerine ait disk örnekleri pH'a bağlı değişimleri gözlemek amacıyla, Dino-Lite görüntülme sistemi kullanılarak çaplar belirlendi. Disklerin içerisinden çıkarıldı pH çözeltilerinin ölçüm sonrası değerleri de ölçüldü ve polimerik disklerin varlığında çözeltilerin iç pH değişimlerini gözlemek amacıyla kaydedildi.

### 3.3.4 Dinamik şişme deneyleri

Dinamik şişme deneylerinde, BIS ile çapraz bağlanmış ve başlatıcı olarak KPS/TEMED redoks çiftinin kullanıldığı PNIPAAm homopolimeri, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) kopolimerleri ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) terpolimerlerinin diskleri kullanıldı. Şişme ölçümleri DDS ve PBS içerisinde, sabit sıcaklıkta kütlece ve hacimce şişme yöntemleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Kütlece şişme yönteminde kullanılan P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) diskleri vakum etüvünde kurutulularak, 25°C'deki DDS içerisine konuldu. Farklı zamanlarda çözücü içerisinden alınan diskler kurularak hassas terazide tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) diskleri DDS içerisinde dengeye ulaşana kadar tartım işlemine devam edildi. Disk örneklerinin zamana bağlı kütlece şişme derecesi ( $Q_m$ ) aşağıda ki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$\% Q_m = \frac{m_t - m_0}{m_0} \times 100 \quad (3.2)$$

Burada  $m_t$  ve  $m_0$  sırasıyla, t zamanında ve kuru halde ki disklerin ağırlıklarını ifade etmektedir.

Disk örneklerinin hacimce şişme derecelerinin belirlenmesi için yapılan deneyler DDS ve PBS içerisinde gerçekleştirildi. Vakum etüvünde kurutulmuş PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) diskleri 25°C'deki DDS ve PBS çözeltileri içerisine konularak, zamana bağlı çap ve yükseklik değişimleri Dino-Lite görüntüleme sisteminde kullanılarak belirlendi. Disk örnekleri hacimce şişme dengesine gelene kadar fotoğraflama işlemine devam edildi. Ardından görüntüleme sisteminden elde edilen fotoğraflar ve sistem yazılımı kullanılarak disklerin zamana bağlı çap ve yükseklikleri hesaplandı. Buradan elde edilen verilerle şişme deneylerinde kullanılan hidrojel disklerin herhangi bir t zamanında ki hacimce şişme dereceleri aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$\% Q_v = \frac{r^2 h - r_0^2 h}{r_0^2 h} \times 100 \quad (3.3)$$

Burada  $r^2 h$  ve  $r_0^2 h$  sırasıyla t zamanında ve kuru halde ki disklerin hacimlerini göstermektedir.

Elde edilen hacimce şişme dereceleri kullanılarak, difüzyon ve ilaç salım proseslerindeki F, sırasıyla, şişme ve salım kesirleri,

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{r^2 h - r_0^2 h}{r_\infty^2 h - r_0^2 h} \quad (3.4)$$

eşitliği yardımıyla bulundu. Burada,  $M_t$  ve  $M_\infty$ , sırasıyla t anında ve denge durumundaki hidrojin tuttuğu su miktarı,  $r_\infty^2 h$  ise dengedeki hidrojin hacmidir.

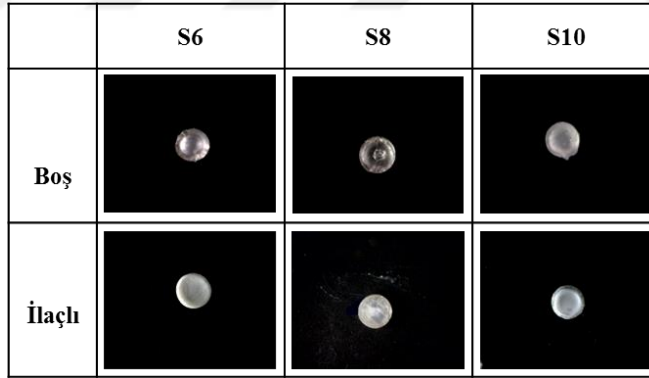
$M_t/M_\infty$  oranlarının zamana bağlı değişen değerleri, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, sıfırıncı mertebe ve birinci mertebe modellerine ait denklemlerde yerine konularak hidrojellerin şişme prosesi sırasındaki çözücü difüzyon kinetikleri ve difüzyon katsayıları hesaplandı.

### 3.3.5 İlaç yükleme ve salım deneyleri

Saflaştırılmış PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerine ait disklerin ön tartımları alınarak vakum etüvünde sabit tartıma gelene kadar kurutuldu ve kuru haldeki ağırlıkları belirlendi. Disk örnekleri, PBS içerisinde hazırlanmış 1.2 g/L konsantrasyondaki DFNa çözeltilerine konuldu. Kuru disk örneklerinin ağırlıkları birbirinden farklı olduğu için, disklerin konulduğu ilaç çözeltilerinin hacimleri, disklerin kuru haldeki kütleleri ile orantılı olacak şekilde değiştirildi. Disk örnekleri denge şişme değerine ulaşana kadar ilaç çözeltileri içerisinde bekletildikten sonra, önce laboratuvar koşullarında ve daha sonra vakum etüvünde 25°C’de kurularak ilaç yükleme kapasiteleri (DLC) ve enkapsülasyon etkinlikleri (EE) belirlendi. PNIPAAm esaslı hidrojel disklerinin ilaç yükleme kapasiteleri ve enkapsülasyon etkinlikleri aşağıda ki eşitlikler kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{ DLC} = \frac{\text{Diske yüklenmiş DFNa miktarı (g)}}{\text{Diskin boş ağırlığı (g)}} \times 100 \quad (3.5)$$

$$\% \text{ EE} = \frac{\text{Diske yüklenmiş DFNa miktarı (g)}}{\text{Total DFNa ağırlığı (g)}} \times 100 \quad (3.6)$$

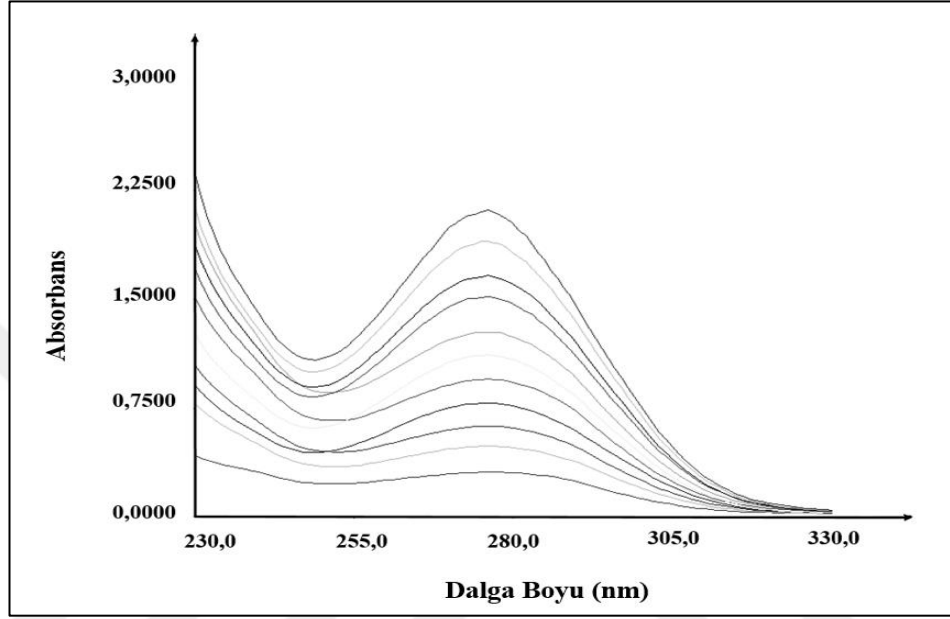


**Şekil 3.5 :** S6,S8 ve S10 no.lu, sırasıyla, %5 ve %15 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve DMAPMAAm/AMPS 4:1 oranında DMAPMAAm/AMPS içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin Dino-Lite görüntüleme sistemi ile çekilmiş ilaç yüklemeye önce ve sonraki fotoğrafları.

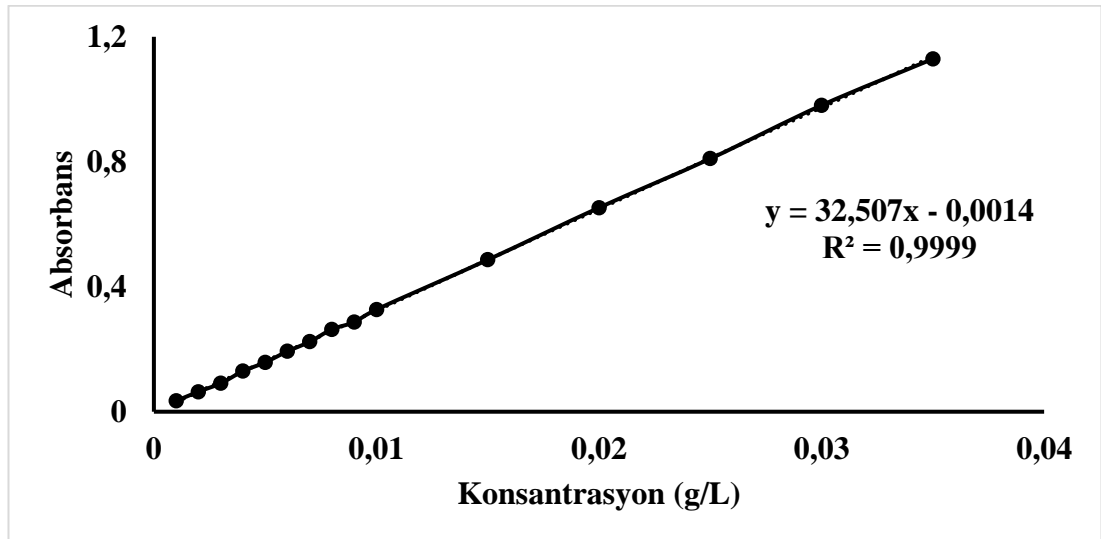
İlaç salım deneyleri için, kurutulmuş disk örnekleri 37°C’de ki 25 mL pH 7.4 PBS içerisinde konuldu. 12 saat boyunca kesintisiz yapılan deneylerde, disklerin salım yaptığı PBS çözeltilerinin VWR UV-1600PC model UV-visible spektrofotometresi kullanılarak, 230-330 nm dalga boyu aralığındaki spektrumları kaydedildi. Elde edilen

spektrumlarından, DFNa'un maksimum absorpsiyasına karşılık gelen dalga boyundaki ( $276 \pm 2$  nm) değerler kaydedildi.

Kalibrasyon grafiği oluşturmak amacıyla, konsantrasyon aralığı  $3.0 \times 10^{-2}$  -  $1.0 \times 10^{-3}$  g DFNa /L PBS olan çözeltilerin absorpsiyon değerleri kaydedildi. Standart çözeltilerin konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorpsiyon değerlerini kullanarak Absorpsiyon-konsantrasyon grafiği çizildi.



Şekil 3.6 : PBS içerisinde çözülmüş DFNa standart çözeltilerinin 230-330 nm aralığındaki kalibrasyon spektrumu.



Şekil 3.7 : Diklofenak sodyum tuzunun kalibrasyon grafiği.

Kalibrasyon grafiğinin yardımı ile disk örneklerinin saldığı ilaç miktarları hesaplandı. Aşağıdaki tabloda isimleri ve matematiksel denklemleri belirtilen dört farklı kinetik

model kullanılarak PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin ilaç salım kinetikleri incelendi.

**Çizelge 3.1 :** PNIPAAm tabanlı hidrojellerin şişme ve ilaç salım kinetiklerini incelemek için kullanılan kinetik modeller ve denklemleri.

<b>Model İsmi</b>	<b>Matematiksel Denklem</b>
Sıfırıncı Mertebe	$F = k_0t$
Birinci Mertebe	$\ln(1-F) = -k_1t$
Higuchi	$F = k_H t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$F = kt^n$



#### 4. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sıcaklığa duyarlı nötral PNIPAAm hidrojellerinin sergilmiş oldukları hacim faz geçiş sıcaklıkları (VPTT  $\approx$  33°C) fizyolojik sıcaklığa (37°C) çekebilmek ve fizyolojik pH aralığına (pH~2-8) duyarlı hale getirebilmek, mekanik dayanımlarını ve şişme derecelerini amaca uygun biyomalzeme olarak kullanılacak aralıklara ayarlayabilmek için son 25 yıllık dönemde yoğun araştırmalar sürdürülmektedir. Bu doğrultuda yapılan çalışmalar arasında PNIPAAm hidrojellerinin kopolimerlerinin, inorganik malzemelerle kompozitlerinin ve içiçe geçmiş ağ yapıların hazırlanması ve sentezlerin serbest radikal çözeltili polimerizasyonu ile gerçekleştirilmesi en yaygın, en hızlı ve basit ve en temiz ürünleri verebilmektedir.

PNIPAAm hidrojellerinin hedef odaklı ilaç (veya diğer tedavi edici ajanları) taşıyıcı ve hastalıklı hücre pHsına duyarlı koşullarda kontrollü salım yapabilecek şekilde değiştirilmesi/iyileştirilmesi son dönemde en yoğun araştırmaların sürdürüldüğü alanların başında gelmektedir.

Bu tezde yapılan çalışmalar da benzer gereksinimlere yanıt verebilmek amacıyla başlıca 3 kısımdan oluşmaktadır:

1. Nötral PNIPAAm hidrojellerinin ve bu çalışmada kullanılan en düşük % mol oranında hidrofilik ve pH-duyarlı katyonik bir monomer olan, DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin pH-duyarlılıklarının, şişme derecelerinin ve mekanik dayanımlarının, sentezlerinde kullanılan çapraz bağlayıcı ve başlatıcı yapılarının değiştirilmesiyle hangi doğrultuda değişeceğini araştırmak.
2. Seçilen en uygun başlatıcı ve çapraz bağlayıcı moleküllerinin kullanılması ile, değişik % mol oranlarında DMAPMAAm varlığında P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerini sentezlemek, pH 2-12 aralığındaki pH-duyarlılıklarının, DDS ve PBS ortamındaki dinamik şişme davranışlarını ve mekanik dayanımlarını incelemek.
3. Seçilen en uygun başlatıcı ve çapraz bağlayıcı moleküllerin kullanılması ile, toplam % 5.0 mol olacak şekilde zayıf katyonik bir monomer olan DMAPMAAm ve kuvvetli anyonik bir monomer olan AMPS'nin kullanılması ile hazırlanan P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin pH 2-12 aralığındaki pH-duyarlılıklarının,

PBS ortamındaki dinamik şişme davranışlarını ve DDS ve PBS ortamındaki mekanik dayanımlarını incelemek.

4. Seçilen PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm), P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojenlerinin pH 7.4 PBS içerisindeki DFNa salım kinetiklerini incelemek.

**Çizelge 4.1 :** PNIPAAm'in serbest radikal çözelti polimerizasyonunda kullanılan komonomer, başlatıcı/başlatıcı çifti ve çapraz bağlayıcıların değişik kombinasyonları ile hazırlanan, homopolimer, kopolimer ve terpolimer hidrojenleri.

Örnek Kodu	NIPAAm (% mol)	DMAP MAAm (% mol)	AMPS (% mol)	BIS	EGDMA	KPS/TEMED	V50
S1	100	-	-	-	+	+	-
S2	100	-	-	+	-	-	+
S3	100	-	-	+	-	+	-
S4	95	5	-	-	+	+	-
S5	95	5	-	+	-	-	+
S6	95	5	-	+	-	+	-
S7	90	10	-	+	-	+	-
S8	85	15	-	+	-	+	-
S9	75	25	-	+	-	+	-
S10	95	4	1	+	-	+	-
S11	95	2.5	2.5	+	-	+	-

Çizelge 4.1'de bu tezde sentezlenen ve, yapısal ve fizikokimyasal özellikleri incelenen tüm PNIPAAm hidrojenlerinin değişik başlatıcı (çifti) / çapraz bağlayıcı / komonomer bileşimleri ile karşılık gelen örnek numaraları özetlenmektedir. 1. kısım S1-S6'yı kapsarken, 2. kısımda S3, S6-S9'un, 3. kısımda S3, S6, S10 ve S11'in çözücü ve pH'a bağlı şişme ve mekanik davranışları incelenmektedir. 4. kısımdaki ilaç salım deneyleri için, ilk 3 bölümdeki örneklerden S3,S6-S8, S10 ve S11 kullanılmıştır.

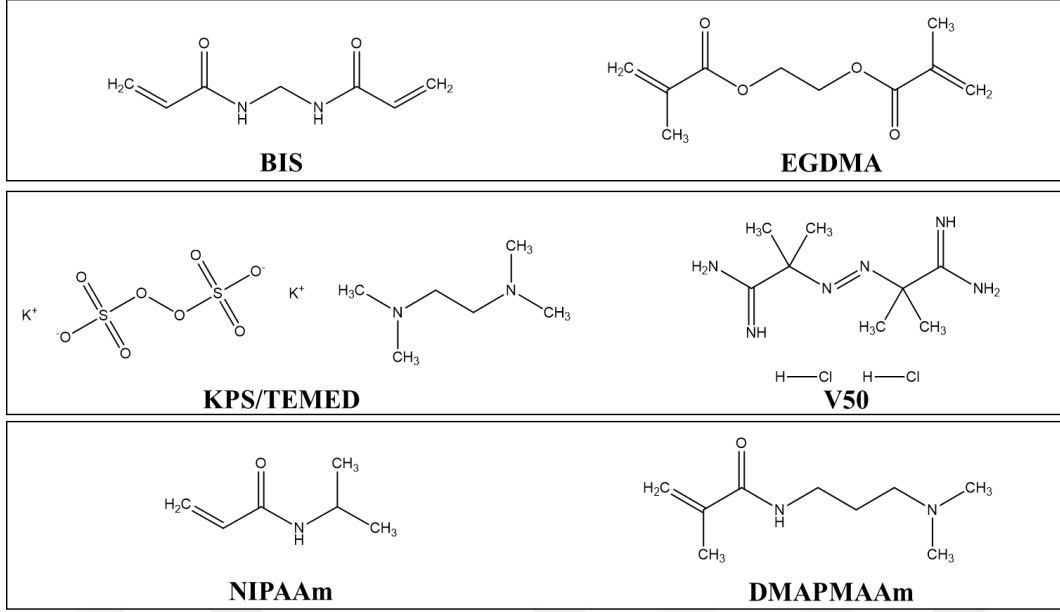
#### **4.1 Değişik Çapraz Bağlayıcı ve Başlatıcı (çifti) ile Sentezlenen PNIPAAm ve % 5.0 mol DMAPMAAm İçeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) Hidrojellerinin pH 2-12 Arasındaki Şişme, T=25°C ve 37°C'deki Mekanik Davranışları**

Literatürde sunulan çalışmalarda, PNIPAAm mikrojellerinin BIS çapraz bağlayıcısı varlığındaki çökelti ve emülsiyon polimerizasyonlarında KPS (veya amonyum persülfat, APS), V50 ve 4,4'-azobis (4-siyanovalerik asit)'in başlatıcı olarak kullanıldığı sistemlerde yukarıda verilen başlatıcıların ısı olarak parçalanması ile oluşan radikaller üzerindeki anyonik ve katyonik grupların kolloidal yapıdaki polimerik taneciklerin asılı durumda kalmasını sağlamak yanında pH'a bağlı bir yüzey yüküde oluşturdukları rapor edilmekte olup bu PNIPAAm hidrojelleri başlatıcıdan kaynaklanan yüzey yüklerinden dolayı anyonik ve katyonik hidrojeller olarak da tanımlanır [95-97].

Diğer taraftan çapraz bağlayıcının fonksiyonel gruplarının arasındalı zincir uzunluğundaki artışın polimer zincirleri arasındaki mesafeyi de arttırarak daha gözenekli yapıların hazırlanabilmesi, PNIPAAm hidrojellerinin ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılmalarında önemli bir parametrenin kontrol edilip ayarlanabilmesi demektir [98,99]. Deshmukh ve çalışma arkadaşları ise çapraz bağlayıcıların PNIPAAm hidrojellerinin VPTT'ünü değiştirmediğini, şişme derecesini ve gözenek büyüklüğünün dağılımını etkilediğini, bu nedenle de EGDMA ile çapraz bağlanan hidrojellerin fonksiyonel grupları arasındaki zincirlerin daha uzun ve esnek olması sonucunda BIS ile çapraz bağlı olanlara kıyasla daha belirgin yapısal değişiklikler gösterdiklerini rapor ettiler [100].

Katyonik dimetilamino grupları taşıyan DMAPMAAm, katyonik yapıdaki DMAEMA benzeri monomerlere alternatif olarak gösterilen yeni bir monomerdir. Ester bazlı DMAEMA'a yerine amid türevi olan DMAPMAAm'in tercih edilme sebebi DMAPMAAm'in daha düşük  $pK_b$  değerine ( $pK_b= 4.2$ ) ve fizyolojik pH'ta yüksek iyonlaşma kapasitesine sahip olmasıdır [101].

Şekil 4.1'de bu tezde kullanılan monomer, komonomer, başlatıcı (çifti) ve çapraz bağlayıcıların kimyasal yapıları verilmektedir.



**Şekil 4.1 :** 1. Kısımda kullanılan çapraz bağlayıcı, başlatıcı ve monomerlerin kimyasal yapıları.

**Çizelge 4.2 :** PNIPAAm ve %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin 25°C ve 37°C'deki sıkıştırma modülleri ile 25°C'deki hacimce % şişme dereceleri (% Q<sub>v</sub>) üzerine başlatıcı ve çapraz bağlayıcı yapılarının etkileri.

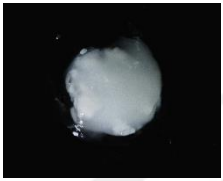
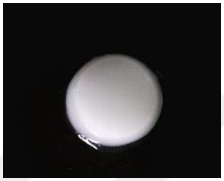
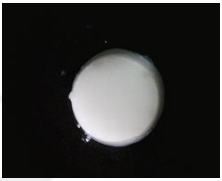


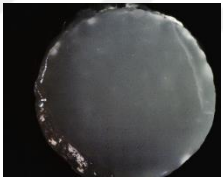
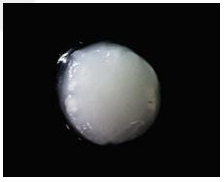
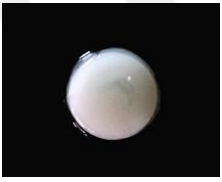



Örnek Kodu	E, kPa (25 °C)	E, kPa (37 °C)	% Q <sub>v</sub> (25 °C)
<b>S1</b>	0.5	-	288.1*
<b>S2</b>	1.8	1.3	483.1
<b>S3</b>	4.7	34.1	503.1
<b>S4</b>	3.6	2.3	1254.2*
<b>S5</b>	0.7	1.2	909.4
<b>S6</b>	23.5	48.6	466.5

\* sentez sonrası duruma ve izotropik şişme varsayımına dayanılarak hacimce şişme oranları  $(d/d_0)^3$  ilişkisinden hesaplandı.

Çizelge 4.2'deki S1 ve S4'ün 25°C'deki polimerizasyonlarında başlatıcı (çifti) ve çapraz bağlayıcı olarak KPS/TEMED ve EGDMA kullanılırken, S2 ve S5 no.lu örnekler, 60°C'deki polimerizasyonlarında, sırasıyla, V50 ve BIS kullanılmıştır. Sulu çözeltilerdeki PNIPAAm polimerizasyonlarının geleneksel başlatıcı (çifti) ve çapraz bağlayıcısı olan KPS/TEMED ve BIS yerine, KPS/TEMED ve EGDMA ile V50 ve BIS kombinasyonlarının kullanılabilirliğinin denemesi, bu konuda literatürde yapılan

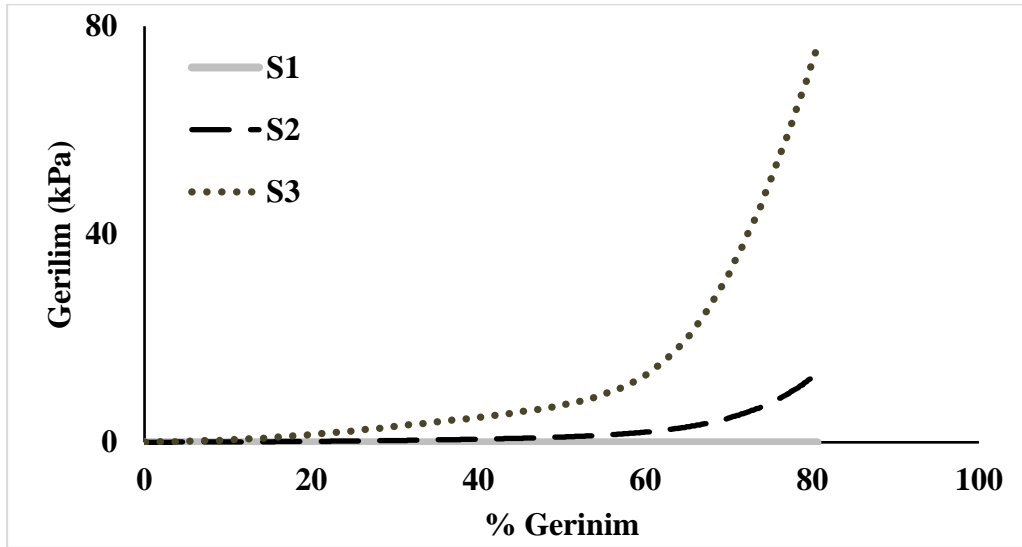
emülsiyon polimerizasyonları ve ürünlerin fizikokimyasal karakterizasyon sonuçlarıdır. Katyonik bir başlatıcı olarak bilinen ve ağırlıklı olarak emülsiyon polimerizasyonlarında başlatıcı olarak kullanılan V50'nin hidrojellere katyonik bir özellik katması ve öte yandan, fonksiyonel grupları arasında BIS'e göre daha uzun, hidrofilik ve esnek bir zincir bulunan EGDMA'ın sentezlenen hidrojellerin hem esnekliğini hem de şişme derecelerini arttırması hedeflendi.

**Çizelge 4.3 :** Çizelge 4.2'deki S1-S6 örneklerinden alınan disklerin 25°C ve 37°C'deki, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile alınan fotoğrafları.

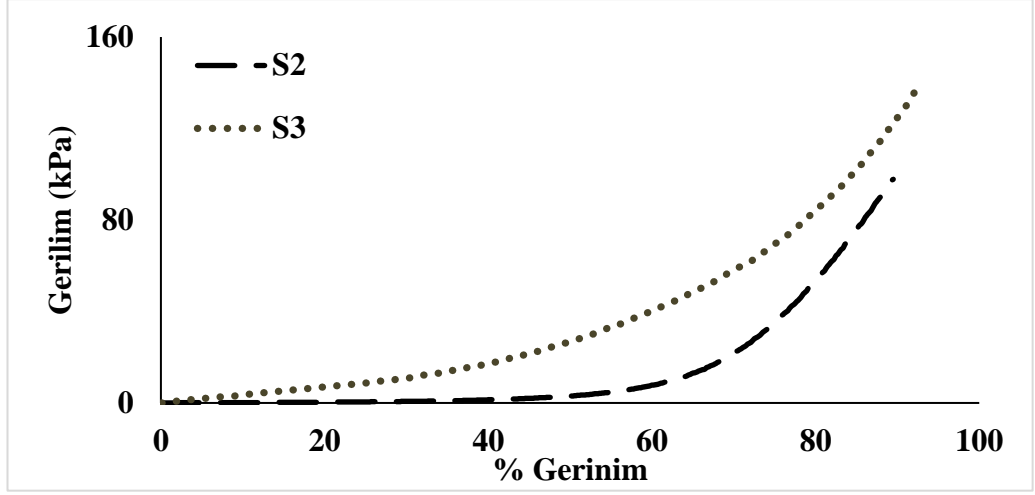
T <sub>Şişme</sub>	S1	S2	S3
25°C			
37°C	Parçalandı		
T <sub>Şişme</sub>	S4	S5	S6
25°C			
37°C			

Ancak, S4 no.lu örnek durumunda, PNIPAAm kopolimer hidrojellerinin yapısında hem DMAPMAAm'den (5.0 mol) bulunan hidrofilik amid gruplarının varlığı S1 no.lu PNIPAAm hidrojeline göre şişme derecesini ve faz geçiş sıcaklığını attırırken hidrofobik dimetilaminopropil gruplarının (Çizelge 4.2 ve 4.3) örneklerin sert ve kırılğan olmasına yol açtığı gözlemlendi. S2 ve S5 no.lu, katyonik bir başlatıcı olan V50 ile başlatılan ve 60°C'de sentezlenen PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelleri durumunda ise, S2 no.lu örnek KPS/TEMED redoks çifti ile başlatılan ve 25°C'de sentezlenen PNIPAAm (S3) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerine (S6) kıyasla hem 25°C hemde 37°C'de daha esnek iken S5 no.lu örneğin şişme derecesi

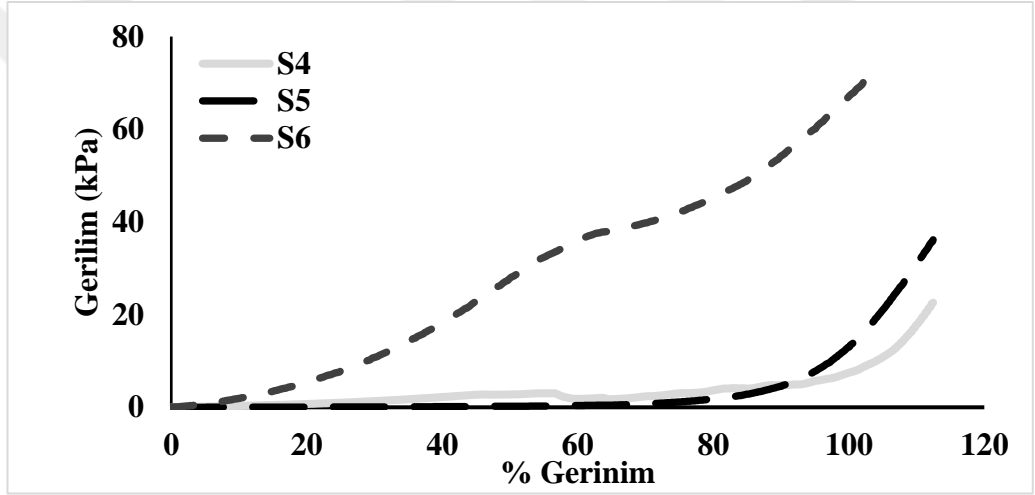
s6 no.lu örneğin ~ 2 katı olduğu, her iki sıcaklıktaki modül değerlerinde belirgin bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. Bu durumun, açık zincir uçlarındaki katyonik yapıyı başlatıcı parçacıklarından çok, polimerizasyon sıcaklığının PNIPAAm'ın faz geçiş sıcaklığının (~ 33 °C) çok üzerinde olmasından kaynaklanabileceği varsayıldı (Çizelge 4.2 ve 4.3, Şekil 4.2-4.5). Ayrıca, EGDMA ve V50 çapraz bağlayıcı ve başlatıcı olarak, yüksek sıcaklıklardaki emülsiyon polimerizasyonlarında mikrojenlerin sentezlerinde yaygın olarak kullanılmalarına karşın bu çalışmadaki reaksiyon koşullarında silindirik hidrojel sentezlerinde yeterince etkili olamadıkları, sıkıştırma modül-faz geçiş sıcaklığı-şişmederecesi arasındaki ilişkilerin beklenen iyileşmeyi göstermediği gözlemlendiğinden, çalışmanın devamında geleneksel çapraz bağlayıcı ve başlatıcı kombinasyonu olan BIS ile KPS/TEMED redoks çifti kullanıldı. Mekanik dayanımlardaki ve şişme derecelerindeki iyileşmelerin yapıya katılan komonomerler ile gerçekleştirilmesi hedeflendi. S3 ve S6 no.lu örneklerin hem 25°C'deki şişme dereceleri hem de 37°C'deki sıkıştırma modülleri yaklaşık aynı iken BIS ile çapraz bağlı KPS/TEMED redoks çifti varlığında polimerleştirilen P(NIPAAm-ko-DMAAPMAAm) hidrojenlerinin 25°C'deki gerilim-gerinim testleri viskoelastik davranış göstermelerinin nedeni ise dimetilamino grupları arasındaki karşılıklı düzenli (kristal yapı benzeri) hidrofobik etkileşimlerin amid gruplarından kaynaklanan hidrofilik etkiye baskın olmasıdır.



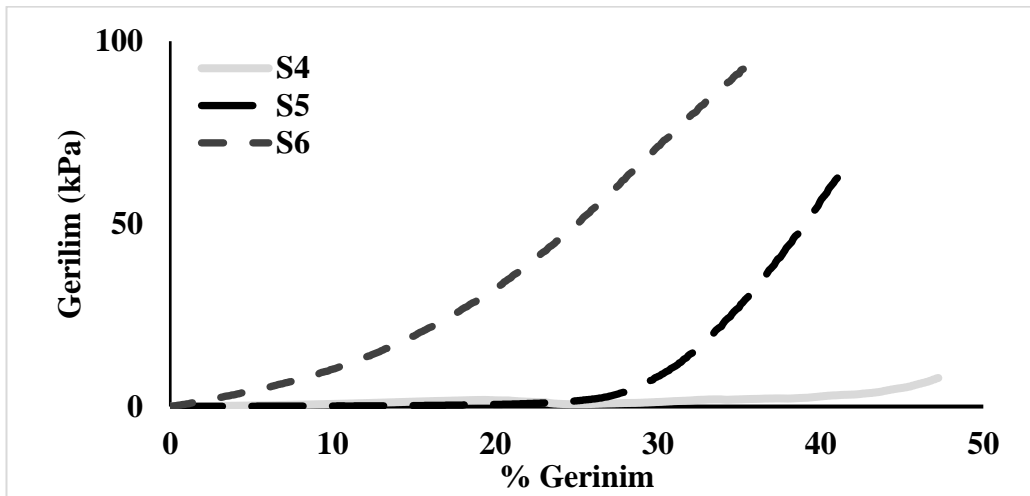
**Şekil 4.2 :** Çizelge 4.2 ve 4.3'de de E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S1-S3 no.lu PNIPAAm hidrojenlerinin 25°C'deki gerilim-gerinim eğrileri.



Şekil 4.3 : Çizelge 4.2 ve 4.3’de de E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S1-S3 no.lu PNIPAAm hidrojenlerinin 37°C’deki gerilim-gerinim eğrileri.



Şekil 4.4 : Çizelge 4.2 ve 4.3’de E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S4-S6 no.lu, % 5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin 25°C’deki Gerilim-gerinim eğrileri.

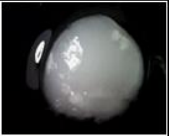


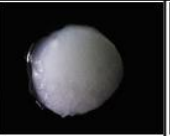
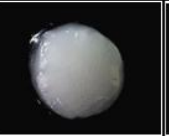
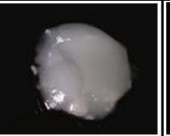
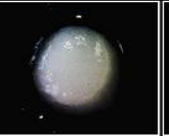
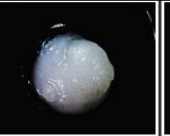
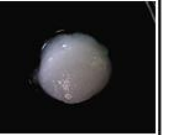

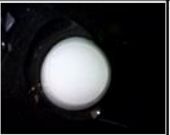










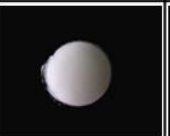






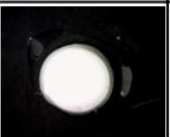
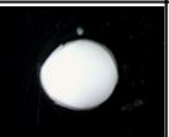
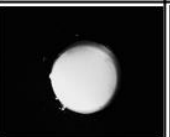


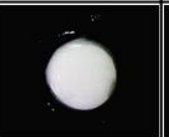



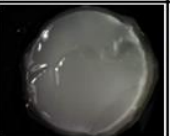

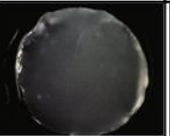

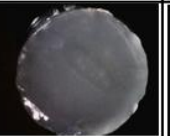



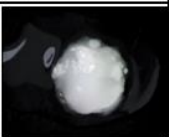
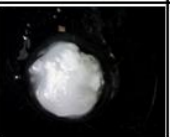
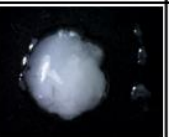
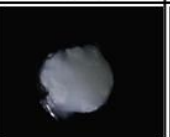
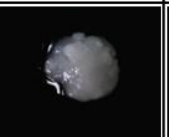
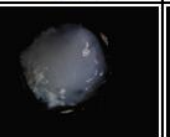
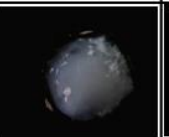
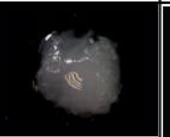
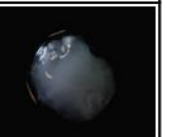


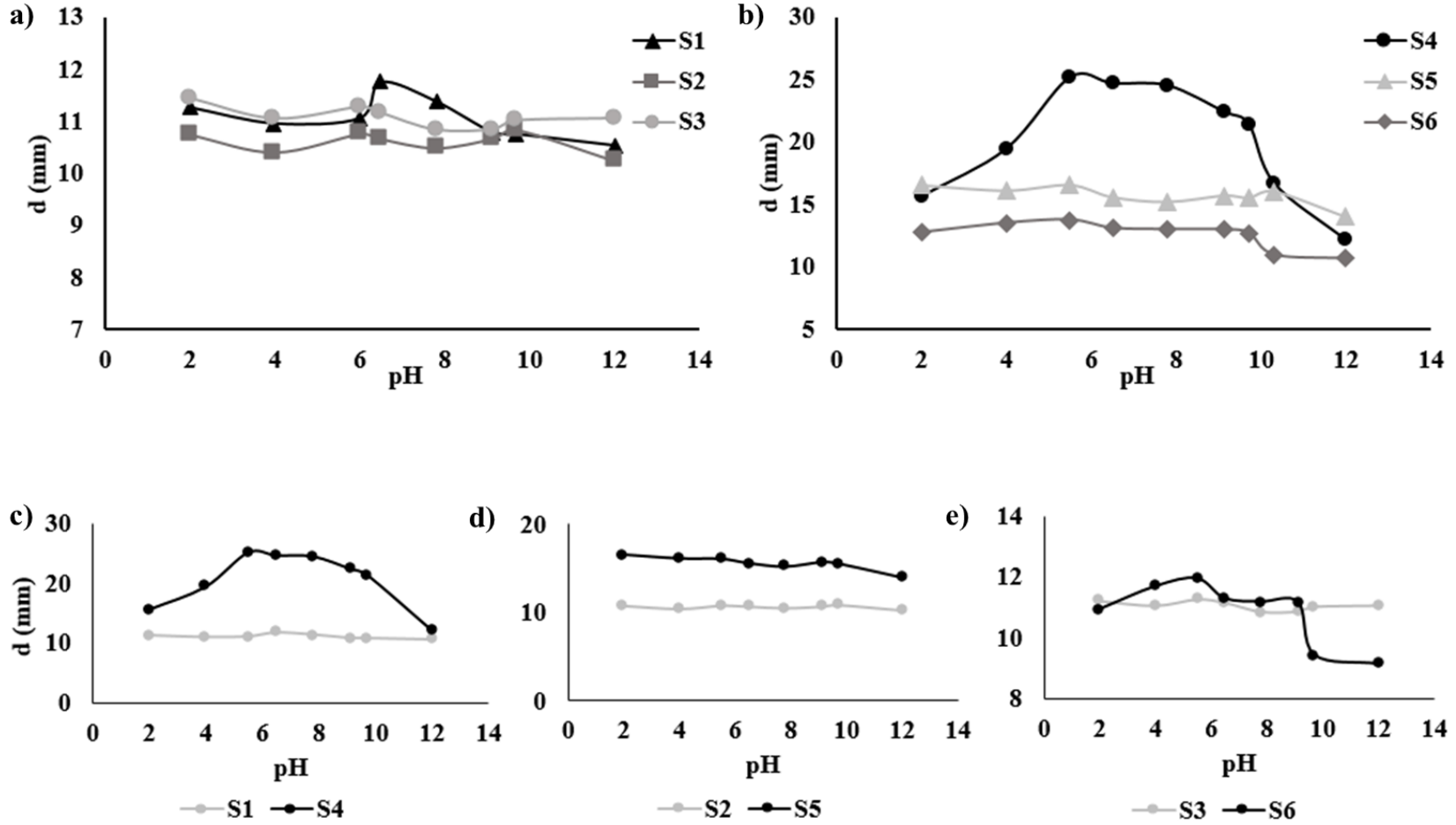
Şekil 4.5 : S4-S6 no.lu, % 5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin 37°C’deki Gerilim-gerinim eğrileri.

S1-S6 no.lu hidrojellerin mekanik ve şişme testlerinden elde edilen bulgular, EGDMA gibi fonksiyonel grupları arasında esnek/hidrofilik etilen glikol zinciri bulunan bir çapraz bağlayıcı, V50 gibi katyonik bir termal başlatıcı ve DMAPMAAm gibi zayıf katyonik bir komonomer varlığında sentezlenen PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojel disklerinin pH2-12 arasında çap değişimleri ile desteklenmektedir (Çizelge 4.4 ve Şekil 4.6). pH 12’de tüm örnekler için, NIPAAm’dan kaynaklanan hidrofobik etkileşimler DMAPMAAm’in hidrofilik etkileşimlerinin önüne geçerek, BIS ile çapraz bağlı P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelleri durumunda doğrusal yapıda oldukları varsayılan dimetilaminopropil grupları arasındaki karşılıklı hidrofobik etkileşimlerin daha kuvvetli olduğu, EGDMA ile çapraz bağlı P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojel disklerinin ise, hem çapraz bağlayıcının reaktifliğinin düşük olması hem de hidrofilik etilen glikol zincirleri bulundurması nedeni ile pH 2-10 arasında çok fazla şişmiş durumda buldukları belirlendi. Ayrıca, EGDMA’in P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin V50’nin ise PNIPAAm sentezlerinde daha etkili olduğu, V50 ile sentezlenen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin (S5) pH 2-12 arasındaki çap değişimlerinin, yani hidrofilik özelliklerinin S4-S6 arasında değiştiği gözlemlendi.



Çizelge 4.4 : Çizelge 4.1’de bileşimleri verilen S1-S6 örneklerinin, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile belirlenen pH’a bağlı çap değişimleri.

	pH 2	pH 4	pH 6	pH 7	pH 8	pH 9	pH 10	pH 10.3	pH 12
S5									
S2									
S6									
S3									
S4									
S1									



Şekil 4.6 : Çizelge 4.1’de bileşimleri verilen (a) S1-S3, (b) S4-S6, (c) S1,S4, (d) S2,S5, (e) S3,S6 örneklerinin, pH’a bağlı çap değişimleri.

#### **4.2 P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) Hidrojellerinin pH 2-12 Arasındaki pH'a Bağlı Çap Değişimleri, T=25°C Ve 37°C'deki Mekanik Davranışları, 25°C'deki DDS Ve PBS'deki Difüzyon Kinetikleri**

NIPAAm ile DMAPMAAm'in başlatıcı olarak azobisisobütironitril (AIBN) kullanıldığı 1,4 dioksan ortamında sentezlenen doğrusal kopolimerlerinin, asidik pH'ta DMAPMAAm'in içerdiği zayıf katyonik grupların iyonlaşması ile sudaki çözünürlüklerinin arttığı ve buna bağlı olarak LCST'sinin 50°C'lerin üzerine çıktığı, nötral ve bazik pHlarda ise kopolimerlerin LCST'lerin azalmasına karşın polar karaktere sahip dimetil amino grupları sayesinde sudaki çözünürlüklerinin PNIPAAm homopolimerlerine kıyasla daha yüksek olduğu LCST'lerinin fizyolojik sıcaklığa yaklaştığı rapor edilmiştir [43].

P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin içerisindeki hidrofilik ve zayıf katyonik DMAPMAAm oranı arttıkça, tüm pH bölgelerinde şişme dereceleri artar. DMAPMAAm'in asidik pH'da yüksek miktarda iyonlaşmış dimetilamino gruplarına sahip oluşu P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin şişme derecelerinin artarak maksimum değere ulaşmasını sağlarken pH 8 civarlarında iyonik grupların tamamen nötral hale geçmesiyle şişme derecelerindeki bu artış keskin şekilde düşer [44,102].

NIPAAm'in BIS ile çapraz bağlı ve katyonik yapıya sahip (3-akrilamidpropil)trimetil amonyum klorür (AAPTAC) komonomeri ile sentezlenen P(NIPAAm-ko-AAPTAC) hidrojelleri suda veya iyonik şiddeti düşük olan bir çözücü içerisinde şişmiş halde bulunurken, daha yüksek iyonik şiddete sahip bir çözücü içerisine konulduğunda iç ve dış konsantrasyonların arasındaki fark azalmasıyla jelin tuttuğu suyun kapasitesi ve şişme derecesinin azaldığı rapor edilmiştir. İyonik yapıdaki hidrojellerin şişmelerini etkileyen en önemli faktör anyonik veya katyonik grupların birbirlerini itmeleridir fakat çözücü içerisinde konsantrasyonu artan hareketli iyonlar bu grupların çevresini kafes gibi sararak elektrostatik itmeyi azaltırlar [103]. Anyonik veya katyonik hidrojeller çözücü içerisine konulduklarında, elektronötralizasyon ilkesi gereği dış ortamdaki iyonlar hidrojele nüfus ederek iyonik grupların çevresini sarması sebebiyle yüksek miktarda iyonik grup içeren hidrojellerin bu tip çözücüler içerisinde şişme dereceleri düşüktür [104,105].

Çalışmalarımızın bu kısmında S3 ve S6 no.lu PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin sentez koşullarında ve % 10, 15 ve 25 mol oranında

DMAPMAAm varlığında sentezlenen kopolimer hidrojenlerinin DDS ve PBS içerisinde, 25°C ve 37°C'deki sıkıştırma modülleri ile pH 2-12 aralığındaki çap değişimleri, DDS ve PBS içerisinde, 25°C ve 37°C'deki görünümünü veren, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile çekilen fotoğrafları Şekil 4.7-4.11 ve Çizelge 4.5-4.8'de verilmektedir. Bu çizelge ve şekillerdeki E modül değerleri ile gerilim-gerinim eğrilerindeki ve disk çaplarındaki değişim DMAPMAAm miktarına, pH'a, şişme çözeltisinin sıcaklığına ve bileşimine bağlı olarak incelendi.

**Çizelge 4.5 :** PNIPAAm ve %5.0 - 25.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin DDS ve PBS içerisinde, 25°C ve 37°C'deki sıkıştırma modülleri.

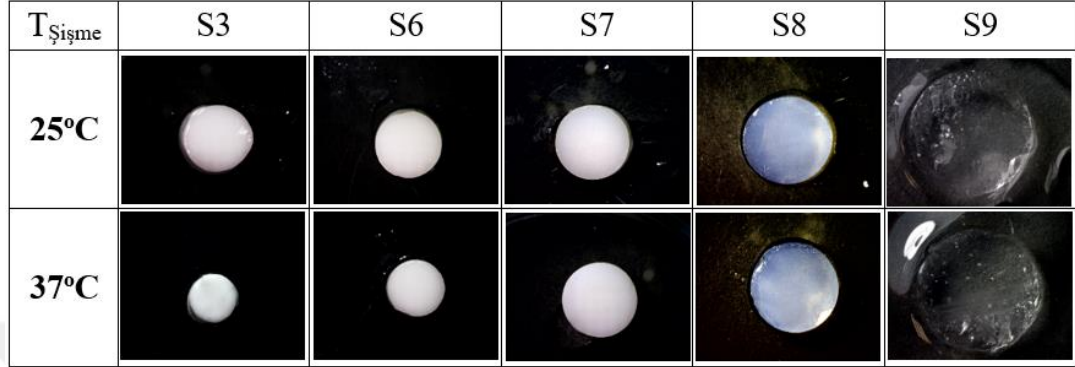
Örnek Kodu	E-mod (kPa)			
	25 °C, DDS	25 °C, PBS	37 °C, DDS	37 °C, PBS
S3	4.7	5.7	34.1	11
S6	23.5	29.5	48.6	63.2
S7	93.7	100.9	56.3	76.4
S8	31.5	69	20.7	24
S9	32.8	18.6	6.3	22.8

S6-S9 no.lu örneklerin DDS ve PBS içerisinde, 25°C'deki sıkıştırma modülleri incelendiğinde, % 5.0 ve % 10.0 mol DMAPMAAm içeren hidrojenlerdeki dimetilaminopropil gruplarının konformasyonlarının tamamen genişlemiş durumda oldukları ve bu nedenle de karşılıklı hidrofobik etkileşimlerin amid gruplarından kaynaklanan hidrofilik etkileşimlere kuvvetle baskın olduğu ve bu durumda sıkıştırma modüllerinde belirgin artmalar ortaya koyduğu gözlemlendi. S8 ve S9 no.lu örnekler durumunda ise hidrofilik etkileşimlerin hidrofobik etkinin önüne geçtiği, E modül değerlerinin düşmesi, hidrojenlerin dış görünüşlerinin opakdan yarı-saydam ve saydam hale geçişi ve çözücü bileşimine bağlı olarak kırılma göstermeleri ile desteklendi.

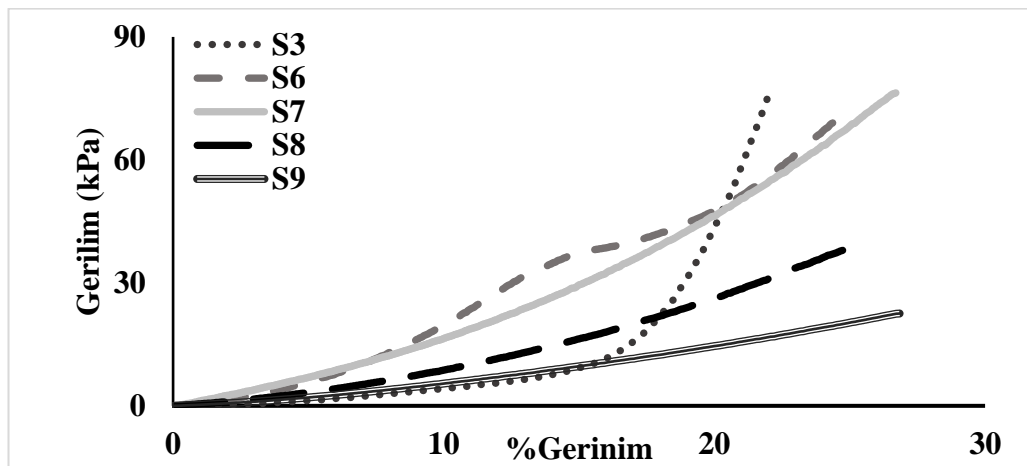
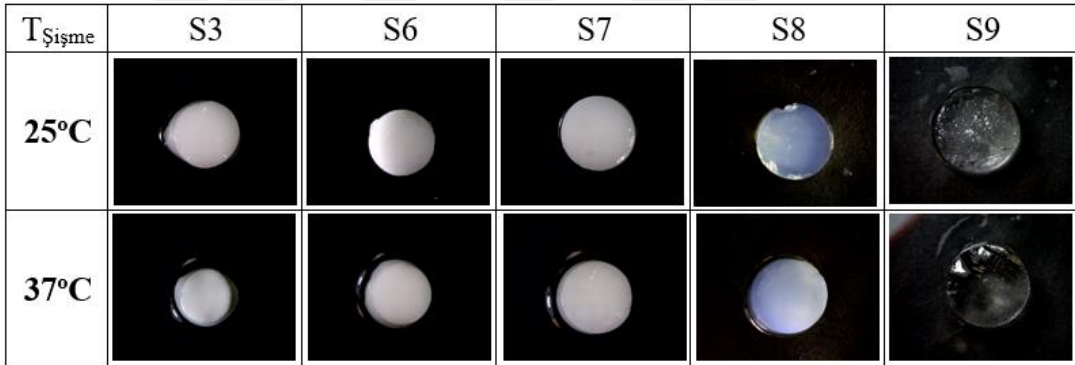
S6-S9 no.lu örneklerin DDS ve PBS içerisinde 37°C'deki sıkıştırma modülleri incelendiğinde; 37°C'deki sıkıştırma modüllerinin 25°C'dekilerden düşük olması yanında esnekliklerinin de artması hidrofobik yan zincirlerin genişlemiş halden yumak

hale geçmesinden kaynaklanabileceği, ayrıca ortamda bulunan tampon çözelti bileşenlerinden kaynaklı iyonların da hidrojellerin hem 25°C hemde 37°C’deki modül değerlerinde artışlara ve kırılğan yapıların oluşmasına neden olabildiği gözlemlendi.

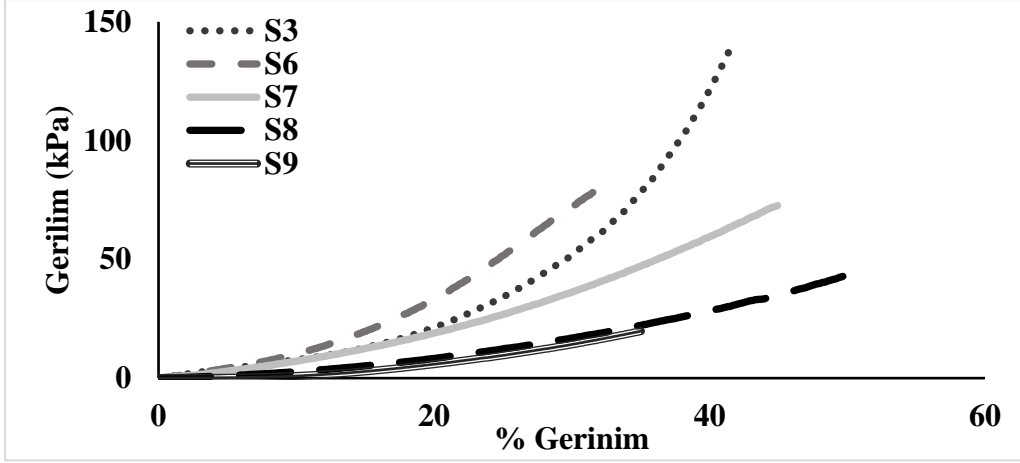
**Çizelge 4.6 :** Çizelge 4.5’deki S3,S6-S9 örneklerinden alınan disklerin 25°C ve 37°C’de DDS içerisindeki, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile alınan fotoğrafları.



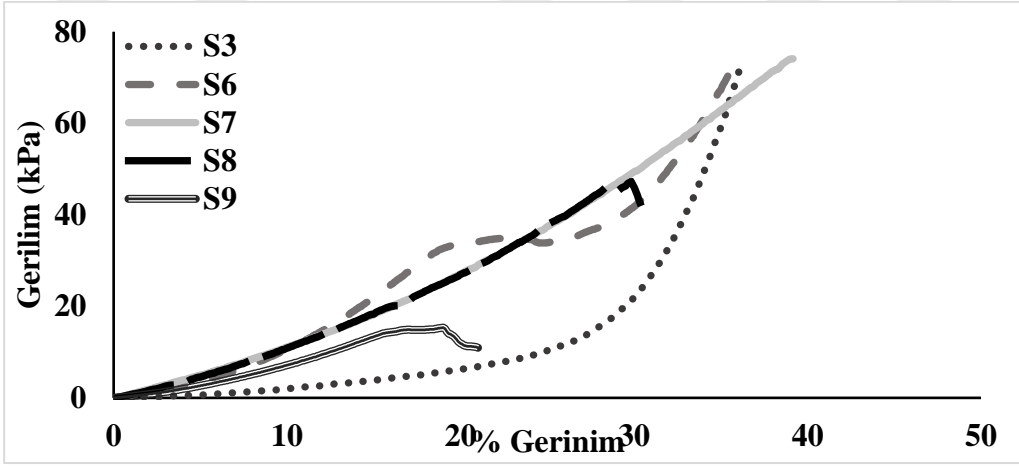
**Çizelge 4.7 :** Çizelge 4.5’deki S3,S6-S9 örneklerinden alınan disklerin 25°C ve 37°C’de PBS içerisindeki, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile alınan fotoğrafları.



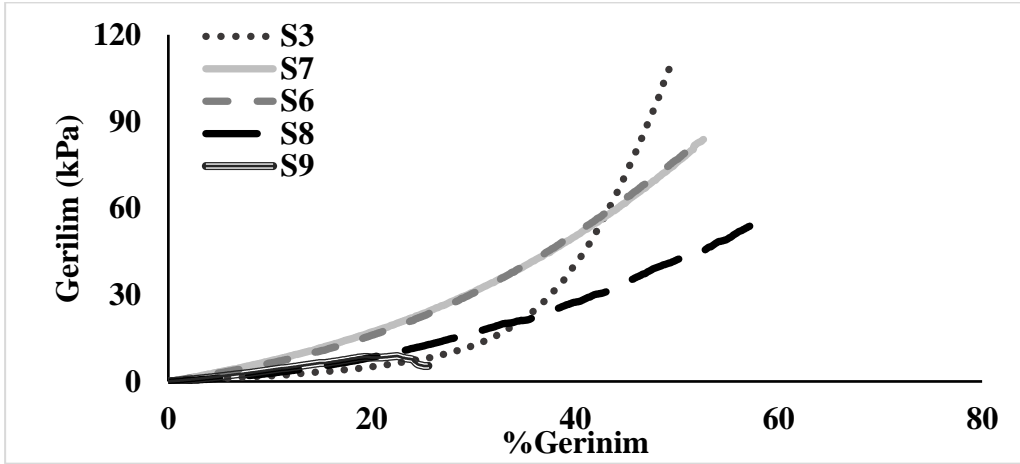
**Şekil 4.7 :** Çizelge 4.5 ve 4.6’da E-modül değerleri ve dış görünümleri verilen S3,S6-S9 no.lu, jelleşme çözeltilerinde % 5.0- 25.0 mol arasında değişen miktarlarda DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin 25°C ‘de DDS içerisindeki gerilim-gerinim eğrileri.



Şekil 4.8 : S3,S6-S9 no.lu, jelleşme çözeltilerinde % 5.0- 25.0 mol arasında değişen miktarlarda DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin DDS içerisindeki 37°C gerilim-gerinim eğrileri.





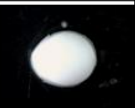
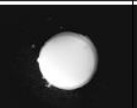
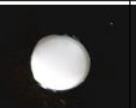



















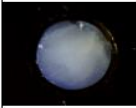
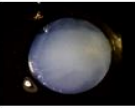
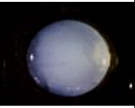
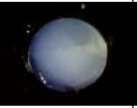
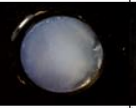

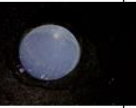
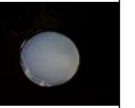
Şekil 4.9 : Çizelge 4.5 ve 4.7’da E-modül değerleri ve dış görünümleri verilen S3,S6-S9 no.lu, % 5.0- 25.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin PBS içerisindeki 25°C gerilim-gerinim eğrileri.

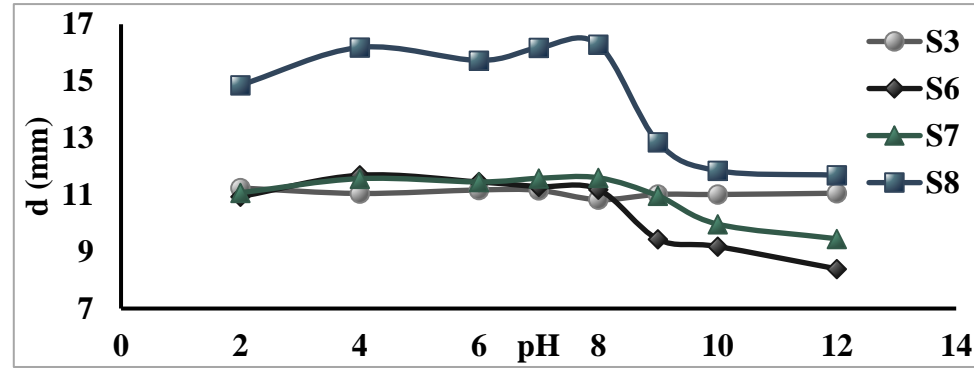


Şekil 4.10 : S3,S6-S9 no.lu, % 5.0- 25.0 mol arasında değişen miktarlarda DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin PBS içerisindeki 37°C gerilim-gerinim eğrileri.

S6-S9 no.lu hidrojellerin mekanik testleri ve Dino-Lite görüntüleme sistemi ile 25°C ve 37°C’de DDS ve PBS içerisindeki değişimlerini gösteren fotoğraflar BIS ile çapraz bağlı, KPS/TEMED redoks çifti varlığında sentezlenen PNIPAAm ve % 5.0 – 15.0 mol arasında değişen DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerine ait disk örneklerinin pH 2-12 arasındaki çap değişimleri ile desteklenmekte olup hidrojellerin hidrofilik/hidrofobik davranışlarını ve pH’a bağlı iyonlaşabilme karakterlerini ifade etmektedir (Çizelge 4.8 ve Şekil 4.11). %5.0 ve %10.0 mol DMAPMAAm içeren kopolimer hidrojellerinde, yinelenen birimin sahip olduğu pH’a bağlı protonlanabilir dimetilamino gruplarının düşük pH bölgelerinde iyonik yapı kazanması ile oluşan elektrostatik itme kuvvetleri her iki hidrojelde de, PNIPAAm hidrojeline kıyasla, bir miktar daha fazla şişme sağlasa da, DMAPMAAm’in yapısındaki dimetilaminopropil gruplarının hidrofobik etkileşimlerinin amid gruplarından kaynaklı hidrofilik etkileşimlere ve katyonik grupların itme kuvvetlerine baskın olduğu varsayıldı. S8 no.lu, % 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin disk örneğinin pH’a bağlı davranışı incelendiğinde ve S3, S6 ve S7 no.lu örnekler ile kıyaslandığında, daha çok iyonlaşabilen dimetilamino gruplarına sahip olmasının elektrostatik itme kuvvetlerini arttırarak ve amid gruplarının hidrofilik karakterini daha fazla ortaya koymasına yol açarak, genişlemiş yapıda konforme oldukları varsayılan, hidrofobik etkiyi yaratan dimetilaminopropil gruplarının aralarındaki mesafelerin açılmasına sebep olabileceği ve bu nedenlerle, S8 no.lu hidrojelin, S6 ve S7 no.lu örneklere kıyasla daha fazla şişmiş olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca DMAPMAAm’in  $pK_a$ ’sının (~ 8) üzerinde P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinde bulunan zayıf katyonik  $-N^+(CH_3)_2H$  gruplarının deprotone olarak nötral hale geçmesiyle, tüm P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin büzüldüğü, hidrofobik etkileşimlerin daha baskın olduğu S6 ve S7 örneklerinin boyutlarının PNIPAAm hidrojelden daha aşağıda olduğu, S8 örneğinde ise dimetilaminopropil grubundan kaynaklı hidrofobik etkileşimlerin baskınlığı artsa da amid gruplarından gelen hidrofilik karaktere bağlı olarak en fazla PNIPAAm hidrojelinin boyutlarına kadar büzüldüğü gözlemlendi.

**Çizelge 4.8 :** Çizelge 4.1’de bileşimleri verilen S3, S6-S8 örneklerinin, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile belirlenen pH’a bağlı çap değişimleri.

	pH 2	pH 4	pH 6	pH 7	pH 8	pH 9	pH 10	pH 12
S3								
S6								
S7								
S8								



**Şekil 4.11 :** Çizelge 4.1’de bileşimleri verilen S3, S6-S8 örneklerinin, pH’a bağlı çap değişimleri.






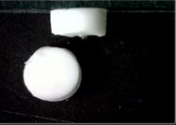
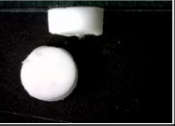








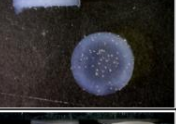






% 5.0 – 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin hassas terazi ve Dino-Lite görüntüleme sistemi kullanılarak 25°C ve DDS içerisindeki, sırasıyla, kütlece ve hacimce dinamik şişme davranışları incelendi. Hidrojellerin kütlece şişme dereceleri aşağıdaki formül yardımıyla, hidrojenlerin t zamanındaki ağırlıkları kullanılarak hesaplandı (Eşitlik 4.1).

$$\% Q_m = \frac{m_t - m_0}{m_0} \times 100 \quad (4.1)$$

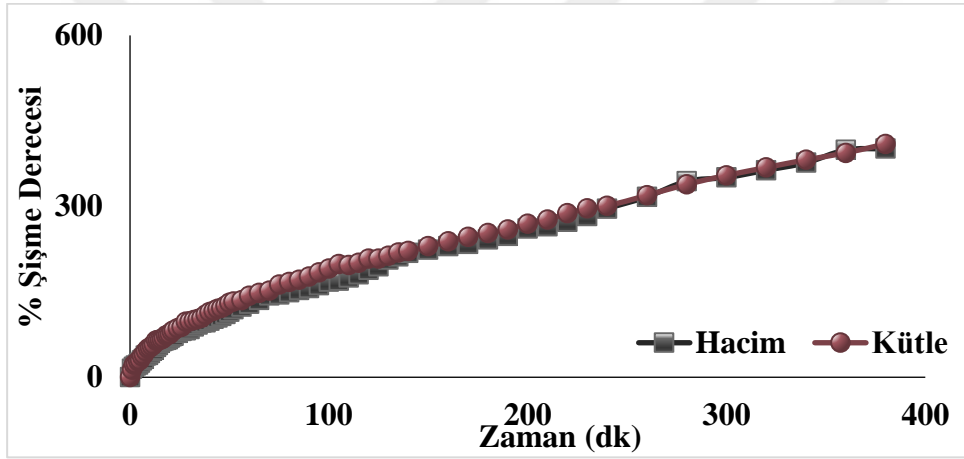
Genelde, hidrojenlerin izotropik olarak şiştikleri ifade edildiğinden dolayı hacimce şişme derecelerinin hesaplanması için yapılan ön denemelerde disk örneklerinin sadece çap değişimleri ölçüldü. Ancak, yapılan hesaplamalar P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerine ait disklerin izotropik olarak şişmediğini gösterdi. Bu sebeple, disklerin dik durmasını sağlayacak bir hazne tasarlanıp, her bir hidrojel örneğinden eş boyutta iki disk kesilerek, çap ve yükseklik değerlerini ayrı ayrı ama aynı anda ölçmek amacıyla diskler, sırasıyla, yatay ve dikey olarak hazneye yerleştirildi (Çizelge 4.9). Çap ve yükseklik değerleri ayrı ayrı ölçülerek yapılan deneyler sonrasında hidrojenlerin hacimce şişme dereceleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (Eşitlik 4.2).

$$\% Q_v = \frac{r^2 h - r_0^2 h}{r_0^2 h} \times 100 \quad (4.2)$$

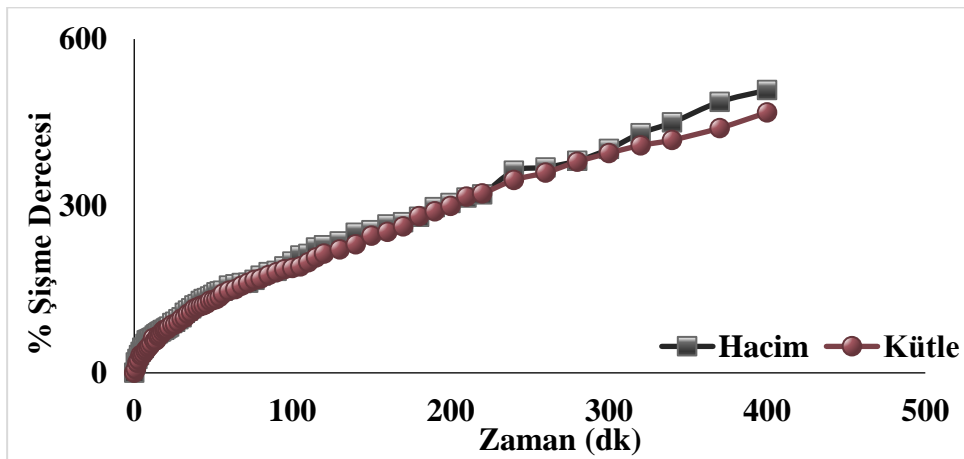
**Çizelge 4.9 :** S3, S6-S11 no.lu örneklerin çap ve yükseklikleri kullanarak hacimce şişme derecelerinin hesaplanması için, 25°C’de PBS içerisindeki, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile belirli zamanlarda alınan fotoğrafları.

	$t_0$	$t_{60}$	$t_{180}$	$t_{360}$	$t_{720}$
S3					
S6-S7					
S8					
S10-S11					

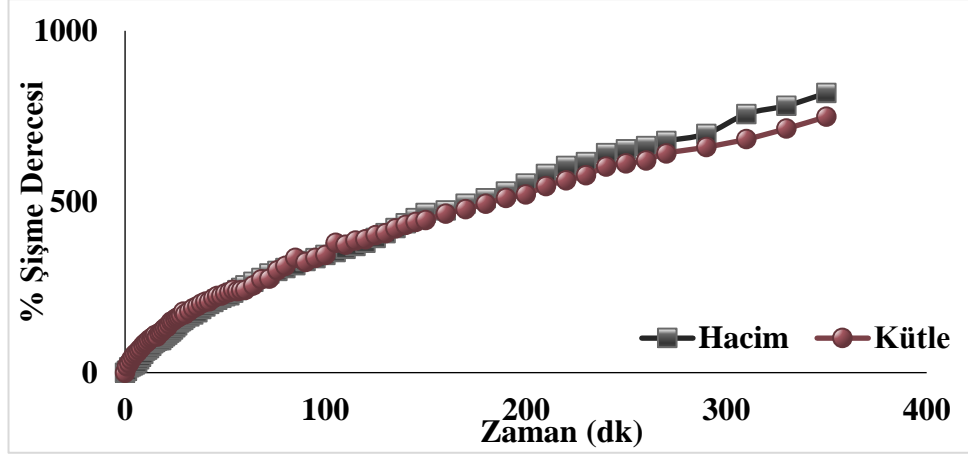
Elde edilen veriler doğrultusunda iki farklı dinamik şişme yöntemi kıyaslandı ve hidrojellerin birim zamanda kütlece ve hacimce şişme değerlerinin birbirlerine çok yakın olduğu gözlemlendi (Şekil 4.12 - 4.14). Geleneksel bir yöntem olan gravimetrik ölçümler sırasında P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) disklerinin şişme ortamından çıkarılması ve kurularak tartılması hem vakit kaybına hem de disklerde deformasyona sebep oldu. Buna karşın, volumetrik ölçümlerde görüntüleme sisteminin çektiği anlık fotoğraflar kullanıldığı için disklere hiçbir şekilde müdahale edilmedi. İki yöntemden elde edilen değerler aynı olduğu ve hacimce şişme deneyleri daha güvenilir koşullarda gerçekleştirildiği için PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve bir sonraki kısımda incelenecek olan P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) disklerinin 25°C’de pH 7.4 PBS içerisindeki dinamik şişme deneyleri bu yöntem kullanılarak gerçekleştirildi.



Şekil 4.12 : S6 no.lu, jelleşme çözeltisinde % 5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin DDS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı şişme derecesinin hacimce ve kütlece şişme yöntemlerine göre değişimi.

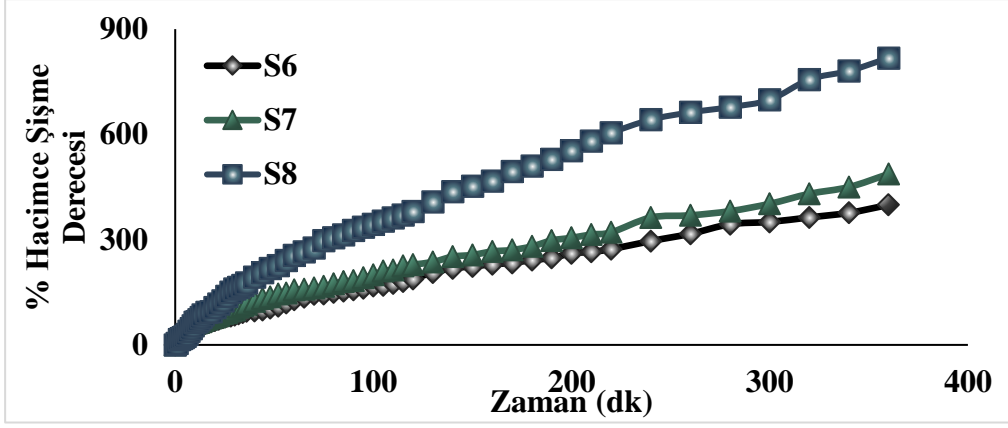


Şekil 4.13 : S7 no.lu, jelleşme çözeltisinde % 10.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin DDS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı şişme derecesinin hacimce ve kütlece şişme yöntemlerine göre değişimi.

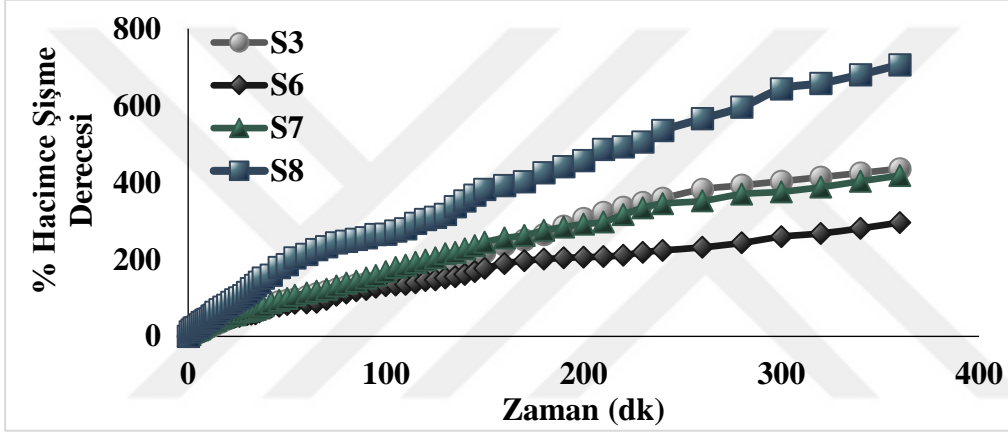


**Şekil 4.14 :** S8 no.lu, jelleşme çözeltisinde % 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin DDS içerisinde 25°C'deki zamana bağlı şişme derecesinin hacimce ve kütlece şişme yöntemlerine göre değişimi.

DDS ve PBS ortamında hacimce şişme deneyleri yapılan P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin içerisindeki DMAPMAAm mol oranının şişme derecesine olan etkisi incelendiğinde, her iki çözücü ortamı içinde (DDS ve PBS) DMAPMAAm'in mol oranı ile doğru orantılı olarak, hidrofilik amid ve DDS, PBS ortamında iyonik halde bulunan dimetilamino,  $-N(CH_3)_2$  gruplarının artmasıyla hacimce şişme derecelerinin arttığı gözlemlendi (Şekil 4.15 ve 4.16). Daha önce P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin mekanik testler ve pH'a bağlı şişme davranışlarında da ifade edilen DMAPMAAm'in dimetilaminopropil gruplarından kaynaklanan hidrofobik etkileşimlerin yapıdaki hidrofilik amid gruplarına baskınlığı hidrojellerin dinamik şişme derecelerinde de gözlenmektedir. PBS içerisinde gerçekleştirilen deneyler ile elde edilen sonuçlarda da S6 ve S7 no.lu, %5.0-10.0 mol DMAPMAAm içeren kopolimer hidrojellerinin pH 7.4'te dimetilamino gruplarının bir kısmının iyonik yapıda bulunarak elektrostatik itmeye bağlı olarak yapıya giren su miktarını arttırabilme olasılığına rağmen hidrofobik karakterinin baskın olması sebebiyle S6 no.lu örneğin zamana bağlı hacimce şişme derecesinin PNIPAAm hidrojelinden daha düşük, S7 no.lu örneğin dinamik şişme derecesinin ise PNIPAAm ile aynı olduğu belirlendi . S8 no.lu, % 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin ise S3, S7 ve S8 örneklerine kıyasla hacimce şişme derecesindeki keskin artışın sebebi, pH'a bağlı davranışlarda açıklandığı gibi hidrofilik ve iyonik gruplarının artışına bağlı olarak hidrofilik karakterin hidrofobik etkileşimlere baskın olması şeklinde yorumlandı.



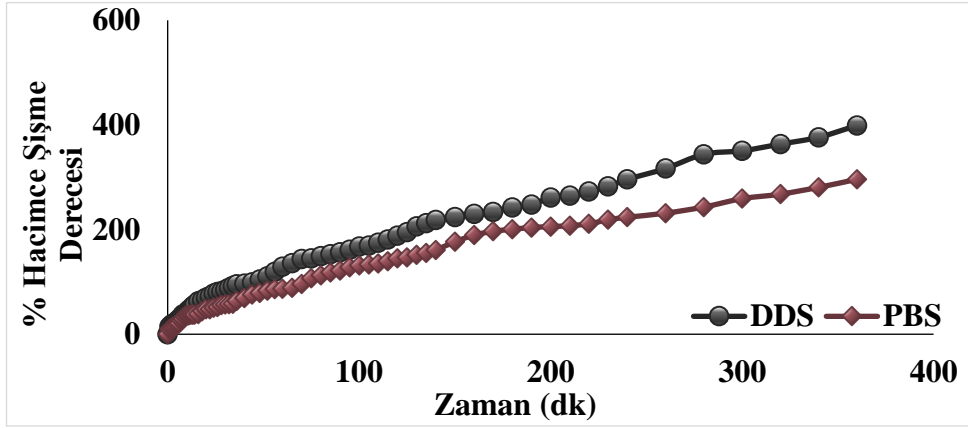
Şekil 4.15 : S6-S8 no.lu, %5.0 - 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjellerinin DDS içerisinde 25°C'deki zamana bağlı hacimce şişme derecelerinin yapıdaki zayıf katyonik grup miktarı ile değişimi.



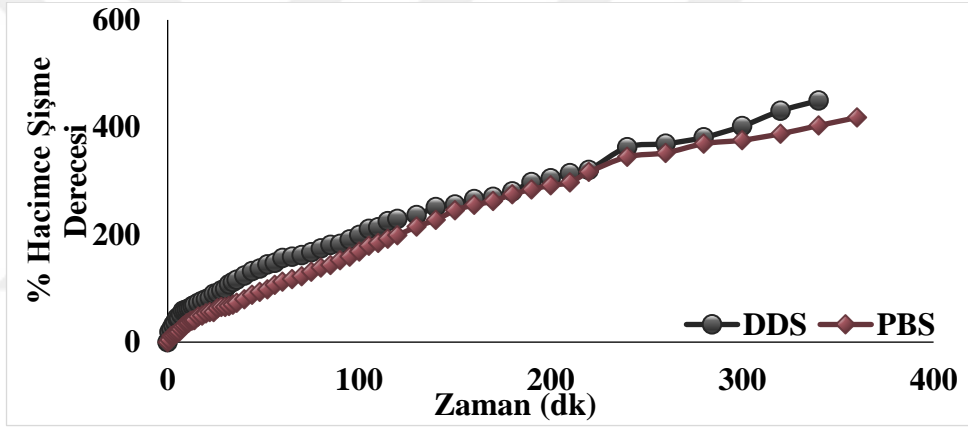
Şekil 4.16 : S3,S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve %5.0 - 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjellerinin PBS içerisinde 25°C'deki zamana bağlı hacimce şişme derecelerinin yapıdaki iyonik grup varlığı/miktarına bağlı değişimi.

%5.0-15.0 arası DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjellerinin DDS ve PBS ortamındaki zamana bağlı dinamik şişme değerleri kıyaslandığında, tüm kopolimer hidrojjellerine ait disk örneklerinin DDS içerisindeki hacimce şişme değerlerinin PBS ortamındakinden yüksek olduğu gözlemlendi ( $\%Q_{v,DDS} > \%Q_{v,PBS}$ ) (Şekil 4.17-4.19). P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjellerinin dimetilamino gruplarının iki çözücü ortamında da kısmen iyonik durumda olabilmesi, içerisinde sodyum ve potasyum tuzları bulunan PBS (pH 7.4) çözeltisi ile hidrojjelin iyonik yük konsantrasyonları ve kimyasal potansiyel farkının DDS'ya (pH ~ 6) oranla azalmasına ve iyonik jellerin daha çabuk dengeye gelerek su tutma kapasitesinin azalmasına yol açar. Ayrıca çözücü ortamındaki fosfat anyonlarının zayıf katyonik dimetilamino grupları ile iyonik etkileşim yaparak, elektrostatik itme kuvvetlerini sağlayan iyonları

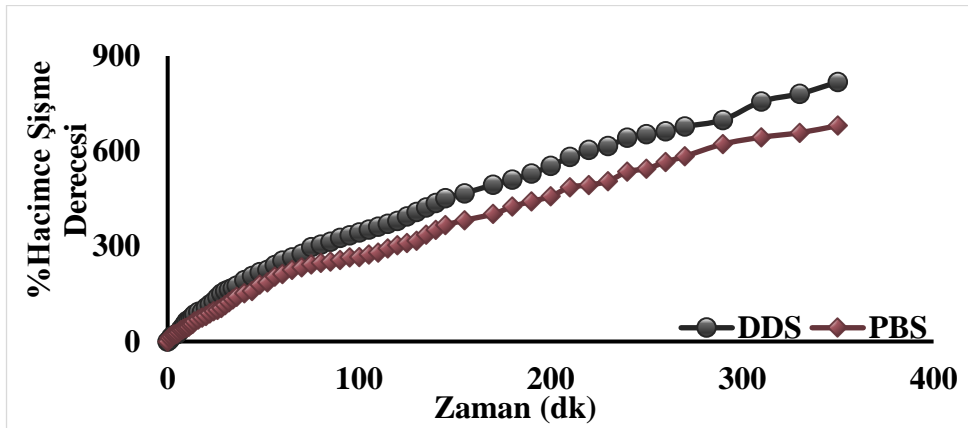
perdelemesi P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjelerin içerisindeki polimer zincirlerinin DDS ortamındaki kadar genişlemesini engelleyebilir.



Şekil 4.17 : Çizelge 4.1’de bileşimi verilen S6 no.lu içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjelinin DDS ve PBS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı hacimce Şişme derecelerinin özucüye gore değişimi.



Şekil 4.18 : Çizelge 4.1’de bileşimi verilen S7 no.lu içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjelinin DDS ve PBS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı hacimce Şişme derecelerinin özucüye gore değişimi.



Şekil 4.19 : Çizelge 4.1’de bileşimi verilen S8 no.lu içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjelinin DDS ve PBS içerisinde 25°C’deki zamana bağlı hacimce Şişme derecelerinin özucüye gore değişimi.

DDS ve PBS içerisinde 25°C'deki şişme deneyleri yapılan hidrojenlerin su tutma prosesini kantitatif açıdan incelemek için,  $0 < M_t/M_\infty < 0.60$  aralığındaki hacimce şişme dereceleri zamana bağlı olarak değerlendirildi. Hidrojenlerin DDS ve PBS içerisindeki difüzyon kinetiklerinin hangi modele daha uygun olduğunu bulmak ve buna bağlı olarak kinetik parametreleri hesaplamak amacıyla Çizelge 3.2'de verilen modellere ait denklemler kullanıldı. Korsmeyer-Peppas denklemindeki  $k$  ve  $n$  parametreleri  $\log M_t/M_\infty - \log t$  grafiğinin, sırasıyla, kayım ve eğimleri, Higuchi denklemindeki  $k$  parametresi ise  $M_t/M_\infty - t^{1/2}$  grafiğinin eğimidir. Çizelge 4.10'da DDS ortamındaki P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenleri için verilen dört modele ait  $R^2$  değerleri kıyaslandığında, S6,S7 no.lu %5 ve % 10 DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin Korsmeyer-Peppas modeline, S8 no.lu örneğin ise birinci mertebe modeline uyduğu görülmektedir. Korsmeyer-Peppas modelinde ifade edilen  $n$  difüzyon üsteli çözücü içerisinde dengeye ulaşmış polimerik malzemelerin Fick yasasına uyan davranışa sahip olup olmadığı hakkında bilgi vermektedir. P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin 25°C'de DDS içerisindeki çözücü difüzyon prosesleri için  $n$  üstelleri (Çizelge 4.11), 0.45 -0.89 aralığındadır ve hem difüzyon hemde relaksasyon kontrollü bir davranış göstermektedir. DDS içerisinde şişme deneyleri gerçekleştirilen hidrojenlerin Fick yasasına uymayan davranış göstermelerinin sebebi, DDS içerisinde iyonik  $-N^+(CH_3)_2$  H gruplarının jelin iyonik konsantrasyonunu arttırması ve bu katyonik grupların elektrostatik kuvvetler ile birbirlerini itmesinin, sırasıyla, jelin osmotik basıncını arttırarak su difüzyonun ve polimer zincirlerinin relaksasyonuna etkisi ile açıklanabilir.

P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojeninin içindeki DMAPMAAm oranı arttıkça, DDS ve PBS içerisinde iyonlaşmış dimetil amino grupların miktarı ve buna bağlı olarak sistemin osmotik basıncı artar. Bu durumun, hidrojenin çözücü ortamına bulunduğu, kısa bir süre içerisinde şişmesine sebep olurken, katyonik dimetilamino gruplarının birbirini itmesi sebebiyle ağ yapısı rahatlıkla genişlediği ve zaman içerisinde zincirlerin relaksasyonu yavaşladığı, polimer zincirlerinin genişleme süresinin uzaması ile yapı daha relaksasyon kontrollü hale geldiği tartışıldı. Ayrıca hidrojenlerdeki DMAPMAAm oranı azaldıkça dimetilamino propil gruplarından gelen hidrofobik etkileşimler baskın hale gelmesi, kuru halde çözücü içerisinde yerleştirilen disk örneklerinin aniden şişmelerini engelleyebileceği ve dinamik şişme prosesinin

tamamında difüzyon hızının artması sağlayabileceğinden S6 ve S7 no.lu örneklerin, S8 no.lu örneğe kıyasla daha difüzyon kontrollü olduğu belirlendi. Dinamik şişme deneyleri PBS ortamında yapılan S3, S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve %5.0 -15.0 oranında DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjellerinin DDS ortamındakine benzer bir şekilde Korsmeyer-Peppas modeline uyması ve n difüzyon üstellerini 0.45-0.89 arasında olmasıyla beraber S6 ve S7 no.lu örneklerin, difüzyon üstellerinin (0.6145 ve 0.7467) DDS ortamına kıyasla arttığı gözlemlendi (Çizelge 4.12 ve 4.13). PBS çözeltisinin içerisinde bulunan fosfat anyoları, DMAPMAAm'a ait  $N^+(CH_3)_2$  grupları ile iyonik etkileşimlerde bulunarak bu grupları kafes gibi sarar ve jelin şişme derecesi, şişme hızı azalır. S3 no.lu PNIPAAm hidrojjelinin difüzyon üsteli (0.8608) Durum II (relaksasyon kontrollü) ile ifade edilen değere oldukça yakın olması, içerisinde sadece hidrofilik amid grupları sayesinde suyun ile hidrojen bağı kurması ve difüzyon hızının artması ile beraber gerilen polimer zincirlerinin genişleme hızının yavaşlaması sayesinde daha relaksasyon kontrollü hale gelmesine sebep olabilir.

**Çizelge 4.10 :** S6-S8 no.lu, %5.0 - 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjellerinin DDS içerisinde 25°C'deki difüzyon kinetiklerini hesaplamak amacıyla kullanılan dört farklı kinetik modele ait grafiklerin R<sup>2</sup> değerleri.

Bileşim	Korsmeyer-Peppas		Higuchi	Sıfıncı Mertebe	Birinci Mertebe
	n	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>
S6	0.5963	0.995	0.989	0.973	0.993
S7	0.6742	0.991	0.985	0.977	0.992
S8	0.7825	0.991	0.988	0.975	0.994

**Çizelge 4.11 :** Çizelge 4.9'da verilen S6-S8 no.lu, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjellerinin DDS içerisinde 25°C'deki difüzyon üstelleri (n), Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modellerine ait hız sabitleri (k) ve difüzyon katsayıları (D).

Bileşim	Power Law			Higuchi	
	n	k (sn <sup>-1</sup> )	D (cm <sup>2</sup> /sn)	k <sub>H</sub> (sn <sup>-1</sup> )	D (cm <sup>2</sup> /sn)
S6	0.5963	1.32 x 10 <sup>-3</sup>	3.35 x 10 <sup>-7</sup>	3.7 x 10 <sup>-3</sup>	1.98 x 10 <sup>-7</sup>
S7	0.6742	6.02 x 10 <sup>-4</sup>	5.51 x 10 <sup>-7</sup>	3.4 x 10 <sup>-3</sup>	1.88 x 10 <sup>-7</sup>
S8	0.7825	2.52 x 10 <sup>-4</sup>	9.48 x 10 <sup>-7</sup>	3.8 x 10 <sup>-3</sup>	2.30 x 10 <sup>-7</sup>

**Çizelge 4.12 :** Şekil 4.18'deki, S3,S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin PBS içerisinde 25°C'deki difüzyon kinetiklerini hesaplamak amacıyla kullanılan dört farklı kinetik modele ait grafiklerin R<sup>2</sup> değerleri.

Bileşim	Korsmeyer-Peppas		Higuchi	Sıfıncı Mertebe	Birinci Mertebe
	n	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>
S3	0.8608	0.994	0.950	0.993	0.981
S6	0.6145	0.994	0.990	0.966	0.990
S7	0.7467	0.996	0.985	0.977	0.997
S8	0.7446	0.995	0.981	0.982	0.995

**Çizelge 4.13 :** Şekil 4.18'deki, S3,S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojenlerinin PBS içerisinde 25°C'deki difüzyon üstelleri (n), Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modellerine ait hız sabitleri (k) ve difüzyon katsayıları (D).

Bileşim	Power Law			Higuchi	
	n	k (sn <sup>-1</sup> )	D (cm <sup>2</sup> /sn)	k <sub>H</sub> (sn <sup>-1</sup> )	D (cm <sup>2</sup> /sn)
S3	0.8608	1.27 x 10 <sup>-4</sup>	1.33 x 10 <sup>-6</sup>	4.2 x 10 <sup>-3</sup>	2.48 x 10 <sup>-7</sup>
S6	0.6145	1.12 x 10 <sup>-3</sup>	3.41 x 10 <sup>-7</sup>	3.7 x 10 <sup>-3</sup>	1.78 x 10 <sup>-7</sup>
S7	0.7467	3.64 x 10 <sup>-4</sup>	8.86 x 10 <sup>-7</sup>	4.2 x 10 <sup>-3</sup>	2.53 x 10 <sup>-7</sup>
S8	0.7446	1.96 x 10 <sup>-4</sup>	4.12 x 10 <sup>-7</sup>	2.5 x 10 <sup>-3</sup>	9.86 x 10 <sup>-8</sup>

#### 4.3 P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) Hidrojellerinin pH 2-12

**Arasındaki pH'a Bağlı Çap Değişimleri, T=25°C ve 37°C'deki Mekanik Davranışları, 25°C PBS'deki Difüzyon Kinetikleri**

BIS ile çapraz bağlanan ve APS/Sodyum disülfid (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) redoks çifti varlığında sentezlenen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojenlerinin şişme derecesi pH 1-4 arasında artarak maksimum değere ulaşırken nötral pH bölgesine geçtikçe azaldığı ve pH 10 civarlarından tekrardan arttığı rapor edilmiştir [106]. Zayıf asidik (-COOH) ve bazik (-NH<sub>2</sub>) gruplarına sahip amfoterik hidrojellere benzer şekilde, düşük pH bölgesinde katyonik grupların iyonlaşması ile (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) şişerken, pH 4-7 civarlarında



COO<sup>-</sup> ve NH<sub>3</sub><sup>+</sup> iyonları arasındaki etkileşimlerle büzülür ve pH 7'nin üzerinde asidik gruplar iyonik halde kalırken (COO<sup>-</sup>) amin gruplarının deprotona olmasıyla tekrardan şişme dereceleri artar [26,107].

Çalışmalarımızın üçüncü kısmında, S6 no.lu P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin sentez koşullarında ve toplam iyonik monomer konsatrasyonu %5.0 olacak şekilde sabit tutularak, %1 ve %2.5 mol oranında AMPS varlığında sentezlenen terpolimer hidrojellerinin DDS ve PBS içerisinde, 25°C ve 37°C'deki sıkıştırma modülleri ile pH 2-12 aralığındaki çap değişimleri, DDS ve PBS içerisinde, 25°C ve 37°C'deki görünümünü veren, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile çekilen fotoğrafları Şekil 4.20-4.23 ve Çizelge 4.14-4.16'de verilmektedir. Bu çizelge ve şekillerdeki E modül değerleri ile gerilim-gerinim eğrilerindeki ve disk çaplarındaki değişim DMAPMAAm:AMPS mol oranına, pH'a, şişme çözeltisinin sıcaklığına ve bileşimine bağlı olarak incelendi.

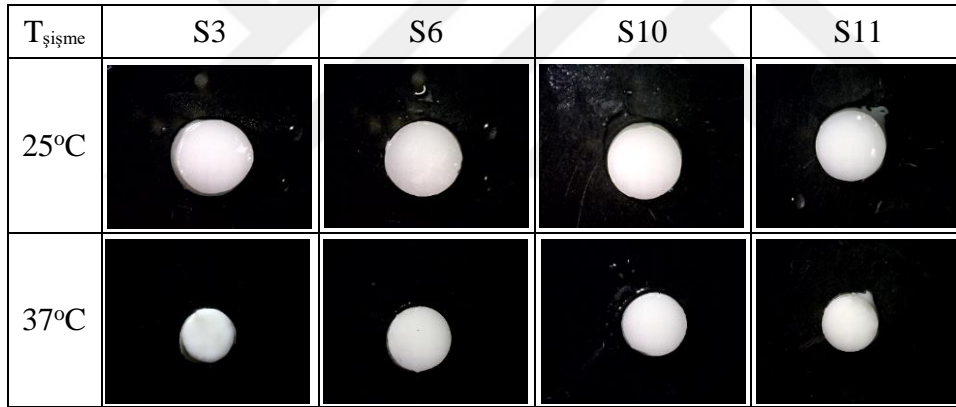
S10 ve S11 no.lu örneklerin DDS ve PBS içerisinde, 25°C'deki sıkıştırma modülleri incelendiğinde, DMAPMAAm:AMPS oranı 4:1 olan terpolimer hidrojelinin, DMAPMAAm'in dimetilamino propil grupların karşılıklı hidrofobik etkileşimler ve kısmen iyonlaşmış dimetilamino grupları ile AMPS'in kuvvetli anyonik sülfonik asit gruplarının arasındaki iyonik etkileşimlerin, amid gruplarından kaynaklanan hidrofilik etkileşimlere baskın olduğu ve sıkıştırma modülünün ve dayanıklılığının S6 no.lu örneğine benzediği gözlemlendi. S11 no.lu %2.5 mol oranında AMPS içeren terpolimer hidrojelini ise, yapıdaki DMAPMAAm oranına bağlı olarak hidrofobik etkileşimlerin azalır ve -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>H ile -SO<sub>3</sub><sup>-</sup> grupları arasında oluşan fiziksel çapraz bağlanma artar. DDS içerisinde oldukça esnek bir yapıya ve PNIPAAm hidrojeline benzer sıkıştırma modülüne sahip olan S11 no.lu örneğinin PBS ortamında, su tutma kapasitesi düşerken, sıkıştırma modülü artış gözlemlendi.

S10 ve S11 no.lu örneklerin DDS ve PBS içerisinde 37°C'deki sıkıştırma modülleri incelendiğinde; S11 no.lu terpolimer hidrojelinin, PNIPAAm'a benzer sertlikte olduğu ve bu durumun NIPAAm'in hidrofobik izopropil gruplarının 37°C'de diğer etkileşimlere baskın olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Ayrıca, S10 no.lu örneğin DDS ortamında sıkıştırma modülündeki keskin düşüş, daha öncede vurgulandığı gibi S6 no.lu örneğe benzer şekilde hidrofobik yan zincirlerin konformasyon değiştirerek yumak hale geçmesinden kaynaklanabilir.

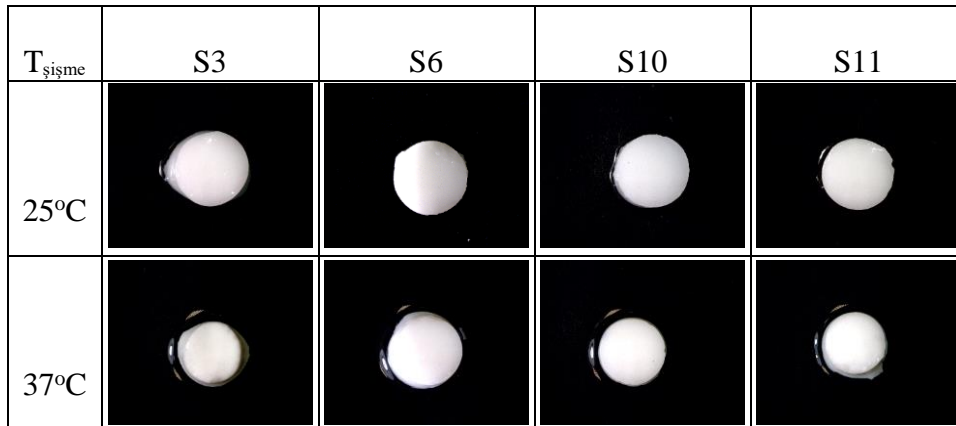
**Çizelge 4.14 :** PNIPAAm, %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve içerisindeki DMAPMAAm:AMPS oranı sırasıyla, 4:1 ve 2.5:2.5 olarak değişen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin DDS ve PBS içerisinde, 25°C ve 37°C’deki sıkıştırma modülleri.

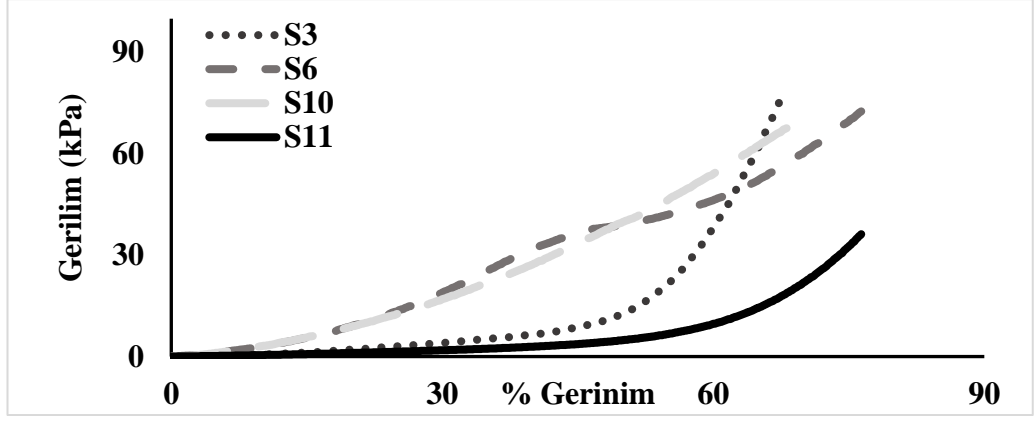
E-mod (kPa)				
Örnek Kodu	25 °C, DDS	25 °C, PBS	37 °C, DDS	37 °C, PBS
S3	4.7	5.7	34.1	11
S6	23.5	29.5	48.6	63.2
S10	30.7	58.3	5.4	47
S11	5.8	26.8	22.6	21.8

**Çizelge 4.15 :** Çizelge 4.17’deki S3,S6, S10 ve S11 örneklerinden alınan disklerin 25°C ve 37°C’de DDS içerisindeki, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile alınan fotoğrafları.

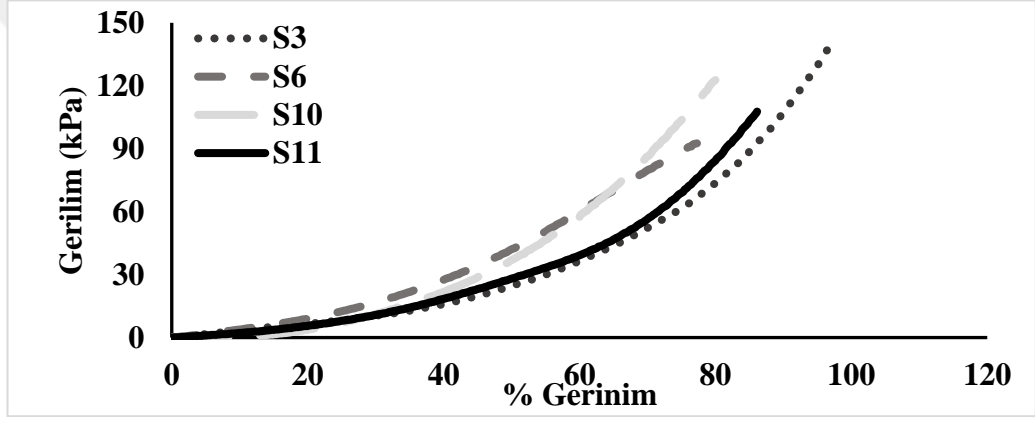


**Çizelge 4.16 :** Çizelge 4.17’deki S3,S6, S10 ve S11 örneklerinden alınan disklerin 25°C ve 37°C’de DDS içerisindeki, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile alınan fotoğrafları.

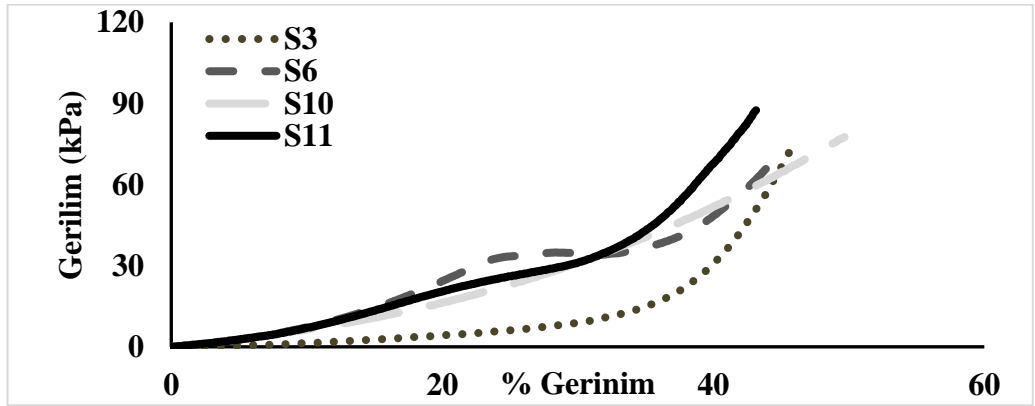




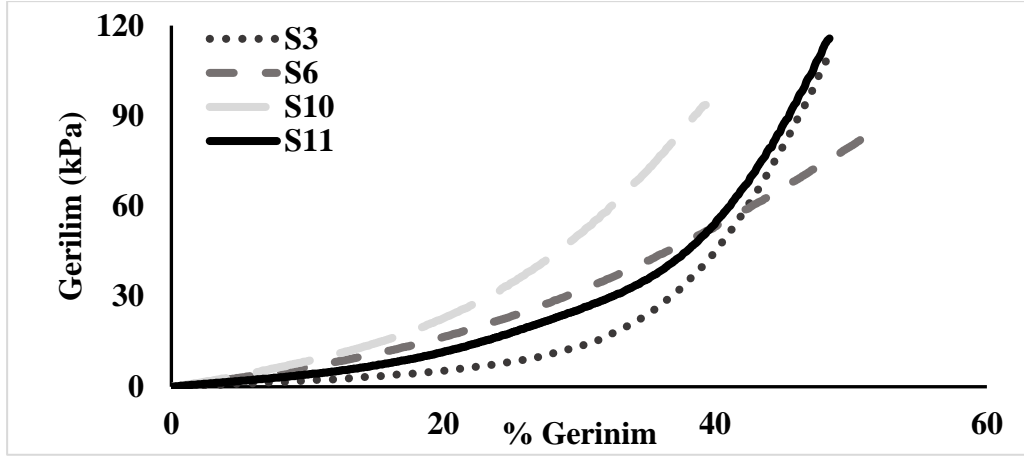
Şekil 4.20 : Çizelge 4.14 ve 4.15’de E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S3,S6,S10 ve S11 no.lu, PNIPAAm, %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve içerisindeki DMAPMAAm:AMPS oranı sırasıyla, 4:1 ve 2.5:2.5 olarak değişen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojjellerinin DDS içerisindeki 25°C gerilim-gerinim eğrileri.



Şekil 4.21 : Çizelge 4.14 ve 4.15’de E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S3,S6,S10 ve S11 no.lu, PNIPAAm, %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve içerisindeki DMAPMAAm:AMPS oranı sırasıyla, 4:1 ve 2.5:2.5 olarak değişen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojjellerinin DDS içerisindeki 37°C gerilim-gerinim eğrileri.



Şekil 4.22 : Çizelge 4.14 ve 4.16’da E-modül değerleri ve dış görünüşleri verilen S3,S6,S10 ve S11 no.lu hidrojel örneklerinin, PBS içerisindeki 25°C gerilim-gerinim eğrileri.





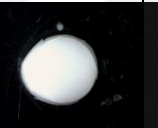
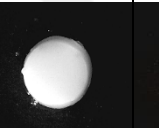
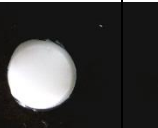
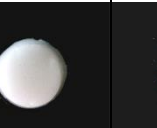
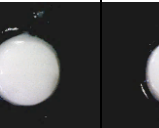
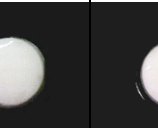


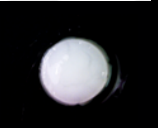






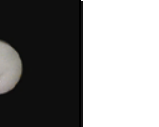



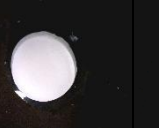
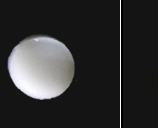


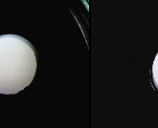
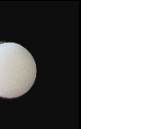



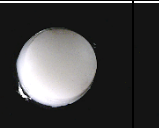
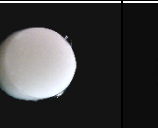

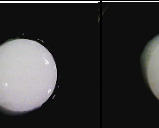
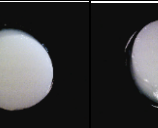

**Şekil 4.23** : S3,S6,S10 ve S11 no.lu, PNIPAAm, %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve içerisindeki DMAPMAAm:AMPS oranı sırasıyla, 4:1 ve 2.5:2.5 olarak değişen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojenlerinin PBS içerisindeki 37°C gerilim-gerinim eğrileri.

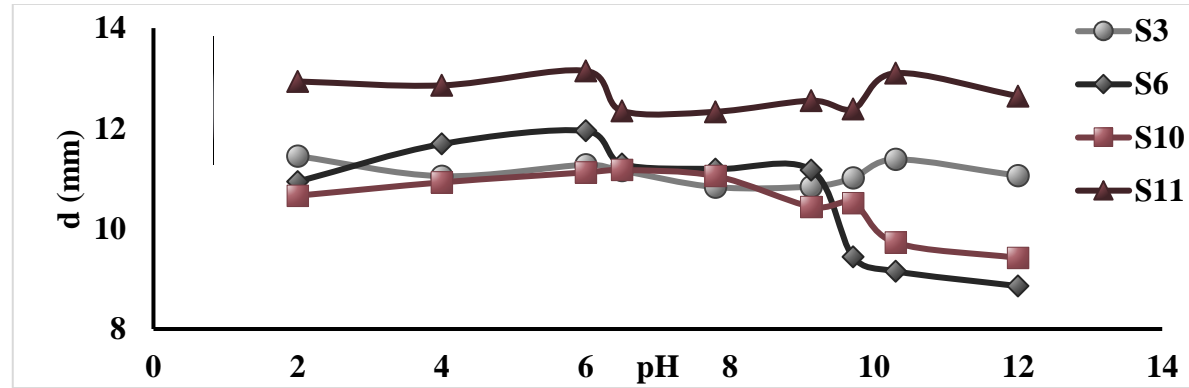
PNIPAAm, % 5.0 mol oranında DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve DMAPMAAm:AMPS oranı 4:1, 2.5:2.5 olan P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojenlerinin pH'a bağlı çap değişimleri mekanik davranışları destekler niteliktedir (Çizelge 4.17 ve Şekil 4.24). S10 no.lu 4:1 mol oranında DMAPMAAm/AMPS içeren terpolimer hidrojeline ait disk örneğinin iyonik sülfonik asit grupları ile kısmen iyonlaşmış dimetilamino grupları arasındaki fiziksel çapraz bağlar ve dimetilaminopropil gruplarının hidrofobik etkileşimleri sebebiyle düşük ve nötral pH bölgelerinde, pH'a bağlı bir davranış göstermediği ve nötral PNIPAAm hidrojeline ait disk örneği ile aynı boyutlarda olduğu gözlemlendi. DMAPMAAm'in  $pK_a$ 'sının üzerinde ( $pH > 8 - 9$ ) ise dimetilamino gruplarının deproton olmasıyla yapıdaki hidrofobik etkileşimler daha baskın hale geldiği ve S10 no.lu disk örneği büzüldüğü, fakat anyonik halde bulunan AMPS sebebiyle boyutlarının daha önce benzer etkileşimlerle büzülen S6 no.lu %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelini kadar azalmadığı gözlemlendi. S11 no.lu 2.5:2.5 mol oranında DMAPMAAm/AMPS içeren terpolimer hidrojelinin pH'a bağlı davranışı ise zayıf asidik ve zayıf bazik gruplar taşıyan amfoterik hidrojenlere benzer olmakla beraber bu davranışın sebebi oldukça farklıdır. Hidrojel içerisindeki DMAPMAAm oranının azalmasına bağlı olarak hidrofobik dimetilamino propil grupları arasındaki karşılıklı etkileşimler etkisi kaybedip, dimetilamino gruplarının düşük pH bölgesinde katyonik durumda bulunması hidrojelini şişmesini sağlar. pH 6-9 arasında iyonlaşmış  $-N^+(CH_3)_2H$  gruplarının miktarındaki azalma ve anyonik sülfonik asit grupları ile aralarındaki iyonik

etkileşimler daha baskın hale gelmesi ile hidrojel büzülür. pH 9'un üzerinde DMAPMAAm'in içerisindeki  $-N(CH_3)_2$  gruplarının nötral halde bulunması sebebiyle sülfonik asit grupların elektrostatik itme kuvvetleri hidrojin şişmesine sebep olur. Ayrıca, S11 no.lu terpolimer hidrojinin içerisindeki DMAPMAAm oranının diğer hidrojelere kıyasla daha az, kuvvetli asidik AMPS oranının daha fazla olması, hidrojeldeki hidrofobik etkileşimleri azalttığından, bu hidrojele ait diskin büzölmüş halde bile çapının PNIPAAm, %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve 4:1 mol oranında DMAPMAAm/AMPS içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerine ait disklerden daha büyüktür.



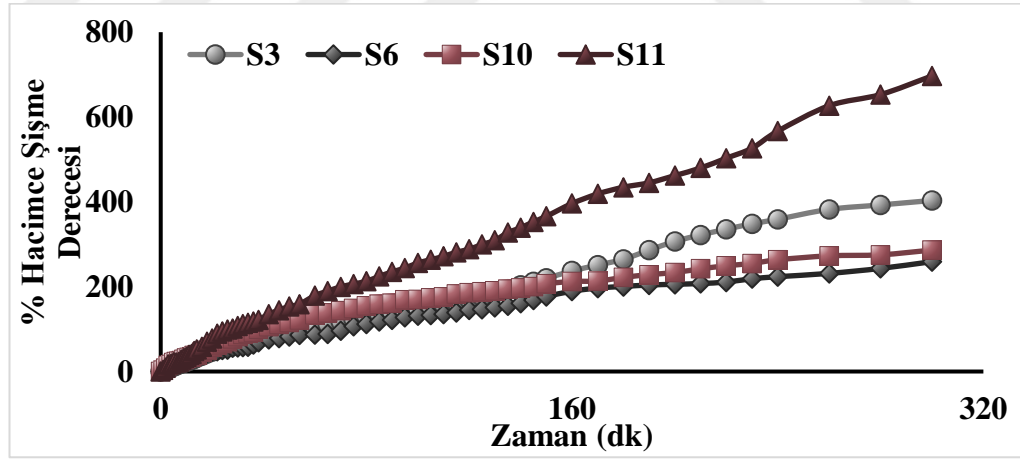
**Çizelge 4.17 :** Çizelge 4.1’de bileşimleri verilen S3, S6, S10 ve S11 örneklerinin, Dino-Lite görüntüleme sistemi ile belirlenen pH’a bağlı çap değişimleri.

	pH 2	pH 4	pH 6	pH 7	pH 8	pH 9	pH 10	pH 10.3	pH 12
S3									
S6									
S10									
S11									



**Şekil 4.24 :** Çizelge 4.1’de bileşimleri verilen S3, S6, S10 ve S11 örneklerinin, pH’a bağlı çap değişimleri.

PBS ortamındaki hacimce şişme deneyleri yapılan P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojjellerinin şişme davranışı incelenerek toplam komonomer konsantrasyonları aynı olan, S6 no.lu %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve nötral PNIPAAm hidrojjelinin dinamik şişme dereceleri ile kıyaslandı (Şekil 4.26). P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojjellerinin dinamik şişme derecelerindeki değişim, pH'a bağlı davranışları ile aynı olmakla beraber, S10 no.lu, DMAPMAAm/AMPS mol oranı 4:1 olan terpolimer hidrojjelinin, daha öncede belirtilen şekilde, DMAPMAAm'in dimetilaminopropil gruplarından kaynaklı hidrofobik etkileşimlerden dolayı S3 no.lu PNIPAAm hidrojjeli kadar şişemediği, yapısındaki iyonik sülfonik asit gruplarından dolayı zamana bağlı şişme derecelerinin S6 no.lu P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojjeli ile benzer eğilim gösterdiği gözlemlendi. S11 no.lu 2.5:2.5 DMAPMAAm/AMPS mol oranına sahip P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojjelin şişme derecesinin, S3, S6 ve S10 no.lu örneklerden yüksek olması, pH'a bağlı davranışların incelenmesi sırasında da ifade edildiği gibi, artan sülfonik asit ve dimetilaminopropil gruplarından dolayı hidrojjeldeki elektrotatik itme kuvvetleri ve hidrofilik karakterinin hidrofobik etkileşimlerden baskın olmasıdır.



**Şekil 4.25 :** S3,S6,S10 ve S11 no.lu, PNIPAAm, %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve içerisindeki DMAPMAAm:AMPS oranı sırasıyla, 4:1 ve 2.5:2.5 olarak değişen P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojjellerinin PBS içerisinde 25°C'deki zamana bağlı hacimce şişme derecelerinin yapıdaki iyonik grupların türüne ve miktarına bağlı değişimi.

P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojjellerinin PBS içerisinde 25°C'deki şişme kinetiğini incelemek amacıyla, çalışmanın 2. Kısımında da bahsedildiği gibi  $0 < Mt/M\infty < 0.60$  aralığındaki olacak şekilde zamana bağlı hacimce şişme dereceleri ve dört temel kinetik modele ait denklemler kullanılarak çizilen grafikler doğrultusunda

elde edilen  $R^2$  değerleri kıyaslandığında, terpolimer hidrojenlerinin çözücü difüzyon kinetiklerinin, homo ve kopolimer hidrojenlerine benzer şekilde Korsmeyer-Peppas modeline uyduğu belirlendi (Çizelge 4.18). Korsmeyer-Peppas modele ait grafiğin eğiminden bulunan  $n$  difüzyon üstelleri S10 ve S11 no.lu P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-AMPS)hidrojelleri için, sırasıyla, 0.7089 ve 0.8463 olup, hem difüzyon hemde relaksasyon kontrollüdür (Çizelge 4.19). Terpolimer hidrojenlerinin içerisindeki, AMPS'nin kuvvetli anyonik sülfonik asit grupları ile DMAPMAAm'in zayıf katyonik dimetilamino grupları arasındaki fiziksel çapraz bağlar dolayısıyla hidrojenlerinin polimer zincirlerinin genişleme prosesi S6 no.lu %5.0 mol DMAPMAAm içeren kopolimerik hidrojenlerinden daha kontrollüdür.

**Çizelge 4.18 :** Şekil 4.25'de verilen S3,S6,S10 ve S11 no.lu örneklerin PBS içerisinde  $25^{\circ}\text{C}$ 'deki difüzyon kinetiklerini hesaplamak amacıyla kullanılan dört farklı kinetik modele ait grafiklerin  $R^2$  değerleri.

Bileşim	Korsmeyer-Peppas		Higuchi	Sıfıncı Mertebe	Birinci Mertebe
	$n$	$R^2$	$R^2$	$R^2$	$R^2$
S3	0.8608	0.994	0.950	0.993	0.981
S6	0.6145	0.994	0.990	0.966	0.990
S10	0.7089	0.994	0.978	0.918	0.964
S11	0.8463	0.993	0.977	0.992	0.993

**Çizelge 4.19 :** Şekil 4.25'de verilen S3,S6,S10 ve S11 no.lu PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojenlerinin PBS içerisinde  $25^{\circ}\text{C}$ 'deki difüzyon üstelleri ( $n$ ), Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modellerine ait hız sabitleri ( $k$ ) ve difüzyon katsayıları ( $D$ ).

Bileşim	Power Law			Higuchi	
	$n$	$k$ ( $\text{sn}^{-1}$ )	$D$ ( $\text{cm}^2/\text{sn}$ )	$k_H$ ( $\text{dk}^{-1}$ )	$D$ ( $\text{cm}^2/\text{sn}$ )
S3	0.8608	$1.27 \times 10^{-4}$	$1.33 \times 10^{-6}$	$4.2 \times 10^{-3}$	$2.48 \times 10^{-7}$
S6	0.6145	$1.12 \times 10^{-3}$	$3.41 \times 10^{-7}$	$3.7 \times 10^{-3}$	$1.78 \times 10^{-7}$
S10	0.7089	$6.55 \times 10^{-4}$	$9.58 \times 10^{-7}$	$4.5 \times 10^{-3}$	$2.66 \times 10^{-7}$
S11	0.8463	$2.26 \times 10^{-4}$	$2.10 \times 10^{-6}$	$5.3 \times 10^{-3}$	$3.85 \times 10^{-7}$



#### 4.4 PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) Hidrojellerinin 37°C’de pH 7.4 PBS İçerisindeki DFNa Salım Kinetikleri

Katyonik guar zımkı (CGG) ile anyonik akrilik asidin (AAc) UV tekniği kullanılarak sentezlenen polielektrolit hidrojellerinin ketoprofen salımı incelenerek, yapıdaki CGG/AAc oranı arttıkça, yapıdaki  $-N^+(CH_3)_3$  ve  $-COO^-$  iyonları arasındaki fiziksel çapraz bağlanmaların arttığı ve buna bağlı olarak ilacın salımının geciktiği, n difüzyon üstellerinin ise difüzyon kontrollüden relaksasyon kontrollü hale geçtiği rapor edildi [108]. Genel olarak, ilaç difüzyonu hakkında verilen bilgilerde, hidrojellerin çözücü difüzyonlarının relaksasyon süresi/difüzyon süresi oranına, ilaç difüzyonunun ise hidrojele nüfus eden çözücü hızı/ ilaç salım hızı (difüzyon katsayısı) oranına bağlı olduğu ifade edilir. Çözücü difüzyonunun birden büyük veya küçük olduğu, ilaç difüzyonunun ise birden büyük olduğu durumlarda ilaç salım kinetiğinin Fick yasasına uyan bir davranış gösterirken ikisinde bire yakın olduğu ve/veya ilaç difüzyonunun birden küçük olduğu Fick yasasına uymayan bir davranış göstermektedir [109].

Çalışmanın bu aşamasında daha önceden seçilen BIS ile çapraz bağlı, KPS/TEMED redoks çifti varlığında sentezlenen PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojelerine yüklenen DFNa’un ilaç yükleme kapasiteleri, kapsüllenme etkinlikleri ve DFNa’un zamana bağlı %ilaç salım kesirleri ile beraber modellere ait  $R^2$  değerleri ve kinetik parametreleri verildi (Şekil 4.27-4.28 ve Çizelge 4.20-4.22). S3, S6-S11 no.lu hidrojellerin PBS içerisinde 25°C’deki DFNa yükleme kapasiteleri ve kapsüllenme etkinlikleri incelendiğinde, monomer bileşiminden bağımsız olarak PNIPAAm tabanlı tüm hidrojellerin çözelti ortamına konulan DFNa’un %40-50’sini hapsedebildiği gözlemlendi. Benzer şekilde, hidrojellerin boş ağırlıkların %4-6’sı kadar ilaç tutabildiği belirlendi.

**Çizelge 4.20 :** PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin PBS içerisinde 25°C’deki DFNa yükleme kapasiteleri ve kapsülasyon etkinlikleri.

Örnek Kodu	DLC %	EE%
S3	4.71 ± 0.1	39.04 ± 1.0
S6	4.70 ± 0.3	38.88 ± 3.0
S7	5.62 ± 0.3	46.52 ± 2.0
S8	5.24 ± 0.5	43.40 ± 4.0
S10	5.48 ± 0.2	45.42 ± 3.0

**Çizelge 4.20 (devam) :** PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojelinin PBS içerisinde 25°C'deki DFNa yükleme kapasiteleri ve kapsülasyon etkinlikleri.

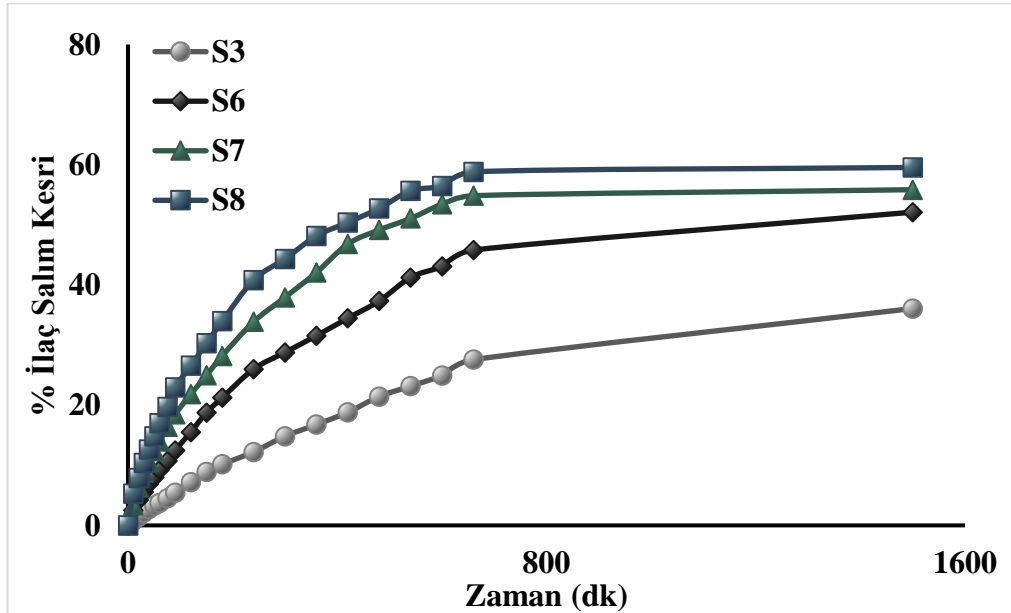
Örnek Kodu	DLC %	EE%
S11	5.00 ± 0.2	41.40 ± 2 .0

S3 no.lu PNIPAAm, NIPAAm:DMAPMAAm mol oranları 95:5, 90:10, 85:15 olan S6-S8 no.lu P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve S10-S11 no.lu DMAPMAAm:AMPS mol oranları 4:1 ve 2.5:2.5 olan P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinden dinamik diklofenak sodyum salım hızlarını gösteren grafikler çizilerek, yapıdaki zayıf katyonik monomer artışına ve toplam komonomer mol oranı sabit olacak şekilde katyonik:anyonik mol oranının değişimine bağlı olarak salınan ilaç miktarları karşılaştırıldı (Şekil 4.26 - 4.27). Diklofenak sodyum tuzunun maksimum absorbans yaptığı dalga boyundaki değerler ve kalibrasyon eğrisinden elde edilen denklem ile belirlenen % ilaç salım kesirlerinin kullanıldığı Korsmeyer-Peppas, Higuchi, sıfırıncı ve birinci mertebe denklemlerine ait grafikler çizilerek modellerin R<sup>2</sup> değerleri kıyaslanıp, n difüzyon üsteli, k hız sabitleri ve difüzyon katsayıları hesaplandı. S8 no.lu % 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelinin zamana bağlı yüzde ilaç salım kesirinin ve ilaç difüzyon katsayısının diğer tüm hidrojellerden yüksek olduğu, yapıdaki DMAPMAAm oranı azaldıkça salınan ilaç miktarının ve hızının azaldığı, maksimum oranda diklofenak sodyum tuzunun salındığı ve hidrojellerin denge şişmesinde bulunduğu durumda P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin % 55-60, PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin % 40 civarında ilaç saldığı gözlemlendi. S7 ve S8 no.lu, sırasıyla DMAPMAAm mol oranı %10.0-%15.0 olan P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin, diğer hidrojellere kıyasla daha fazla şişmesinin salım hızlarının daha yüksek olmasına sebep olabileceği yorumu yapıldı. Ayrıca, S7 ve S8 no.lu kopolimer hidrojellerinin şişme derecesine daha yüksek olmasının asıl nedeni PBS içerisinde kısmen protonlanmış dimetilamino grupları arasındaki itme kuvvetleri ve hidrofilik etkileşimlerin olduğu ve hidrojellerin yapılarındaki hidrofilik amid gruplarının artışına bağlı 37°C'deki sıcaklığa duyarlılıklarının azalması bir başka etken olabileceği tartışıldı.

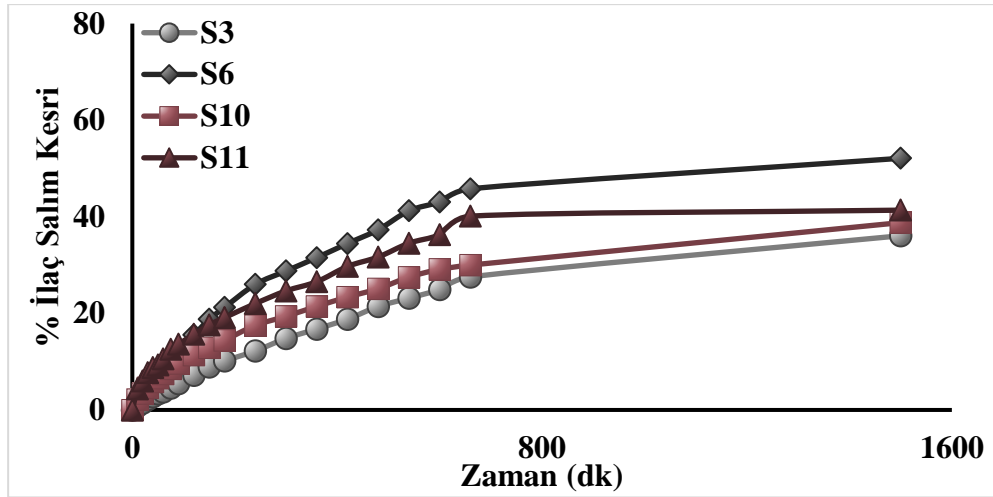
R<sup>2</sup> değerleri kıyaslanarak, Korsmeyer-Peppas modeline uyduğu görülen S3 no.lu PNIPAAm, NIPAAm:DMAPMAAm mol oranları 95:5, 90:10, 85:15 olan S6-S8 no.lu P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve S10-S11 no.lu DMAPMAAm:AMPS mol

oranları 4:1 ve 2.5:2.5 olan P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin pH 7.4 PBS içerisinde 37°C'deki DFNa salım prosesleri için n üstelleri, sırasıyla,  $0.8570 \pm 0.01$ ,  $0.7060 \pm 0.02$ ,  $0.6697 \pm 0.02$ ,  $0.6140 \pm 0.04$ ,  $0.6289 \pm 0.02$  ve  $0.5157 \pm 0.01$  olarak bulundu. Homo, ko- ve terpolimerik PNIPAAm hidrojellerin difüzyon üstelleri 0.45 ile 0.89 arasında yer aldığı için hidrojel çözücü difüzyon proseslerindeki gibi Fick yasasına uymayan bir davranışa sahiptir ve hem difüzyon hem de relaksasyon kontrollü olduğu belirlendi.

Kopolimer hidrojellerde DMAPMAAm % mol miktarının artmasına bağlı olarak ağ yapıda elektrostatik itme kuvvetlerinin ve amid gruplarından kaynaklı hidrofilik etkileşimlerinin artması ile hidrojel daha hızlı şiştiği ve DFNa'un salım prosesi relaksasyon kontrollüden difüzyon kontrollü hale geçtiği yorumu yapıldı. P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojelindeki iyonik sülfonik asit ve kısmen iyonlanmış aminopropil grupları arasında oluşan fiziksel çapraz bağlar sebebiyle, porlara hapsolmuş DFNa'nun dış ortama difüzyon hızını azalabileceği ve bu nedenle diğer hidrojellere kıyasla daha difüzyon kontrollü olabileceği şekilde yorumlandı. PNIPAAm hidrojelinin neredeyse tamamen relaksasyon kontrollü olması, 37°C'de izopropil gruplarının hidrofobik etkileşimlerinden dolayı, suyun içeriye difüzyon hızının oldukça yavaş olması ile açıklanabilir.



Şekil 4.26 : S3,S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve %5.0 - 15.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin PBS içerisinde 37°C'deki zamana bağlı ilaç salım grafiği.



**Şekil 4.27 :** Şekil 4.25’de verilen S3,S6,S10 ve S11 no.lu PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin PBS içerisinde 37°C’deki zamana bağlı ilaç salım grafiği.

**Çizelge 4.21 :** Şekil 4.19’daki, S3,S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin PBS içerisinde 25°C’deki DFNa salım kinetiklerini hesaplamak amacıyla kullanılan dört farklı kinetik modele ait grafiklerin R<sup>2</sup> değerleri.

Bileşim	Korsmeyer-Peppas		Higuchi	Sıfırıncı Mertebe	Birinci Mertebe
	n	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>
S3	0.8579	0.998	0.969	0.989	0.995
S6	0.7060	0.998	0.988	0.966	0.986
S7	0.6697	0.993	0.994	0.948	0.981
S8	0.6140	0.994	0.993	0.912	0.959
S10	0.6289	0.997	0.996	0.961	0.976
S11	0.5157	0.999	0.999	0.959	0.972

**Çizelge 4.22 :** Çizelge 4.1’de bileşimleri verilen, S3,S6-S8 no.lu, PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin DDS içerisinde 25°C’deki DFNa salımlarına ait difüzyon üstelleri (n), Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modellerine ait hız sabitleri (k) ve difüzyon katsayıları (D).

Bileşim	Korsmeyer-Peppas			Higuchi	
	n	k (sn <sup>-1</sup> )	D (cm <sup>2</sup> /sn)	k <sub>H</sub> (dk <sup>-1</sup> )	D (cm <sup>2</sup> /sn)
S3	0.8579	3.34x 10 <sup>-5</sup>	2.90 x 10 <sup>-7</sup>	1.3 x 10 <sup>-3</sup>	2.55 x 10 <sup>-8</sup>
S6	0.7060	2.84x 10 <sup>-4</sup>	2.88 x 10 <sup>-7</sup>	2.4 x 10 <sup>-3</sup>	7.79 x 10 <sup>-8</sup>
S7	0.6697	5.79x 10 <sup>-4</sup>	3.90 x 10 <sup>-7</sup>	3.1 x 10 <sup>-3</sup>	1.27 x 10 <sup>-7</sup>
S8	0.6140	1.08x 10 <sup>-3</sup>	3.98 x 10 <sup>-7</sup>	3.4 x 10 <sup>-3</sup>	1.87 x 10 <sup>-7</sup>
S10	0.6289	4.15x 10 <sup>-4</sup>	3.90 x 10 <sup>-7</sup>	1.6 x 10 <sup>-3</sup>	3.94 x 10 <sup>-8</sup>
S11	0.5157	1.58x 10 <sup>-3</sup>	5.60 x 10 <sup>-8</sup>	1.9 x 10 <sup>-3</sup>	5.0 x 10 <sup>-8</sup>

## 5. TARTIŞMA

Dört fonksiyonlu BIS ve EGDMA ile çapraz bağlı PNIPAAm ve %5.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojelleri KPS/TEMED redoks çifti veya termal bir başlatıcı olan V50 varlığında serbest radikal çözelti polimerizasyonu yöntemi ile sentezlendiler. Elde edilen hidrojellerin DDS içerisinde 25°C ve 37°C’de mekanik test deneyleri yapıldı ve şişme dereceleri hesaplandı. Geleneksel çapraz bağlayıcı ve başlatıcı kombinasyonu olan BIS ile KPS/TEMED redoks çifti yerine kullanılan EGDMA çapraz bağlayıcısı ve V50 başlatıcısının bu çalışmadaki reaksiyon koşullarında silindirik hidrojel sentezlerinde yeterince etkili olmadıkları, sıkıştırma modül-faz geçiş sıcaklığı-şişmederecesi arasındaki ilişkilerin beklenen iyileşmeyi göstermedi.

PNIPAAm’ın BIS ile çapraz bağlı, %5.0 -25.0 mol DMAPMAAm içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve % 4:1, %2.5:2.5 mol oranında DMAPMAAm:AMPS içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojelleri KPS/TEMED redoks çifti varlığında sentezlendi. DDS ve PBS içerisinde 25°C ve 37°C’de mekanik test deneyleri yapılan ve aynı koşullarda Dino-Lite görüntüleme sistemi ile fotoğrafları çekilen hidrojellerin, PNIPAAm hidrojeline kıyasla sıkıştırma modüllerinde belirgin bir iyileşme olduğu görüldü.

Hidrojellerin pH’a bağlı davranışlarını gözlemek amacıyla yapılan deneyler, kopolimer ve beraber %1 mol AMPS içeren terpolimer hidrojellerinin, DMAPMAAm’in  $pK_a$ ’sının üzerinde büzüldüğünü, %2.5 mol AMPS içeren P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojelinin ise düşük ve yüksek pH bölgelerinde şişerken, nötral bölgelerde büzüldüğünü gösterdi.

P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) hidrojellerinin DDS ortamında hacimce ve kütlece yöntemler ile hesaplanan dinamik şişme dereceleri kıyaslandığında, iki yöntemden elde edilen sonuçların aynı olduğu ve hacimce şişme deneyleri daha güvenilir koşullarda gerçekleştirildiği için kütlece şişme deneylerinin yerine kullanılabileceği tespit edildi. Ayrıca, kopolimer hidrojellerinin içerisindeki DMAPMAAm oranı arttıkça, şişme derecesinin arttığı, %5.0 -%10.0 mol DMAPMAAm içeren

hidrojellerin, yapısındaki hidrofobik etkileşimlerden dolayı maksimum PNIPAAm kadar şişebildikleri gözlemlendi.

PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) PBS ortamındaki hacimce şişme dereceleri incelendiğinde, kopolimer hidrojellerinin, tampon çözeltisinin iyonik konsantrasyonu ve hidrojeldeki katyonik grupları çevrelemesi sebebiyle DDS ortamına kıyasla daha az şiştiği, terpolimerlerin şişme derecelerinin ise yapıdaki AMPS miktarı ile doğru orantılı olarak arttığı gözlemlendi. Difüzyon kinetiği incelenen tüm hidrojellerin Korsmeyer-Peppas modeline uyduğu ve çözücü difüzyon proseslerinin hem relaksasyon hem de difüzyon kontrollü oldukları tespit edildi.

DFNa yüklenmiş, PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) PBS içerisinde 37°C'deki salım prosesleri incelendiğinde, şişme dereceleri homo ve terpolimer hidrojellerinden fazla olan kopolimer hidrojellerinin daha fazla ilaç saldığı ve bu salınan miktarın yapıdaki DMAPMAAm'in oranına bağlı olarak arttığı gözlemlendi.

Salım prosesinden elde edilen verilen doğrultusunda dört kinetik modele ait çizilen grafikler, hidrojellerin Korsmeyer-Peppas modeline uyduğunu, çözücü difüzyonunun ilaç salım hızından yüksek olduğunu ve hem difüzyon hem de relaksasyon kontrollü olduğu belirlendi.

Kontrollü ilaç salım sistemlerine uygulanabileceği düşünülen ve pH 7.4 PBS çözeltisinde DFNa salımı yapılan PNIPAAm, P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm) ve P(NIPAAm-ko-DMAPMAAm-ko-AMPS) hidrojellerinin değişik pH bölgelerindeki ve farklı ilaçlarla, kontrollü salım deneyleri devam edecektir.

## KAYNAKLAR

- [1] **Zhang, C., & Easteal, A. J.** (2003). Study of free-radical copolymerization of N-isopropylacrylamide with 2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulphonic acid. *Journal of applied polymer science*, 88(11), 2563-2569.
- [2] **Kim, A., Mujumdar, S. K., & Siegel, R. A.** (2013). Swelling properties of hydrogels containing phenylboronic acids. *Chemosensors*, 2(1), 1-12.
- [3] **Fomenko, A., Sedlakova, Z., & Ilavský, M.** (2001). Phase transition in swollen gels 30. Temperature-induced phase transition in positively charged poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels in water and aqueous NaCl solutions. *Polymer Bulletin*, 47(3-4), 367-374.
- [4] **Schild, H. G.** (1992). Poly (N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application. *Progress in polymer science*, 17(2), 163-249.
- [5] **Qiu, Y., & Park, K.** (2012). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 49-60.
- [6] **Serrano-Medina, A., & Cornejo-Bravo, J. M.** (2011). Buffer effects on drug release kinetics from acidic hydrophobic gel discs. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 55(1), 02-06.
- [7] **Coughlan, D., Quilty, F., & Corrigan, O.** (2004). Effect of drug physicochemical properties on swelling/deswelling kinetics and pulsatile drug release from thermoresponsive poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels. *Journal of controlled release*, 98(1), 97-114.
- [8] **Lago, M. A., Grinberg, V. Y., Burova, T. V., Concheiro, A., & Alvarez-Lorenzo, C.** (2011). Ionic and polyampholyte N-isopropylacrylamide-based hydrogels prepared in the presence of imprinting ligands: stimuli-responsiveness and adsorption/release properties. *Journal of functional biomaterials*, 2(4), 373-390.
- [9] **James, H. P., John, R., Alex, A., & Anoop, K.** (2014). Smart polymers for the controlled delivery of drugs—a concise overview. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(2), 120-127.

- [10] **Dumitriu, R. P., Oprea, A.-M., & Vasile, C.** (2009). A drug delivery system based on stimuli-responsive Alginate/n-isopropylacryl amide hydrogel. *Cell. Chem. Technol.*, *43*, 251-262.
- [11] **Zhang, C. Z.** (2008). *Interplay between long-range and short-range interactions in polymer self-assembly and cell adhesion* (Doctoral dissertation, California Institute of Technology).
- [12] **Osada, Y., & Gong, J. P.** (1998). Soft and wet materials: polymer gels. *Advanced Materials*, *10*(11), 827-837.
- [13] **Hoare, T. R., & Kohane, D. S.** (2008). Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*, *49*(8), 1993-2007.
- [14] **Sánchez-Díaz, J. C., Martínez-Ruvalcaba, A., Ortega-Gudiño, P., González-Álvarez, A., Mendizábal, E., & Puig, J. E.** (2006). Determination of the diffusion coefficients in the ascorbic acid delivery from nanostructured-polyacrilamide hydrogels. *Polymer Bulletin*, *56*(4-5), 437-446.
- [15] **Ahmed, E. M.** (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J Adv Res*, *6*(2), 105-121.
- [16] **Ganji, F., Vasheghani-Farahani, S., & Vasheghani-Farahani, E.** (2010). Theoretical description of hydrogel swelling: a review. *Iran Polym J*, *19*(5), 375-398.
- [17] **Tiwari, A. (Ed.)**. (2014). *Advanced Healthcare Materials*. John Wiley & Sons.
- [18] **Rossow, T., & Seiffert, S.** (2014). Supramolecular polymer gels with potential model-network structure. *Polymer Chemistry*, *5*(8), 3018.
- [19] **Ebara, M., Kotsuchibashi, Y., Uto, K., Aoyagi, T., Kim, Y.-J., Narain, R., . . . Hoffman, J. M.** (2014). Smart Hydrogels. 9-65.
- [20] **Osada, Y., & Khokhlov, A.** (2001). *Polymer gels and networks*: CRC Press.
- [21] **Hennink, W. E., & van Nostrum, C. F.** (2012). Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *64*, 223-236.
- [22] **Oh, J. S., Kim, J. M., Lee, K.-J., & Bae, Y. C.** (1999). Swelling behavior of N-isopropylacrylamide gel particles with degradable crosslinker. *European polymer journal*, *35*(4), 621-630.
- [23] **Singhal, R., Tomar, R. S., & Nagpal, A.** (2009). Effect of cross-linker and initiator concentration on the swelling behaviour and network parameters of superabsorbent hydrogels based on acrylamide and



- acrylic acid. *International Journal of Plastics Technology*, 13(1), 22-37.
- [24] **Karadağ, E., Saraydın, D., & Güven, O.** (1997). Influence of some crosslinkers on the swelling of acrylamide-crotonic acid hydrogels. *Turkish Journal of Chemistry*, 21(3), 151-161.
- [25] **Datta, A.** (2007). *Characterization of polyethylene glycol hydrogels for biomedical applications*. University of Pune, India.
- [26] **Luo, Y., Peng, H., Wu, J., Sun, J., & Wang, Y.** (2011). Novel amphoteric pH-sensitive hydrogels derived from ethylenediaminetetraacetic dianhydride, butanediamine and amino-terminated poly(ethylene glycol): Design, synthesis and swelling behavior. *European polymer journal*, 47(1), 40-47.
- [27] **Zhang, L., Cao, Z., Bai, T., Carr, L., Ella-Menye, J. R., Irvin, C., . . . Jiang, S.** (2013). Zwitterionic hydrogels implanted in mice resist the foreign-body reaction. *Nat Biotechnol*, 31(6), 553-556.
- [28] **Hongyan L., Jian Z.** (2012). Biological Applications of Zwitterionic Polymers[J]. *Progress in Chemistry*, 24(11): 2187-2197.
- [29] **Galaev, I. Y., & Mattiasson, B.** (1999). ‘Smart’ polymers and what they could do in biotechnology and medicine. *Trends in biotechnology*, 17(8), 335-340.
- [30] **Aguilar, M. R., & Roman., J. S.** (2014). Introduction to smart polymers and their application *Smart polymers and their application* (pp. 1-12): Woodhead Publishing.
- [31] **Omidian, H., & Park, K.** (2012). Hydrogels *Fundamentals and applications of controlled release drug delivery* (pp. 75-105): Springer.
- [32] **Ward, M. A., & Georgiou, T. K.** (2011). Thermoresponsive Polymers for Biomedical Applications. *Polymers*, 3(4), 1215-1242.
- [33] **Constantin, M.** (2011). Lower critical solution temperature versus volume phase transition temperature in thermoresponsive drug delivery systems. *Express Polymer Letters*, 5(10), 839-848.
- [34] **Bajpai, A., Shukla, S., Saini, R., & Tiwari, A.** (2010). Temperature-Sensitive Release Systems *Stimuli Responsive Drug Delivery Systems - From Introduction to Application*: Smithers Rapra Technology
- [35] **Feil, H., Bae, Y. H., Feijen, J., & Kim, S. W.** (1993). Effect of comonomer

hydrophilicity and ionization on the lower critical solution temperature of N-isopropylacrylamide copolymers. *Macromolecules*, 26(10), 2496-2500.

- [36] **Hirokawa, Y., & Tanaka, T.** (1984). Volume phase transition in a nonionic gel. *The Journal of Chemical Physics*, 81(12), 6379.
- [37] **Naddaf, A. A., & Bart, H.-J.** (2011). Diffusion Coefficients in Thermosensitive Poly(NIPAAm) Hydrogels. *Macromolecular Symposia*, 306-307(1), 150-165.
- [38] **Scranton, A. B., Rangarajan, B., & Klier, J.** (1995). Biomedical applications of polyelectrolytes *Biopolymers II* (pp. 1-54): Springer.
- [39] **Aguilar, M., Elvira, C., Gallardo, A., Vázquez, B., & Román, J.** (2007). Smart polymers and their applications as biomaterials. *Topics in tissue engineering*, 3(6).
- [40] **Velada, J. L., Liu, Y., & Huglin, M. B.** (1998). Effect of pH on the swelling behaviour of hydrogels based on N-isopropylacrylamide with acidic comonomers. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 199(6), 1127-1134.
- [41] **Huglin, M. B., Liu, Y., & Velada, J.** (1997). Thermoreversible swelling behaviour of hydrogels based on N-isopropylacrylamide with acidic comonomers. *Polymer*, 38(23), 5785-5791.
- [42] **Grainger, S. J., & El-Sayed, M. E.** (2010). Stimuli-sensitive particles for drug delivery. *Biologically responsive hybrid biomaterials*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 171-189.
- [43] **Tuncel, A., Demirgöz, D., Patir, S., & Piskin, E.** (2002). A novel approach for albumin determination in aqueous media by using temperature- and pH-sensitive N-isopropylacrylamide-co-N-[3-(dimethylamino)propyl]methacrylamide random copolymers. *Journal of applied polymer science*, 84(11), 2060-2071.
- [44] **Park, T. G.** (1999). Temperature modulated protein release from pH/temperature-sensitive hydrogels. *Biomaterials*, 20(6), 517-521.
- [45] **Satish, C., Satish, K., & Shivakumar, H.** (2006). Hydrogels as controlled drug delivery systems: Synthesis, crosslinking, water and drug transport mechanism. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 68(2), 133.
- [46] **Anseth, K. S., Bowman, C. N., & Brannon-Peppas, L.** (1996). Mechanical

- properties of hydrogels and their experimental determination. *Biomaterials*, 17(17), 1647-1657.
- [47] **Peppas, N., Bures, P., Leobandung, W., & Ichikawa, H.** (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 50(1), 27-46.
- [48] **Bray, J. C., & Merrill, E. W.** (1973). Poly (vinyl alcohol) hydrogels. Formation by electron beam irradiation of aqueous solutions and subsequent crystallization. *Journal of applied polymer science*, 17(12), 3779-3794.
- [49] **Yui, N., Mrsny, R. J., & Park, K.** (2004). *Reflexive polymers and hydrogels: understanding and designing fast responsive polymeric systems*: CRC Press.
- [50] **Flory, P. J.** (1953). *Principles of polymer chemistry*: Cornell University Press.
- [51] **Silliman, J. E.** (1972). *Network hydrogel polymers for application to hemodialysis*. Massachusetts Institute of Technology.
- [52] **Peppas, N. A., & Merrill, E. W.** (1977). Crosslinked poly (vinyl alcohol) hydrogels as swollen elastic networks. *Journal of applied polymer science*, 21(7), 1763-1770.
- [53] **Pilkey, W. D.** (1993). *Formulas for stress, strain, and structural matrices*: John Wiley & Sons, Inc.
- [54] **Peppas, N. A., & Khare, A. R.** (1993). Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11(1), 1-35.
- [55] **Martinez-Ruvalcaba, A.** (2008). Swelling characterization and drug delivery kinetics of polyacrylamide-co-itaconic acid/chitosan hydrogels. *Express Polymer Letters*, 3(1), 25-32.
- [56] **Rao, K. R., & Devi, K. P.** (1988). Swelling controlled-release systems: recent developments and applications. *International journal of pharmaceutics*, 48(1-3), 1-13.
- [57] **Blanco, A., González, G., Casanova, E., Pirela, M. E., & Briceño, A.** (2013). Mathematical Modeling of Hydrogels Swelling Based on the Finite Element Method. *Applied Mathematics*, 04(08), 161-170.
- [58] **Porter, T. L., Stewart, R., Reed, J., & Morton, K.** (2007). Models of hydrogel swelling with applications to hydration sensing. *Sensors*, 7(9), 1980-1991.

- [59] **Bajpai, A. K., Shukla, S. K., Bhanu, S., & Kankane, S.** (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in polymer science*, 33(11), 1088-1118.
- [60] **Khare, A. R., & Peppas, N. A.** (1995). Swelling/deswelling of anionic copolymer gels. *Biomaterials*, 16(7), 559-567.
- [61] **Lee, W.-F., & Lin, Y.-H.** (2006). Swelling behavior and drug release of NIPAAm/PEGMEA copolymeric hydrogels with different crosslinkers. *Journal of Materials Science*, 41(22), 7333-7340.
- [62] **Higuchi, T.** (1961). Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *Journal of pharmaceutical sciences*, 50(10), 874-875.
- [63] **Higuchi, T.** (1963). Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of pharmaceutical sciences*, 52(12), 1145-1149.
- [64] **Desai, S., Simonelli, A., & Higuchi, W.** (1965). Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. *Journal of pharmaceutical sciences*, 54(10), 1459-1464.
- [65] **Desai, S. J., Singh, P., Simonelli, A. P., & Higuchi, W. I.** (1966). Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices ii quantitation of procedures. *Journal of pharmaceutical sciences*, 55(11), 1224-1229.
- [66] **Lapidus, H., & Lordi, N. G.** (1966). Some factors affecting the release of a water-soluble drug from a compressed hydrophilic matrix. *Journal of pharmaceutical sciences*, 55(8), 840-843.
- [67] **Singhvi, G., & Singh, M.** (2011). Review: in-vitro drug release characterization models. *Int J Pharm Stud Res*, 2(1), 77-84.
- [68] **Siepmann, J., & Peppas, N.** (2012). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 163-174.
- [69] **Ritger, P. L., & Peppas, N. A.** (1987). A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of controlled release*, 5(1), 23-36.
- [70] **Costa, P., & Lobo, J. M. S.** (2001). Modeling and comparison of dissolution

- profiles. *European journal of pharmaceutical sciences*, 13(2), 123-133.
- [71] **Kou, J. H., Fleisher, D., & Amidon, G. L.** (1990). Modeling drug release from dynamically swelling poly (hydroxyethyl methacrylate-co-methacrylic acid) hydrogels. *Journal of controlled release*, 12(3), 241-250.
- [72] **Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P.** (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*, 67(3), 217-223.
- [73] **Bukhari, S. M. H., Khan, S., Rehanullah, M., & Ranjha, N. M.** (2015). Synthesis and Characterization of Chemically Cross-Linked Acrylic Acid/Gelatin Hydrogels: Effect of pH and Composition on Swelling and Drug Release. *International Journal of Polymer Science*, 2015, 1-15.
- [74] **Lin, C. C., & Metters, A. T.** (2006). Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. *Adv Drug Deliv Rev*, 58(12-13), 1379-1408.
- [75] **Brazel, C. S., & Peppas, N. A.** (2000). Modeling of drug release from swellable polymers. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 49(1), 47-58.
- [76] **Narasimhan, B., & Langer, R.** (1997). Zero-order release of micro-and macromolecules from polymeric devices: the role of the burst effect. *Journal of controlled release*, 47(1), 13-20.
- [77] **Huang, X., & Brazel, C. S.** (2001). On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of controlled release*, 73(2), 121-136.
- [78] **Bajpai, A., Shukla, S., Saini, R., & Tiwari, A.** (2010). Introduction *Stimuli Responsive Drug Delivery Systems - From Introduction to Application*: Smithers Rapra Technology.
- [79] **Juergen Siepmann , Ronald A. Siegel, & Siepmann., F.** (2012). Diffusion Controlled Drug Delivery Systems *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery* (pp. 127-152): Springer US.
- [80] **Simões, S.** (2012). Modular Hydrogels for Drug Delivery. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 03(02), 185-199.
- [81] **Bierbrauer, F.** (2005). Hydrogel drug delivery: diffusion models. *School of Mathematics and Applied Statistics, University of Wollongong*,

Australia.

- [82] **Mota, J.** (2010). *Matrix-and reservoir-type oral multiparticulate drug delivery systems*. Freie Universität Berlin.
- [83] **Patel, H., Panchal, D. R., Patel, U., Brahmhatt, T., & Suthar, M.** (2011). Matrix type drug delivery system: A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Bioscientific Research*, 1(3), 143-151.
- [84] **Bajpai, A., Shukla, S., Saini, R., & Tiwari, A.** (2010). Swelling-Controlled Release Systems *Stimuli Responsive Drug Delivery Systems - From Introduction to Application*: Smithers Rapra Technology.
- [85] **Liu, J., Xiao, Y., & Allen, C.** (2004). Polymer–drug compatibility: a guide to the development of delivery systems for the anticancer agent, ellipticine. *Journal of pharmaceutical sciences*, 93(1), 132-143.
- [86] **Basan, H., Gümüşdereliöglu, M., & Orbey, T.** (2002). Diclofenac sodium releasing pH-sensitive monolithic devices. *International journal of pharmaceutics*, 245(1), 191-198.
- [87] **Gupta, P., Vermani, K., & Garg, S.** (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug discovery today*, 7(10), 569-579.
- [88] **Rao, K. K., & Ha, C.-S.** (2009). pH Sensitive hydrogels based on acryl amides and their swelling and diffusion characteristics with drug delivery behavior. *Polymer Bulletin*, 62(2), 167-181.
- [89] **Balamuralidhara, V., & Pramodkumar, T. N.** Sruj ana, MP. Venkatesh, NV Gupta, KL. Krishna and HV Gangadharappa, 2011. pH sensitive drug delivery systems: A review. *Am. J. Drug Discovery Develop*, 1, 24-48.
- [90] **Mishra, R. K., & Ray, A. R.** (2011). Synthesis and characterization of poly {N-[3-(dimethylamino) propyl] methacrylamide-co-itaconic acid} hydrogels for drug delivery. *Journal of applied polymer science*, 119(6), 3199-3206.
- [91] **Kikuchi, A., & Okano, T.** (2005). Stimuli-sensitive hydrogels. *Polymeric Drug Delivery Systems*, 275.
- [92] **Bae, Y. H., Okano, T., Hsu, R., & Kim, S. W.** (1987). Thermo-sensitive polymers as on-off switches for drug release. *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications*, 8(10), 481-485.
- [93] **Yoshida, R., Sakai, K., Okano, T., Sakurai, Y., Bae, Y. H., & Kim, S. W.** (1992). Surface-modulated skin layers of thermal responsive hydrogels

- as on-off switches: I. Drug release. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 3(2), 155-162.
- [94] **Yoshida, R., Kaneko, Y. o., Sakai, K., Okano, T., Sakurai, Y., Bae, Y. H., & Kim, S. W.** (1994). Positive thermosensitive pulsatile drug release using negative thermosensitive hydrogels. *Journal of controlled release*, 32(1), 97-102.
- [95] **Hu, X., Tong, Z., & Lyon, L. A.** (2011). Synthesis and physicochemical properties of cationic microgels based on poly (N-isopropylmethacrylamide). *Colloid and polymer science*, 289(3), 333-339.
- [96] **Bao, L., & Zha, L.** (2006). Preparation of poly (N-isopropylacrylamide) microgels using different initiators under various pH values. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 43(11), 1765-1771.
- [97] **Hu, X., Tong, Z., & Lyon, L. A.** (2011). Control of poly (N-isopropylacrylamide) microgel network structure by precipitation polymerization near the lower critical solution temperature. *Langmuir*, 27(7), 4142-4148.
- [98] **Musial, W., Kokol, V., Fecko, T., & Voncina, B.** (2010). Morphological patterns of poly (N-isopropylacrylamide) derivatives synthesized with EGDMA, DEGDMA, and TEGDMA crosslinkers for application as thermosensitive drug carriers. *Chemical Papers*, 64(6), 791-798.
- [99] **Gökçeören, A. T., Şenkal, B. F., & Erbil, C.** (2014). Effect of crosslinker structure and crosslinker/monomer ratio on network parameters and thermodynamic properties of Poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels. *Journal of Polymer Research*, 21(3), 1-12.
- [100] **Deshmukh, S., Mooney, D. A., & MacElroy, J.** (2011). Molecular simulation study of the effect of cross-linker on the properties of poly (N-isopropyl acrylamide) hydrogel. *Molecular Simulation*, 37(10), 846-854.
- [101] **Cer, E., Gürpınar, Ö. A., Onur, M. A., & Tuncel, A.** (2007). Polyethylene glycol-based cationically charged hydrogel beads as a new microcarrier for cell culture. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 80(2), 406-414.
- [102] **Suhag, G. S., Bhatnagar, A., & Singh, H.** (2008). Poly (hydroxyethyl

methacrylate)-based co-polymeric hydrogels for transdermal delivery of salbutamol sulphate. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 19(9), 1189-1200.

- [103] **Deo, N., Ruetsch, S., Ramaprasad, K., & Kamath, Y.** (2010). Stable environmentally sensitive cationic hydrogels for controlled delivery applications. *Journal of cosmetic science*, 61(6), 421.
- [104] **Peppas, N. A., & Khare, A. R.** (1993). Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11(1), 1-35.
- [105] **De, S. K., Aluru, N., Johnson, B., Crone, W., Beebe, D. J., & Moore, J.** (2002). Equilibrium swelling and kinetics of pH-responsive hydrogels: Models, experiments, and simulations. *Microelectromechanical Systems, Journal of*, 11(5), 544-555.
- [106] **Ninni, L., Ermatchkov, V., Hasse, H., & Maurer, G.** (2013). Influence of Salt and pH on the Swelling Equilibrium of Ionizable N-IPAAm Based Hydrogels: Experimental Results and Modeling *Intelligent Hydrogels* (pp. 163-173): Springer.
- [107] **Pourjavadi, A., & Mahdavinia, G. R.** (2006). Superabsorbency, pH-sensitivity and swelling kinetics of partially hydrolyzed chitosan-g-poly (acrylamide) hydrogels. *Turkish Journal of Chemistry*, 30(5), 595-608.
- [108] **Huang, Y., Yu, H., & Xiao, C.** (2007). pH-sensitive cationic guar gum/poly (acrylic acid) polyelectrolyte hydrogels: Swelling and in vitro drug release. *Carbohydrate Polymers*, 69(4), 774-783.
- [109] **Lee, P. I.** (1985). Kinetics of drug release from hydrogel matrices. *Journal of controlled release*, 2, 277-288.



## ÖZGEÇMİŞ



**Ad-Soyad** : Ceyda ŞİMŞEK  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 15.11.1990 , Konak  
**E-posta** : cydasimsek @gmail.com

### ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2013, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya
- **Yükseklisans** : 2016, İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Kimya Programı

### SEMPOZYUMLAR VE BİLDİRİLER:

**Ceyda Şimşek**, Candan Erbil, ‘Swelling and Mechanical Properties of T-/pH-Sensitive Poly (NIPAAm-DMAPMAAm) and Poly (NIPAAm-DMAPMAAm-AMPS) Hydrogels’ PPM 2015- International Porous and Powder Materials Symposium and Exhibition , 15 – 18 Eylül, 2015, Çeşme/ Türkiye

**Ceyda Şimşek**, Zeynep E. Eroğlu, Candan Erbil, ‘Ascorbic Acid Release of Cationically Modified Poly(N-isopropylacrylamide) Hydrogels’ 11th International Symposium on Frontiers in Bio Medical Polymers, 8 – 11 Temmuz, 2015 , Riva del Garda / İtalya

**Ceyda Şimşek**, Bestenur Kurtuluş, Candan Erbil, ‘Katyonic Gruplar Taşıyan Komonomer ve Çapraz Bağlayıcı İçeren Poli (N-izopropilakrilamid) Hidrojelleri’ 4. Ulusal Kimya Öğrenci Kongresi, Celal Bayar Üniversitesi, 18 – 20 Mayıs, 2013, Manisa / Türkiye

