



**NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KOORDİNASYON BİRİMİ (NKÜBAP)**

---

**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ  
SONUÇ RAPORU**

**Konusu/Başlığı :**

**NKUBAP.00.17.AR.14.14 nolu proje  
BİYOMEDİKAL ALANDA KULLANILMAK ÜZERE  
SICAKLIK VE pH'A DUYARLI AKILLI KOMPOZİT  
HİDROJELLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU  
VE İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ**

**Yürütücü: Doç.Dr. Betül TAŞDELEN  
Araştırmacı: Yrd.Doç.Dr.Aslıhan KORUYUCU  
2016**

## ÖNSÖZ

Mesane kanseri, dünya üzerinde en yaygın malignant rahatsızlıklardan biridir ve özellikle gelişmiş ülkelerde ölümle sonuçlanan kanser türleri arasında erkeklerde dördüncü sırada ve bayanlarda ise sekizinci sırada yer almaktadır. Kanser tedavisinde klinik deneme aşamasına geçmiş ve FDA tarafından onaylanmış olan pek çok anti-kanser ilacı ciddi yan etkilere ve kemoterapide problemlere yol açmaktadır.

Proje çalışmasında, sıcaklık ve pH'a duyarlı N-izopropilakrilamid-ko-itakonik asit sentezlendi. Çözelti pH'ı ve sıcaklığı gibi dış ortam şartların sentezlenen hidrojellerin şişme davranışına olan etkileri incelendi. Sentezlenen kopolimerlerin karakterizasyonu, ilaç yüklemesi, insan vücut sıcaklığı (37°C) ve pH 6.9 şartlarında ilaç salım davranışları incelenerek mesane kanser tedavisinde kullanılmak üzere kontrollü salım sistemlerinde kullanım potansiyeline sahip bir biyomalzeme elde edilmiştir.

Bu çalışmamız, Namık Kemal Üniversitesi BAP.00.17.AR.14.14 numaralı projesi kapsamında desteklenmiştir. Araştırmalarımıza büyük ölçüde maddi destek sağlayan Namık Kemal Üniversitesi'ne en içten teşekkürlerimizi sunarız.

Bu çalışmanın yürütülmesinde desteklerinden ötürü öncelikle NKU BAP komisyonuna, sentezlenen kopolimerlerin yapılarının aydınlatılmasında yardımlarından dolayı NABİLTEM ve NKU Biyomedikal Mühendisliği Bölümüne teşekkürlerimizi sunmaktayız.

Deneysel çalışmaların yürütülmesi sırasında emeklerinden dolayı projemizin araştırmacısı Yrd.Doç.Dr. Aslıhan KORUYUCU'ya ve Biyomedikal Mühendisliği Bölümü son sınıfı öğrencilerime çok teşekkür ederim.

Proje içeriği Lisans öğrencilerimizin Bitirme Projelerine cihaz ve kimyasal madde desteği sağlamıştır. Proje sonuçlarından yurt dışı saygın bir dergiye bir makale olarak gönderilmiş, bir kısım bulgular da makale haline getirilip gönderilmek üzere dedir.

Bu proje kapsamında geliştirilen ve test edilecek olan malzemelerin biyouyumlu, sentetik, kimyasal olarak tanımlı ve klinik olarak kolay kullanılabilir malzemeler olması sebebi ile sanayiye geçişleri kolay olacaktır. Böylece ileri teknoloji ürünlerin sanayiye kazandırılması ve hastaların hayat kalitelerinin yükseltilmesi mümkün olacaktır.

Doç.Dr. Betül TAŞDELEN

Proje Yürütücüsü

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>9</b>
1.1. Giriş .....	9
1.2. Projenin Amacı .....	9
1.3. Hidrojellerin Tanımı .....	10
1.4. Akıllı Hidrojeller .....	11
1.5. Hidrojellerin Sentezinde Kullanılan Polimerizasyon Yöntemleri.....	13
1.5.1. Gama Radyasyonla Polimerizasyon .....	13
1.5.2. UV Radyasyonla (Foto) Polimerizasyonu.....	13
1.5.3. Yığın (Kütle) Polimerizasyonu .....	14
1.5.4. Çözelti Polimerizasyonu .....	14
1.5.5. Süspansiyon polimerizasyon.....	14
1.5.6. Emülsiyon polimerizasyon.....	15
1.6. Hidrojellerin Şişme Davranışı .....	15
1.7. Hidrojellerin Kullanım Alanları .....	16
1.8. Kontrollü Salınım Sistemleri .....	17
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>18</b>
2.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	18
2.2. Kullanılan Cihazlar.....	21
2.3. Deneysel Çalışmalar .....	22
2.3.1. PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-IA) Hidrojellerinin Klasik Sentezi .....	22
2.3.2. PNIPAAm ve Kopolimerinin UV-Radyasyonla Sentezi.....	25
2.3.3. PNIPAAm ve Kopolimerinin Gama Radyasyonla Sentezi .....	25
2.4. Hidrojellerin Karakterizasyonu.....	27
2.4.1. Ekstraksiyon Yöntemi ile Jel Yüzdesi Tayini .....	27
2.4.2. Jellerin Sabit Sıcaklıkta ve Değişen Sıcaklıklarda Şişme Davranışı .....	27
2.4.3. Tampon Çözeltilerin Hazırlanışı .....	27
<i>pH 6.9 ve pH 5 Fosfat Tampon Çözeltinin Hazırlanması</i> .....	27
2.4.4. Jellere İlaç Yüklenmesi ve Salım Davranışlarının İncelenmesi .....	28
<b>3. BULGULAR VE TARTIŞMA</b> .....	<b>28</b>
3.1. Jelleşme Yüzdesi Tayini .....	28
3.2. Sentezlenen Kopolimerlerdeki Komonomer Yüzdeleri.....	29
3.3. Sentezlenen Hidrojellerin Şişme Davranışının İncelenmesi .....	29

3.4. Kopolimerlerin Şişme Davranışının pH'a bağlı Olarak İncelenmesi.....	29
3.5. Sentezlenen Kopolimerlerin Şişme Davranışının Sıcaklığa Bağlı Olarak İncelenmesi .....	31
3.6. Sentezlenen Kopolimerlerin Şişme Davranışının Işınlama Dozuna Bağlı Olarak İncelenmesi.....	34
3.7. Sentezlenen Kopolimerlerin Şişme Davranışının Komonomer Oranına Bağlı Olarak İncelenmesi.....	35
3.8. Hidrojellerin Karakterizasyonun İncelenmesi.....	35
3.8.1. Hidrojellerin FT-IR Spektrumu.....	35
3.8.2. Hidrojellerin SEM Görüntüleri.....	35
3.9. İlaç Yüklenmesi ve Salım Davranışlarının İncelenmesi .....	37
<b>4. SONUÇLAR.....</b>	<b>40</b>
<b>5.KAYNAKLAR .....</b>	<b>42</b>
<b>6. PROJE KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR, BİLDİRİLER .....</b>	<b>44</b>
<b>7-EKLER .....</b>	<b>45</b>
2	
6. PROJE KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR.....	44
7. EKLER.....	45

## ÖZET

Dış ortam koşullarına duyarlı cevap verebilen akıllı polimerik biyomalzemeler son yıllarda artan bir ilgiyle araştırmalara konu olmaktadır. Dış ortam koşullarındaki küçük değişikliklere hacimsel geçişler ile tepki göstermelerinin yanı sıra yapılarında gerçekleşen bu makroskopik değişimlerin tersinir olması bu biyomalzemeleri üstün kılan özellikleridir. Sıcaklık değişimi, polimer sistemlerinde en çok kullanılan fiziksel değişimdir. Sıcaklık değişimleri sadece kontrol kolaylığı sağlamanın yanı sıra in vitro ve in vivo olarak da uygulama kolaylığı sağlamaktadır.

Sıcaklığa duyarlı faz geçişi gösteren polimerler arasında en sık kullanılan Poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPA)'in alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) 32°C'dir. Bu sıcaklığın altında hidrofilik olan PNIPA, bu sıcaklığın üzerinde ise hidrofobik özellik taşımaktadır. Sahip olduğu bu eşsiz özellik nedeni ile de biyomoleküllerin ayrılmasında, ilaç salınım sistemlerinde ve hücre adhezyonlarının kontrolünde, hızlı cevap veren yüzeyler oluşturmak için sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, sıcaklığa duyarlı monomer olarak N-isopropilakrilamid ve pH'a duyarlı monomerler olarak itakonik asit seçildi. N-izopropilakrilamid-ko-itakonik asit konvansiyonel metotla, UV-radyasyon ve gama radyasyon polimerizasyon tekniği gibi farklı polimerizasyon yöntemleri sentezlendi.

Çözelti pH'ı ve sıcaklığı gibi dış ortam şartlarının dengedeki şişme davranışına olan etkileri incelendi. Hidrojeller hem pH'a hem de sıcaklığa duyarlılık gösterdi. Komonomer konsantrasyonu ve ışınlama dozunun şişme davranışına ve faz geçişine olan etkileri incelendi.

Bu hidrojellerin ilaçları adsorplaması ve kontrollü ilaç salım davranışlarını incelemek için Metilen Mavisi model ilaç olarak kullanıldı. Hidrojellerin spesifik adsorpsiyon kapasiteleri jel sistemindeki itakonik asit miktarını arttırmakla arttığı bulundu. Başlangıç ilaç yükleme miktarının, çözelti sıcaklık ve pH'ının hidrojellerin salım davranışlarına olan etkileri incelendi. Salım çalışmaları, hidrojellerin salım davranışı etkileyen temel parametrelerin bazılarının çözelti pH ve sıcaklığının olduğunu gösterdi.

**Anahtar Kelimeler:** N-isopropilakrilamid, hidrojel, biyomalzeme, radyasyonla polimerizasyon, kontrollü ilaç salım sistemleri

## ABSTRACT

Smart polymeric materials, which exhibit response to external stimuli, have gathered a great interest in recent years. The characteristic feature that actually makes them “smart” is their ability to respond to very slight changes in the surrounding environment. The uniqueness of these materials lies not only in the fast macroscopic changes occurring in their structure but also these transitions being reversible.

Temperature is the most widely used physical stimulus in environmentally responsive polymer systems. Not only is the change in temperature relatively easy to control, but also it is readily applicable both in vitro and in vivo. The most extensively studied thermo-responsive polymer is poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm), which exhibits a lower critical solution temperature (LCST) of about 32°C in an aqueous medium. It assumes a swelled coil structure (hydrophilic state) below the LCST and a collapsed globular structure (hydrophobic state) above the LCST. Because of this unique property, it has been widely used in the preparation of stimuli-responsive surfaces for controlling cell adhesion, separation of biomolecules, and drug delivery.

In the present work, as mentioned in project application form, NIPAAm was selected as temperature sensitive monomer and itaconic acid as pH-sensitive monomer. N-isopropylacrylamide/itaconic acid copolymeric hydrogels were prepared by different polymerization methods like conventional method, UV-radiation polymerization and gamma radiation induced polymerization, free radical polymerization.

The influence of external stimuli such as pH and temperature of the swelling media on the equilibrium swelling properties were investigated. The hydrogels showed both temperature and pH responses. The effect of comonomer concentration and irradiation dose on the swelling equilibria and phase transition were studied.

Finally, methylene blue was used as model drugs for the investigation of drug adsorption and controlled release behavior for the hydrogels and microspheres. Specific adsorption capacity of the hydrogels is found to increase with increasing amount of itaconic acid in the gel system. The effect of the initial drug loading amount, temperature and pH of the solution on the controlled release behavior of the hydrogels were investigated. The release studies showed that some of the basic parameters affecting the drug release behavior of the hydrogels are pH and temperature of the solution.

**Keywords:** N- isopropylacrylamide, hydrogel, biomaterial, radiation polymerization, controlled drug delivery systems.

## KISALTMALAR

<b>APS:</b>	Amonyumpersülfat
<b>FTIR:</b>	Fourier Transform Infrared Spektrometresi
<b>IA:</b>	İtakonik Asit
<b>LCST:</b>	En Düşük Kritik Çözelti Sıcaklığı (°C)
<b>PNIPAAm:</b>	N-izopropilakrilamid polimeri
<b>MBA:</b>	N,N'-Metilenbisakrilamid
<b>m<sub>s</sub>:</b>	Şişmiş Jelin Ağırlığı (g)
<b>m<sub>d</sub>:</b>	Monomerlerinden arındırılmamış Jelin Ağırlığı (g)
<b>m<sub>dry</sub>:</b>	Monomerlerinden arındırılmış Jelin Ağırlığı (g)
<b>NIPAAm:</b>	N-izopropilakrilamid monomeri
<b>SEM:</b>	Taramalı Elektron Mikroskobu
<b>TEMED:</b>	N,N,N',N'-Tetraetilmetilenediamin

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 Polimerik Jelin Şematik Gösterimi.....	10
Şekil 1.2 Su İçerisinde Polimer Ağının Şişme Prosesi.....	11
Şekil 2.1 NIPA monomerinin polimerleşme mekanizması.....	24
Şekil 3.1 Işınlama dozuna bağlı jelleşme yüzdesi.....	28
Şekil 3.2 Zamana bağlı P(NIPAAm/IA) hidrojenlerin pH 7'de kütlece şişme(%)...	30
Şekil 3.3 Zamana bağlı P(NIPAAm/IA) hidrojenlerin pH 4'de kütlece şişme(%)...	30
Şekil 3.4 Zamana bağlı P(NIPAAm/IA) hidrojenlerin pH 2'de kütlece şişme(%)...	31
Şekil 3.5 pH'a bağlı dengedeki şişme yüzdesi.....	31
Şekil 3.6 Farklı ışınlama dozlarında sentezlenen PNIPAAm hidrojenlerinin sıcaklığa bağlı hacimce dengedeki şişme davranışı.....	32
Şekil 3.7 Farklı komonomer miktarlarında 24 kGy'de radyasyonla sentezlenen PNIPAAm hidrojenlerinin sıcaklığa bağlı hacimce dengedeki şişme davranışının incelenmesi.....	33
Şekil 3.8 Farklı komonomer miktarlarında konvansiyonel yöntemle sentezlenen P(NIPAAm-ko-IA) hidrojeninin sıcaklığa bağlı hacimce şişme davranışının incelenmesi.....	33
Şekil 3.9 Farklı komonomer miktarlarında UV-radyasyonla sentezlenen P(NIPAAm-ko-IA) hidrojeninin sıcaklığa bağlı hacimce şişme davranışının incelenmesi.....	34
Şekil 3.10 PNIPAAm ve P(NIPAAm/IA) hidrojenlerinin dengedeki şişme (%) ışınlama dozuna ve komonomer miktarına bağlı olarak incelenmesi...	34
Şekil 3.11 Saf PNIPAAm (a) ve P(NIPAAm/IA) (b) hidrojenlerin FTIR spektrumu	35
Şekil 3.12 Hidrojenlerinin SEM görüntüleri (a) saf PNIPAAm (b) P(NIPAAm/IA) (c) MB yüklü P(NIPAAm/IA).....	36
Şekil 3.13 MB'nin kalibrasyon doğrusu.....	38
Şekil 3.14 MB'nin UV-VIS spektrumu.....	38
Şekil 3.15 Farklı MB konsantrasyonlarında PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-IA) hidrojenlerinin adsorplama kapasitesi (mg MB/ kuru hidrojel).....	39
Şekil 3.16 PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-IA) hidrojenlerinin 37°C ve pH 6.9 fosfat tamponunda salım (%)	40



## **TABLO LİSTESİ**

Tablo 1.1 Doğal Polimer Olarak Kullanılanılabilen Sentetik Monomerler.....	10
Tablo 2.1 Radyasyon Polimerizasyonu İle Sentezlenen Hidrojellerin Formülasyonu.....	26

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Giriş

Polimerik jeller, sıradan malzemelerden birçok açıdan farklıdır. Karakteristik olarak kararlı bir şekil, kuvvet altında direnç vb. katı malzeme özelliklerine sahip olmalarına rağmen kuru boyutlarından çok daha fazla çözücü absorbe ederek şişerler ve kuvvet altında lineer elastik özellik gösterirler. Jelin en önemli bileşeni sıvıdır. Polimer ağ sıvıyı içinde tutarken sıvı da ağ yapının büzülmesini önler (Panyukov, 1996).

Hidrojeller, sıcaklık, elektrik ya da manyetik alan gibi fiziksel değişimler karşısında hacim ve/veya şekil değiştirebilme yeteneğine sahip akıllı polimerlerdir. Dış ortam koşullarına tepki göstermenin yanı sıra yapılarında gerçekleşen bu makroskopik değişimlerin tersinir olması bu malzemeleri üstün kılan özelliklerdir (Tanaka, 1992).

Hidrojellerin bu özellikleri son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir. Son yıllarda, uygulamadaki avantajları nedeniyle çapraz bağlı bu hidrojeller, biyomalzemeler, kontrollü ilaç salınım sistemleri, süperabsorban malzemeler, kontak lensler, doku mühendisliği, biyosensörler, doku bariyeri, yapay kan damarları, yumuşak doku süstitüsüyonu ve yapay kasların geliştirilmesi gibi pek çok biyomedikal alanda oldukça önem kazanan malzemeler haline gelmişlerdir. (Hoffman, 2012).

Hidrojellerin bu alanlarda kullanılmasının başlıca nedenlerinden biri, implant olarak *in vivo* ya yerleştirildiklerinde çok uyumlu olmaları ve kan ya da doku ile temasda pek çok etkileşime karşı uyum sağlayacak nitelikte olmalarıdır. Hidrojellerin, başarılı birer biyomalzeme olmaları, canlı dokuya benziyor olmalarına ve içerdikleri yüksek su oranının, kendilerini çevreleyen dokuya zarar verme yüzdesini azaltmasına bağlıdır. Hidrojellerin diğer avantajları ise toksik, alerjik ve tahriş edici olmayışları ve kimyasal kararlılıklarıdır. Günümüzde hidrojeller, özellikle farmakoterapötik ajan taşıyıcı sistemlerin hazırlanmasında kullanılmak üzere özellikle literatürde değişik uygulamalarda (örneğin; göz, ağız içi, mide, bağırsak ve vajinal sistemler gibi bölgelerde) farmakoterapötik ajanların kontrollü salım sistemlerinde kullanılmaktadır.

### 1.2. Projenin Amacı

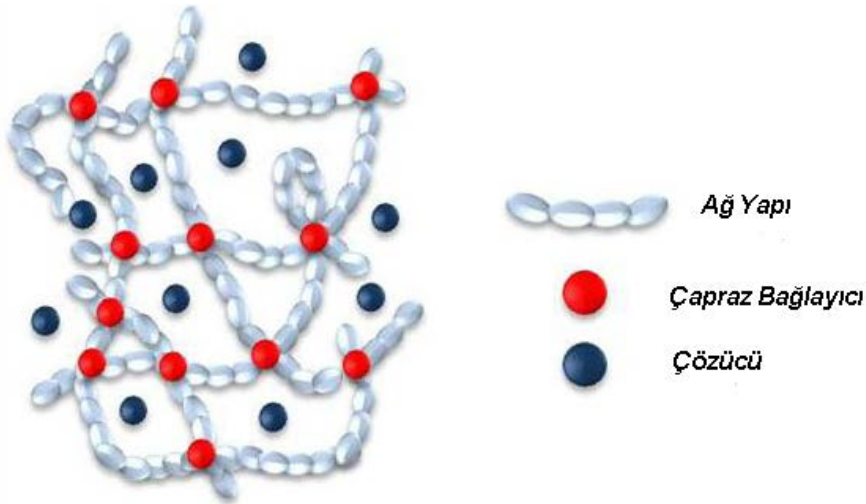
Mesane kanseri, dünya üzerinde en yaygın malignant rahatsızlıklardan biridir ve özellikle gelişmiş ülkelerde ölümlerle sonuçlanan kanser türleri arasında erkeklerde dördüncü sırada ve bayanlarda ise sekizinci sırada yer almaktadır. Kanser tedavisinde klinik deneme aşamasına geçmiş ve FDA tarafından onaylanmış olan pek çok anti-kanser ilacı ciddi yan etkilere ve kemoterapide problemlere yol açmaktadır.

Bu projenin amacı; mesane kanser tedavisinde kullanılmak üzere kontrollü salım sistemlerinde kullanım potansiyeline sahip bir polimer bazlı bir biyomalzeme üretmektir. Bu biyomalzemenin, dış ortam (sıcaklık ve pH'a) koşullarına duyarlı ve cevap verebilmesi istenmektedir. Malzemenin üretilmesinde, konvansiyonel kimyasal metotlar sentez yöntemlerinin kullanılmasının yanısıra yüksek enerjili ışınlar (Cobalt 60) ile radyasyon polimerizasyon yönteminin kullanılması bu malzemelerin biyomedikal alanında

kullanımı açısından büyük önem taşımaktadır. Çünkü radyasyonla polimerizasyonda, konvansiyonel polimerlerde kullanılan çapraz bağlama için gerekli başlatıcı gibi pek çok toksik maddeye ihtiyaç duyulmaksızın polimerizasyon olduğundan en ufak bir safsızlık, kontaminasyon yoktur.

### 1.3. Hidrojellerin Tanımı

Hidrojel­ler çapraz bağ­lı ve üç boyut­lu hidrof­ilik polimerik ağ yapılarıdır. Hidrojel­ler suda çözünmeyip, kendi ağırlıklarının %20-100 katı kadar suyu ağ yapılarında tutabilirler.



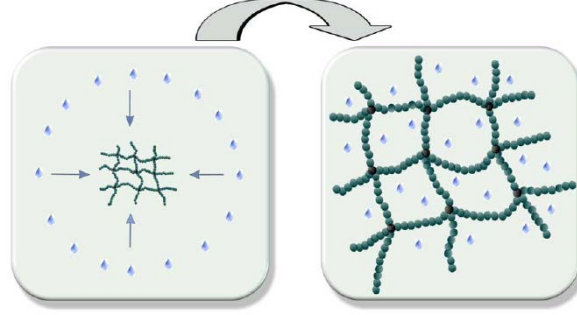
**Şekil 1.1** Polimerik Jelin Şematik Gösterimi

Hidrojel­ler doğal ya da sentetik polimerler kullanılarak sentezlenebilirler (Davis, 2002). Doğal polimerlerden üretilen hidrojel­ler biyoyu­mluluk, biyobozunurluk, gibi birçok avantajlı özelliğe sahip olmalarına rağmen zayıf mekanik özellik gösterirler. Diğer taraftan sentetik polimerler ise genellikle doğal polimer gibi özellikler gösterebilmek üzere modifiye edilebilirler. Hidrojel üretiminde doğal polimer olarak kullanılan sentetik monomerler Tablo 1.1'de verilmiştir.

**Tablo 1.1** Doğal Polimer Olarak Kullanılanılabilen Sentetik Monomerler

Doğal Polimer	Sentetik Polimer
Kitosan	Hidroksietil metakrilat (HEMA)
Alginat	N-(2-hidroksipropil)metakrilat (HMPA)
Fibrin	N-vinil-2-pirolidon( NVP)
Kolojen	N-isopropilakrilamid (NIPA)
Jelatin	Vinilasetat (VAc)
Hyaluronik Asit	Akrilik Asit (AA)
Dekstran	Metakrilik Asit (MAA)

Hidrojellerin biyomedikal uygulamalarına ait ilk rapor 1960 yılında Wichterle ve Lim tarafından yapılmıştır. Poli(2-hidroksietilmetakrilat)'ın sentetik olarak biyoyumlu olduğunu bildirmişler ve bu tarihten sonra hidrojeller biyomedikal uygulamalarda geniş bir yer tutmuştur (Kopeček, 2007). Hidrojeller, çok miktarda su içine yerleştirildiğinde üç boyutlu yapısını koruyarak şişerler. Şekil 1.2'de su içerisinde şişmiş jellerin ağ yapısı görülmektedir.



**Şekil 1.2** Su İçerisinde Polimer Ağının Şişme Prosesi

#### 1.4. Akıllı Hidrojeller

Dış ortam koşullarına duyarlı ve cevap verebilen akıllı polimerik malzemeler son yıllarda artan bir ilgiyle araştırmalara konu olmaktadır. Bu polimerler “uyarı-cevap polimerleri (stimuli responsive)” veya “akıllı jeller” olarak adlandırılmaktadırlar. Dış ortam koşullarındaki küçük değişikliklere hacimsel geçişler ile tepki göstermelerinin yanı sıra yapılarında gerçekleşen bu makroskopik değişimlerin tersinir olması bu malzemeleri üstün kılan özellikleridir (Harvey, 2006; Kumar, 2007).

Uyarana göre hidrojeller aşağıda açıklandığı gibi çeşitlilik gösterirler:

##### *i. Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller*

Sıcaklık değişimleri ile hidrojeller geri dönüşümlü olarak şekil ya da hacimsel olarak değişim gösterirler. Bu hidrojeller Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı (LCST) altında şişme davranışı gösterirken bu sıcaklığın üzerinde polimer ağı hidrofobik özellik göstererek büzülürler (Kim, 1996). Sıcaklık Duyarlı Hidrojeller İlaç salınım araştırmalarında uyarılara duyarlı hidrojel sistemlerinin en fazla çalışılan sınıfı sıcaklığa duyarlı hidrojellerdir. Bu tür hidrojellerde, polimer sistemini oluşturan bileşenlerden en az biri çözücü ortamında sıcaklığa bağlı bir çözünürlüğe sahip olmalıdır. Sudaki şişme derecesinde belirgin bir değişiklik gösteren sıcaklığa duyarlı bir hidrojel elde etmek için, bu jeli oluşturan bileşenlerin belli bir sıcaklığın altında veya üstünde çözünmez olmaları gerekir. Bu sıcaklıklara sırasıyla en düşük kritik çözünme sıcaklığı (lower critical solution temperature, LCST) ve en yüksek kritik çözünme sıcaklığı (upper critical solution temperature, UCST) denir.

Sıcaklığa duyarlı hidrojeller, LCST'de polimer zincirlerinin hidrofilik/hidrofobik dengesindeki değişiklikler ile tersinir bir faz geçişi gösterirler. Polimer LCST'nin altında hidrofilik karakterdedir. Fakat bu sıcaklığın üzerine çıkıldığında hidrofobik duruma gelir. Bu tür hidrojeller LCST'nin üzerine ısıtıldıklarında büzülürler. Bunun sebebi, LCST'nin altındaki sıcaklıklarda, polimerin polar

grupları ile su molekülleri arasındaki hidrojen bağına katkı sağlayan entalpi değişimidir ve bu da polimer zincirlerinin birbirinden ayrışmasını sağlar. LCST'nin üzerindeki sıcaklıklarda ise entropi terimi (hidrofobik etkileşimler) baskındır ve polimer zincirlerinin yapının içine çökmesine yol açar. LCST'ye ulaşıldığında her bir polimer zinciri önce içlerine kapanır, bir araya toparlanır, çözüldükte ışık saçılımını artırır ve bulutlanmaya neden olurlar. Bulutlanma noktasına gelindiğinde iki fazın oluşumu gözlenir. Bu fazlardan biri yapısındaki suyun çoğunu bünyesinden uzaklaştırmış olan büzülmüş jel ve diğeri de suyun kendisidir. Bu şişme-büzüşme özelliği, sıcaklık duyarlı hidrojellerin ilaç salınımında kullanılabilmelerine temel oluşturmaktadır [23]. N-izopropilakrilamid kopolimerleri P(NIPAAm) sıcaklık duyarlı hidrojellerin en çok kullanılanlarından biridir. PNIPAm kullanıldığında ilaç 25°C'de jel yapı içerisine dağılır. Bu jelin en düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) 32°C'dir. Bu sıcaklık civarında jel büzölmeye başlar. Vücut sıcaklığında ilaçla birlikte su jelden ayrılır ve jel büzöşür. Hidrofobik ilaçlar ise tam tersi olarak LCST'nin üzerinde jel yapı içerisine hapsedilir ve LCST'nin altındaki sıcaklıklarda dış ortama salınırlar (Mohan, 2007).

#### *ii. pH Değişimlerine Duyarlı Hidrojeller*

Bütün pH'a duyarlı jeller yapısında iyonik grup içerirler ve pH değişimlerine proton alarak ya da proton vererek şişerler ya da büzölürler (Xiang, 2007). Ana zincirde iyonlaşabilen gruplar içeren polimerler sulu sistemlerde polielektrolit oluştururlar. pH değıştikçe farklı konformasyonlar sergilemek, biyopolimerlerde görölen genel bir davranıştır. pH'a duyarlı tüm polimerler asidik (karboksilik ve sülfonik asit) veya bazik (amonyum tuzları) gruplar içerirler. Bunlar iyonlaşabilen gruplar olup ortam pH'ında olan değışiklikler karşısında ya ortamdaki proton alırlar ya da ortama proton verirler. Zayıf iyonize grupları taşıyan bir polimerde iyonlaşma derecesi, pKa denilen spesifik bir pH'a gelindiğinde belirgin olarak değışir. Ana zincire asılı grupların net yükündeki bu hızlı değışim polimer zincirlerinin hidrodinamik hacimlerinde de bir değışime sebep olur. Büzölmüş halden genişlemiş hale geçiş, ağ yapının yükünü nötrale eden hareketli karışit iyonların ortaya koydukları osmotik basınçla açıklanır (Çetin, 2006). Zayıf polielektrolitlerden oluşan çapraz bağılı homopolimerlerin bir çoğu pH' a duyarlı bir davranış gösterirler. Bir kısmına da pH duyarlılığı göstermesi için fonksiyonel gruplar ilave edilir. Hidrofobik olacak şekilde modifiye edilen pH'a duyarlı polimerlerde, yüklü itme kuvvetleri ile hidrofobik etkileşimler arasında hassas bir denge vardır. İyonlaşabilen gruplar protonlandığında polimer ağ yapısı içinde elektrostatik itme kuvvetleri ortadan kalktığından hidrofobik özellikler baskın gelir ve sulu ortamdaki polimer zincirlerinin toplanmasına sebep olan hidrofobik etkileşimler için içine katılır. Asılı gruplar yüksüz olduğunda pH'a duyarlı polimer sistemlerinde başka bir büzölme mekanizması göröür. Bu mekanizmada protonlanan gruptaki hidrojen ile diğeri fonksiyonel gruptaki elektron verici atom (oksijen veya azot gibi) arasında hidrojen bağı söz konusudur (Çetin, 2006).

### *iii. Elektriksel Alan Değişimlerine Duyarlı Hidrojeller*

Bazı jeller elektriksel alan altında sahip oldukları iyonların göç etmesi ve bu iyonların tekrar dağılması şeklinde elektriksel alana karşı tepki gösterirler (Ilmain, 1991). Sahip oldukları eşsiz özellikleri nedeniyle hidrojellerin teknolojik ve bilimsel alanda oldukça geniş uygulama alanları vardır. Sentetik ya da doğal hidrojellerin özellikle doku mühendisliğinde hücrelerin kapsüllenmesi son yıllarda oldukça ilgi çeken bir alan olmuştur (Nagasawa, 2002; Dagani, 1997; Cosgrove, 1993). Ayrıca kontrollü ilaç salınımı, biyosensör, biyoayırma, kontak lens, plastik cerrahi gibi biyoteknoloji ve tıp alanında birçok uygulama alanında önemli bir rol oynamaktadır (Chase, 1994; Shibayama, 1993; Jen, 1996).

## **1.5. Hidrojellerin Sentezinde Kullanılan Polimerizasyon Yöntemleri**

Polimerizasyon yöntemleri aşağıda verilen başlıca dört grup altında incelenebilir.

- Gama Radyasyonla Polimerizasyon
- UV-Radyasyonla (Foto) Polimerizasyon
- Çözelti Polimerizasyonu
- Süspansiyon Polimerizasyonu
- Emülsiyon Polimerizasyonu

### **1.5.1.Gama Radyasyonla Polimerizasyon**

Son yıllarda, biyolojik ortamda kullanılan polimerlerin, oldukça saf ürün elde edilen  $\gamma$ -ışınlarını kullanarak radyasyon polimerizasyonu ile sentezlenmesi tercih edilmektedir (El-Mohdy, 2008).

Radyasyon polimerizasyonunun temel özellikleri aşağıda sıralanmıştır:

- Basit ve tek basamaklı bir prosestir.
- Hemen her sıcaklıkta radyasyon polimerizasyonu gerçekleşir.
- Polimerizasyon, çapraz bağlama derecesi kolaylıkla ışınlama dozu değiştirilerek kontrol edilir.
- Bu metotla, tek bir basamakla ürünün sentezi ve radyasyonla sterilizasyon aynı anda olmaktadır. Diğer polimerizasyon yönteminde kullanılan başlatıcı, hızlandırıcı, katalizörler, emülsifiyan maddeler ve stabilizörler toksisite sorunu oluşturur.

### **1.5.2. UV Radyasyonla (Foto) Polimerizasyonu**

Foto polimerizasyon, monomer ya da makromerlerin polimerik yapı oluşturmak için foto başlatıcı varlığında ışık yardımı ile başlatılan reaksiyondur. Foto polimerizasyon ile ilgili yapılan araştırmalar sonucunda reaksiyonunun mekanizması daha iyi anlaşılmiş olduğundan endüstriyel boyutlarda kaplamalardan medikal uygulamalara kadar çok farklı alanlarda uygulanmaktadır. Genel anlamda foto polimerizasyon, reaktiflerin UV ışınları ile oluşturulan radikaller veya katyonik başlatıcılar yardımıyla sertleştirilmesi işlemidir. Reaksiyon genellikle tersinmezdir (Peiffer, 1996)

Foto polimerizasyon yöntemi kullanılarak entegre devreler, optik kablo bağlantıları ve biyomalzemeler üretilmesinin yanı sıra diş dolgusundan ilaca kadar birçok tıbbi malzeme de hazırlanabilir.

### **1.5.3. Yığın (Kütle) Polimerizasyonu**

Bu tür polimerizasyonda monomer, içine uygun bir başlatıcı ilave edildikten sonra, belli bir sıcaklık ve basınçta doğrudan polimerleştirilir. Bu işlemin en önemli özelliği oldukça saf polimerler üretilmesidir. Polimerizasyon sonunda oluşan ürün, genellikle doğrudan kullanılır. İşlem çok basit ve ekonomiktir. Bu işlemin en önemli sakıncası polimerizasyon reaksiyon ısısının ortamdan uzaklaştırılma zorluğudur. Yığın polimerizasyonu polikondenzasyon ürünlerinin elde edilmesi için uygun bir yaklaşımdır (Pişkin, 1987).

### **1.5.4. Çözelti Polimerizasyonu**

Hidrojeller genel olarak çözelti polimerizasyon prosesiyle hazırlanır. Monomer, başlatıcı ve uygun çözücü (genelde su) karışımı kalıp içinde levhalar ya da silindirler halinde polimerize edilir. Çözelti polimerizasyonunda, polimerizasyon sıcaklığını dağıtabilmek için hazırlanan polimerlerin kalınlığı ince tutulur. Kalın polimer hazırlandığında, polimerizasyon ekzotermik olduğu için açığa çıkan sıcaklık homojen dağılmadığından yer yer opaklık gözlenir. Polimerizasyon prosesinde monomer karışımının azot gazı kullanılarak degaz edilmesinin nedeni oksijen varlığında serbest radikal polimerizasyonunun yavaşlamasıdır. Literatüre geçen birçok çalışmada ilk olarak ilaç monomer karışımına katıldıktan sonra polimerizasyon gerçekleştirilip ilacın hidrojel matrisinde hapsedildiği rapor edilmiştir. Ancak, bu şekilde ilaç dağıtım sisteminin hazırlanması çok da iyi bir yol değildir. Çünkü ilaç ile monomer arasında oluşabilecek yan reaksiyonlar, ortamdan uzaklaştırılamayan toksik monomer kalıntıları ve başlatıcılar sistemi riske sokar. Tavsiye edilen proses, ilacın katılmadan önce hidrojinin polimerize edilmesidir. Böylelikle, hidrojel uygun çözücüde ekstrakte edilerek reaksiyona girmeyen kalıntı monomerler, başlatıcı ya da olası safsızlıklar ortamdan ayrılır. Ardından, iyi şişme sağlayan çözücüde hazırlanmış konsantre ilaç çözeltisine konulan temiz hidrojele ilaç yüklemesi yapılır. Polimerizasyon uygun çözücü veya seyreltici faz içinde yürütülür. Monomerin kendisi çoğu kez bir seyreltici gibi davranarak sıcaklık kontrolüne yardımcı olur. Bu tür polimerizasyonda, çözücünün varlığı nedeniyle hem polimerizasyon hızı yavaşlar hem de çözücüye zincir transferi nedeniyle ürün molekül ağırlığında önemli bir düşme görülür. Ayrıca çözücünün ürünlerden ayrılması için uygulanacak yardımcı işlemler işletme yatırım maliyetlerini artırır (Saçak, 2005).

### **1.5.5. Süspansiyon polimerizasyon**

Süspansiyon polimerizasyonu ('inci' veya 'tane' polimerizasyonu da denir), günümüzde bir çok önemli polimerin, yüksek kapasitede üretiminde

kullanılmaktadır. Bugün akrilik ve metakrilik asitler, stiren ve kopolimerleri, vinil asetat, vinil klorür, vinilidinklorür, tetrafloroetilen, klorotrifloroetilen ve daha bir çok doymamış monomer bu prosesle polimerleştirilmektedir. Bu işlemde monomer uygun bir dağıtma ortamında süspansiyon haline getirilir. Dağıtma ortamı genellikle sudur. Başlatıcı monomer damlacıkları içinde çözünmüştür. Ortam sürekli olarak karıştırılarak süspansiyon devamlılığı sağlanır (Brooks, 2010).. Sisteme uygun bir sıcaklık programı uygulanarak monomer damlacıklarının küresel polimer partikülleri haline dönüşmesi sağlanır. Süspansiyon polimerizasyonu, 10µ'dan 10 mm'ye kadar çok değişik boy aralığı ve dağılımında polimer üretilebilmektedir. Görülebileceği gibi, süspansiyon prosesi uygun bir ortam içerisinde yürütülen yığın polimerizasyonundan başka bir şey değildir. Her monomer damlacığı yeterli başlatıcı içerir ve ısıtılınca diğerlerinden bağımsız olarak polimerleşir. Burada reaksiyon hızı yığın polimerizasyonuna göre yüksektir. Sonlanma ve zincir transferi yavaş olduğundan, daha büyük molekül ağırlıklarına ulaşılır. Yığın prosese göre en önemli avantajı, düşük ortam viskozitesi ve iyi karıştırma nedeniyle sıcaklık kontrolünün mükemmel olmasıdır (Pişkin, 1987).

### **1.5.6. Emülsiyon polimerizasyon**

Süspansiyon polimerizasyonu gibi bu işlemde genellikle sulu ortamda yürütülen bir işlemdir. Emülsiyon polimerizasyon mekanizması süspansiyon polimerizasyonundan çok farklıdır. Burada polimerizasyon, emülsiyon yapıcı maddelerin oluşturduğu miseller içinde yürür. Dağıtma ortamındaki monomer damlacıklarından miseller içine difüzlenen monomer molekülleri, dağıtma ortamında çözünmüş ve sıcaklığın artırılmasıyla aktif hale geçmiş misel içine göç etmiş başlatıcı moleküllerinin etkisiyle polimerleşir. Polimerizasyon monomer damlacıkları tamamen yok olana kadar devam eder. Sonuç ürün emülsiyon yapıcı maddeler tarafından yüzdürülen bir polimer lateksidir. Emülsiyon polimerizasyonunda en önemli husus emülsiyon yapıcı madde öncelikle polimerizasyon için uygun miselleri oluşturabilmelidir.

Emülsiyon yapıcı madde türü, konsantrasyonu ve ortama verilmiş biçimi, uygulanan sıcaklık programı, monomer/su oranı, kullanılan diğer katkı maddelerinin türleri ve miktarları, başlatıcı türü ve konsantrasyonu hem oluşan polimerin molekül ağırlığını hem de ortalama boyunu ve boy dağılımını etkiler. Emülsiyon polimerizasyonunda genellikle 1µ'dan daha küçük polimer küreler içeren lateksler elde edilir. Partikül boy dağılımı süspansiyon polimerizasyonu ile karşılaştırıldığında çok daha dardır. Sıcaklık kontrolü burada da önemlidir. Ancak, emülsiyon yapıcı maddeler ve diğer katkı maddeleri nedeniyle ürün daha kirlidir. Kuru polimer istendiğinde, uygulanması gereken ayırma işlemleri nedeniyle maliyet artar (Thickett, 2007).

### **1.6.Hidrojellerin Şişme Davranışı**

“Hidrojel” terimi, su ile ya da vücut sıvıları gibi sıvı çözeltiler ile şişmiş bir jeli tanımlamak için kullanılır. Hidrojeller su varlığında şişerken suyun noksanlığında büzülür. Polimer zincirinin hidrofilik özelliği ve çapraz bağ



yoğunluğu, hidrojinin şişmesinde kontrolü sağlayan en önemli iki faktördür. Çapraz bağlanma oranının yüksek olması, hidrojel yapının içine daha çok çapraz bağlayıcının girmesi demektir. Yüksek çapraz bağlı hidrojinlerin yapıları daha sıkıdır ve bunlar düşük çapraz bağ yapısına sahip olanlara nazaran daha az şişerler. Çapraz bağlanma polimer zincirinin hareketini engellemekte ve bunun sonucunda da hidrojinin şişme oranı azalmaktadır. Hidrofilik gruplara sahip olan hidrojinler, hidrofobik grup içerenlerle kıyaslandığında daha yüksek derecede şişerler. Hidrofobik gruplar, suyun bulunduğu ortamlarda kendi içlerine kapanarak su moleküllerinin yapıya nüfuz etmesine engel olurlar (Li, 1990). Polimer ağı ve çevresindeki sulu fazın arasındaki kimyasal potansiyel farkı şişmeye neden olan faktördür. Çapraz bağlı hidrojinler esas olarak çapraz bağ yoğunluğuna bağlı olarak (çapraz bağlı düğüm noktaları arasındaki moleküler ağırlık ile belirlenir,  $M_c$ ) sıvı çözeltiler içerisinde bir denge şişme seviyesine ulaşırlar]. Bir başka deyişle, jel ağındaki polimer zincirinden kaynaklanan osmotik basınç şişmeye neden olur. Kuru bir hidrojel su absorblamaya başladığında matrikse giren ilk su molekülleri ilk olarak en çok polar olan hidrofilik grupları daha sonra hidrofobik grupları hidratlayacaktır. Polar ve hidrofobik gruplar birbirini etkileyecektir. Jelin bir çözücü ortamından diğerine aktarıldığında, ısıtıldığında veya soğutulduğunda, hacmindeki bu ani değişikliğin sebebi polimer ağ yapısı üzerine uygulanan üç kuvvet ile açıklanabilir. Bunlar, kauçuk elastisitesi, polimer-polimer etkileşimi ve hidrojen-iyonu basıncıdır. Jel üzerine etkiyen osmotik basınç bu üç bileşenin toplamıdır (Franson, 1983).

### 1.7.Hidrojinlerin Kullanım Alanları

- ✓ Kontrollü ilaç salınım sistemleri
- ✓ Süperabsorban malzemeler
- ✓ Kontak lensler (Hidrojinlerin ilk uygulaması, kontak lensler olarak ortaya çıkar. Mekanik kararlılıklarının iyi oluşu, yüksek oksijen geçirgenliği ve uygun kırınım indisine sahip oluşları, kontak lenslerde kullanılmalarının temel nedenidir)
- ✓ Doku bariyeri (operasyon sonrası dokuların birbirine yapışmasını engelleyebilmek amacı ile kullanılır)
- ✓ Yapay kan damarları
- ✓ Yumuşak doku substitüsyonu
- ✓ Biyoteknolojik uygulamalarda, özellikle biyoaktif proteinlerin ayrılmasında
- ✓ Yapay kasların geliştirilmesi

Hidrojinlerin bu alanlarda kullanılmasının başlıca nedenlerinden biri, implant olarak *in vivo* ya yerleştirildiklerinde çok uyumlu olmaları ve kan ya da doku ile temasda pek çok etkileşime karşı uyum sağlayacak nitelikte olmalarıdır Jagur-(Grodzinski, 2010). Hidrojinlerin, başarılı birer biyomalzeme olmaları, canlı

dokuya benziyor olmalarına ve içerdikleri yüksek su oranının, kendilerini çevreleyen dokuya zarar verme yüzdesini azaltmasına bağlıdır (Filippov, 2015).

Hidrojellerin diğer avantajları ise toksik, alerjik ve tahriş edici olmayışları ve kimyasal kararlılıklarıdır. Jel ağının yüksek su içerikli, küçük molekülleri geçirgen ve çapraz bağlı yapısı reaksiyona girmeden kalan monomerlerin ve başlatıcıların kullanım öncesi ekstrakte edilmesiyle dışarıya çıkarılmasını sağlar. Yüksek çözücü geçirgenliği sayesinde hidrojeller, kontrollü ilaç salınımı alanında ideal materyallerdir. İlaç dağıtım uygulamalarında ilaç taşıyıcı olarak hidrojeller, çapraz bağ yoğunlukları, içlerine hapsettikleri ilacı sulu ortama salmaları ve ilacı salarken kontrollü su ile şişerek sağlamaları nedeniyle tercih edilmektedirler (Şahiner, 2006)

### **1.8. Kontrollü Salınım Sistemleri**

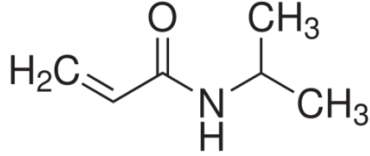
Kontrollü salınım, etkin maddenin bir sistem içerisinde istenilen sürede, belirlenmiş bir hızla ve gereken miktarda çıkacak şekilde tasarımının yapıldığı bir yöntemdir. Farklı uygulama yollarından verilmek üzere veya etki yerine hedeflendirilmek üzere hazırlanan taşıyıcı sistemler de kontrollü salınım sistemleri arasında sayılır. Bu sistemlerin en yaygın ve eski uygulamaları, sağlık alanında ilaç taşınmasına yöneliktir ve ilacın taşınması saatlerden yıllara kadar sürebilir. İlaçların etki gösterebilmeleri için, önce etkin maddeyi taşıyan ve dozaj şekli adı verilen sistemlerden çıkmaları, daha sonra güvenli ve etkin olarak kana karışmaları, dokulara dağılmaları ve sonunda metabolize edilmeleri gerekir. Kana karıştıktan sonra dozun etkili miktarın üzerinde ve zehirli miktarın altında olan bir aralıkta sürdürülmesi gerekir (Jagur-Grodzinski, 2010). Alınan her doz ilaç, kanda kendine özgü yarılanma ömrüne göre bir doruk noktaya ulaşır ve daha sonra azalarak etkili miktarın altına iner, sonunda da tümüyle metabolize edilir. Geleneksel ilaçlarda alınan ilacın etki yerini seçmesi veya kana kontrollü olarak karışması söz konusu değildir ve her çıkış inişten sonra, tekrar yüksek dozda ilaç almak gerekir. Yeni ilaç uygulamalarında ise ilacın vücutta önceden planlanmış bir sürece göre etkinlik göstermesi ve daha uzun aralıklarla, düşük dozda ilaçla, yan etkiler görülmeksizin tedavi yapılması amaçlanmaktadır. Bu amaçlara kontrollü salınım sistemleri ile ulaşılabilir ve ilacın dolaşımdaki ömrünü uzatma, emilimini hızlandırma ve etki yerine hedeflenebilirliğini sağlamanın yanında, aşuların koruyuculuğunu artırmada da başarı sağlanıyor. Kontrollü salınım ile tek uygulamada ilacın kanda uzun süre etkin düzeyde kalması sağlanır, fizyolojik ortamda proteinler gibi kolay parçalanabilen ilaçlar enzimlerin yıkıcı etkisinden korunur, hedeflemeyle hasta bölge yerine, bütün vücudun etkilenmesi önlenir, doz sayısı azaldığı için hasta uyumu artar ve hastanın bakımı kolaylaşır (Zhang, 2016).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

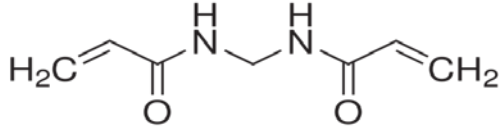
Sentez sırasında kullanılan kimyasalların saflığının yüksek olması nedeniyle reaksiyonlarda doğrudan kullanılmışlardır.

#### N-izopropilakrilamid (NIPA)



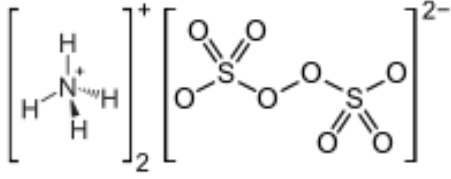
Sağlandığı firma	Aldrich
Kapalı formülü	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NO
Safılık	% 97
Erime noktası	62°C
sıcaklığı(°C)	
Molekül ağırlığı (M <sub>w</sub> )	113.16
Temin ediliş şekli	Katı
Kullanım şekli	Temin edildiği gibi kullanıldı.

#### N,N'-Metilenbisakrilamid (MBA)



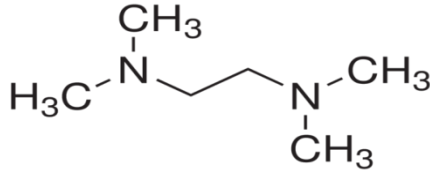
Sağlandığı firma	Aldrich
Kapalı formülü	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Safılık (%)	≥ 99.5
Erime noktası	>300°C
sıcaklığı(°C)	
Molekül ağırlığı (M <sub>w</sub> )	154.17
Temin ediliş şekli	Katı
Kullanım şekli	Temin edildiği gibi kullanıldı.

### **Amonyumpersulfat (APS)**



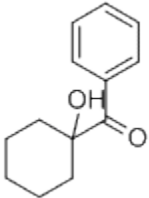
Sağlandığı firma	Sigma
Kapalı formülü	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>
Safılık (%)	≥98%
Erime noktası	120 °C
sıcaklığı(°C)	
Molekül ağırlığı (M <sub>w</sub> )	228.20
Temin ediliş şekli	Katı
Kullanım şekli	Temin edildiği gibi kullanıldı.

### **N,N,N',N'-Tetrametiletildiamin (TEMED)**



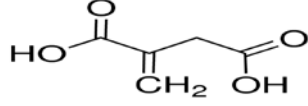
Sağlandığı firma	Sigma
Kapalı formülü	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Safılık (%)	≥ 99.5
Yoğunluk (g/mL)	0.775
Kaynama noktası	120 - 122
sıcaklığı(°C)	
Molekül ağırlığı (M <sub>w</sub> )	116.21
Temin ediliş şekli	Sıvı
Kullanım şekli	Temin edildiği gibi kullanıldı.

### **Irgacure-184 (1-Hidroksi-sikloheksil-fenil keton)**



Kapalı formülü	: C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
Molekül Ağırlığı:	204 g / mol
Erime Noktası:	:38 °C
Temin ediliş şekli:	Katı
Kullanım Şekli:	Ciba firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

### İtakonik asit



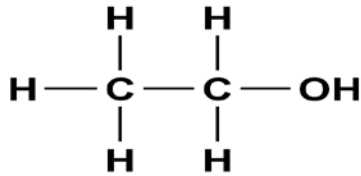
Sağlandığı firma	Aldrich
Kapalı formülü	$H_2C=C(CH_3)CO_2(CH_2)_3Si(OCH_3)_3$
Saflik (%)	98
Yoğunluk (g/mL)	1.045 g/mL
Kaynama noktası sıcaklığı(°C)	190
Molekül ağırlığı (M <sub>w</sub> )	248.35
Temin ediliş şekli	Sıvı
Kullanım şekli	Temin edildiği gibi kullanıldı.

### Destile Su

Sağlandığı firma	-
Kapalı formülü	H <sub>2</sub> O
Yoğunluk (g/cm <sup>3</sup> )	1
Kaynama noktası sıcaklığı (°C)	100
Molekül ağırlığı (M <sub>w</sub> )	18.01
Temin ediliş şekli	Sıvı

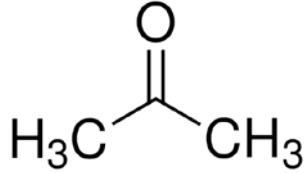
### Kullanılan Çözücüler

#### Etanol



Sağlandığı firma	Sigma- Aldrich
Kapalı formülü	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH
Saflik (%)	≥ 99.5
Yoğunluk (g/mL)	0.789 g/mL at 20 °C
Kaynama noktası sıcaklığı(°C)	78
Molekül ağırlığı (M <sub>w</sub> )	46.07
Temin ediliş şekli	Sıvı
Kullanım şekli	Destillenerek kullanıldı.

## Aseton



Sağlandığı firma	Sigma- Aldrich
Kapalı formülü	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>
Safılık (%)	≥ 99.9
Yoğunluk (g/mL)	0.791 g/mL
Kaynama noktası sıcaklığı(°C)	56
Molekül ağırlığı (M <sub>w</sub> )	58.08
Temin ediliş şekli	Sıvı
Kullanım şekli	Temin edildiği gibi kullanıldı..

## **Gazlar:**

### Azot Gazı

Sağlandığı firma	HABAŞ
Kapalı formülü	N <sub>2</sub>
Yoğunluk (g/cm <sup>3</sup> )	0,001251
Erime noktası sıcaklığı (°C )	-210
Kaynama noktası sıcaklığı (°C)	-195
Molekül ağırlığı (M <sub>w</sub> )	28
Temin ediliş şekli	Gaz
Kullanım şekli	Temin edildiği gibi kullanıldı.

## **2.2. Kullanılan Cihazlar**

### **Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektrometresi:**

Sentez edilen hidrojenlerin infrared spektrumu Bruker VERTEX 70 ATR FT-IR Spektrometer marka spektrofotometre ile numunelere başka bir işlem uygulamadan çekildi.

### **Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM)**

Hidrojel örneklerin yüzey morfolojileri FEI-QUANTA FEG 250 marka mikroskop cihazı ile elde edilmiştir.

### **Ultrasonik Karıştırıcı**

Modifikasyon yaparken ve jellerin sentezinde iyi dispers etmek için Bandelin Sknorex marka ultrasonik karıştırıcı kullanıldı.

### **Vakumlu Fırın**

Jellerin kurutulması için proje kapsamında alınan Nüve EV 018 marka su banyosu kullanıldı

## **Su Banyosu**

İlaç yüklü jellerin salımı sırasında istenilen sabit sıcaklıkta kalmaları için proje kapsamında alınan Nüve NB 20 marka su banyosu kullanıldı

## **UV-Vis Spektrofotometre Cihazı:**

Polimerik jellerin ilaç adsorpsiyon ve salım çalışmaları için Shimadzu UV-2401 model UV-Vis Spektrofotometre cihazı kullanıldı.

## **2.3. Deneysel Çalışmalar**

Yapılan deneysel çalışmalar genel olarak şu şekilde sıralanabilir;

- ✓ Sıcaklığa ve pH'a Duyarlı PNIPAAm Hidrojel ve Kopolimerlerinin Konvansiyonel Yöntemlerle Sentezi.
- ✓ Sıcaklığa ve pH'a Duyarlı Klasik PNIPAAm Hidrojel ve Kopolimerlerinin UV-Radyasyon Polimerizasyon Yöntemleriyle Sentezi.
- ✓ Sıcaklığa ve pH'a Duyarlı Klasik PNIPAAm Hidrojel ve Kopolimerlerinin Gama Radyasyon Polimerizasyon Yöntemleriyle Sentezi
- ✓ Hidrojellerin Şişme Testi ve Karakterizasyonu.
- ✓ Sentezlenen Hidrojellere İlaç Yüklenmesi ve ilaç Salım Davranışlarının İncelenmesi

### **2.3.1. PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-IA) Hidrojellerinin Klasik Sentezi**

Formülasyonlarda kullanılmak üzere stok çözeltiler hazırlanmıştır. Çapraz bağ konsantrasyonları X mol N,N'-Metilenbisakrilamid (MBA)/1 mol N-izopropil akrilamid (NIPAAm) monomer çapraz bağlayıcı olarak hesaplandı (Seddiki, 2013).

#### *Stok çözelti hazırlanması*

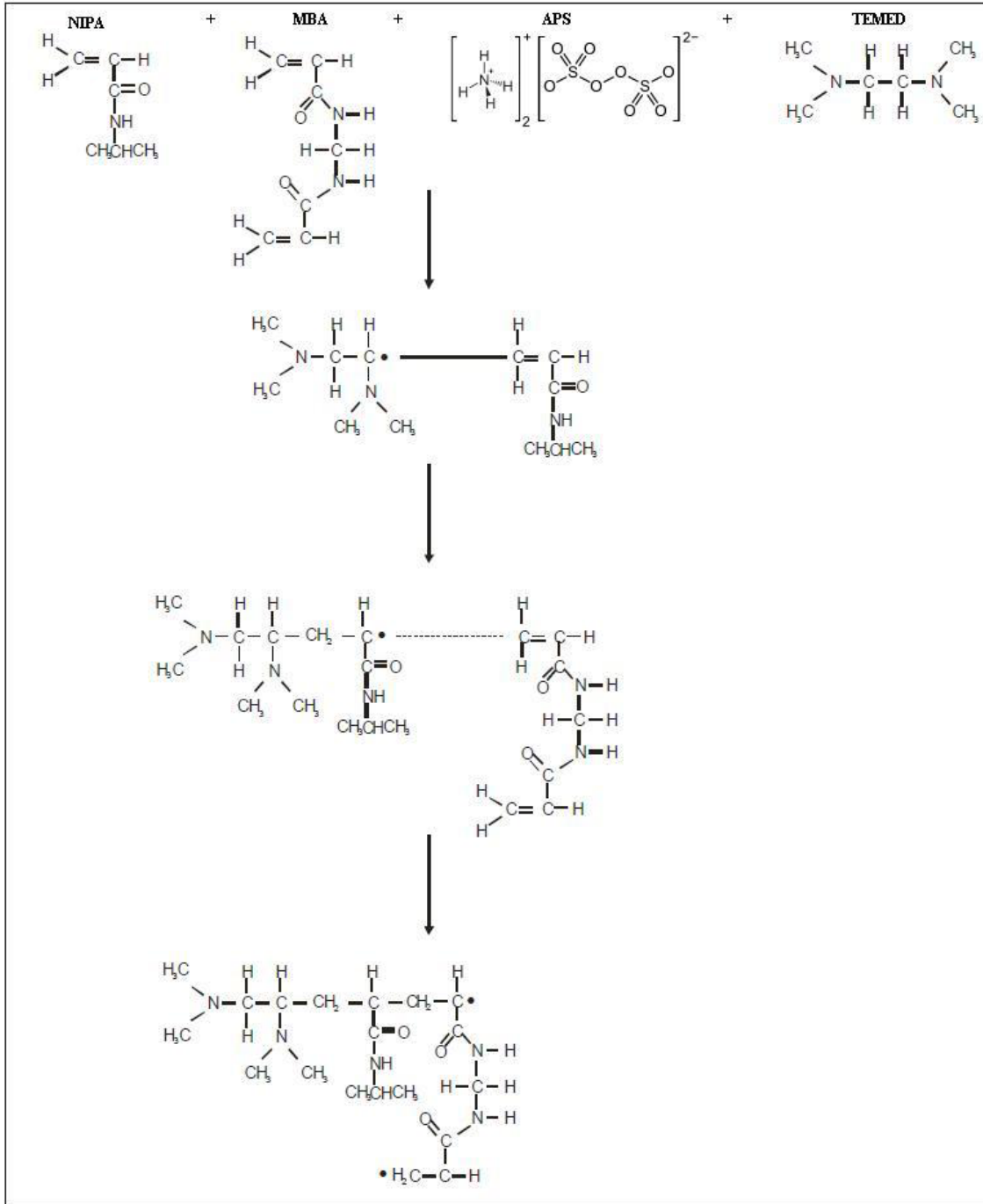
- ✓ *Amonyumpersülfat (APS) stok çözeltisi*  
0.04 g APS 10 mL'lik balon jöjeye alındı ve destile su ile hacme tamamlandı.
- ✓ *N,N,N',N'-Tetraetilmetilenediamin (TEMED) stok çözeltisi*  
0.25 mL TEMED 10 mL'lik balon jöjeye alındı ve destile su ile hacme tamamlandı.
- ✓ *Çapraz bağlayıcı içeren MBA stok çözeltisi*  
0.3407 g MBA (2.21 mmol) 10mL'lik balon jöjeye alındı ve destile su ile hacme tamamlandı.

1 g NIPAAm ve farklı miktarlarda IA (10,20 ve 30 mg), 10 mL destile su içerisinde manyetik olarak karıştırılarak ve azot gazı geçirilerek çözüldü. Hidrojel formülasyonları için hazırlanan stok çözeltilerden 1'er mL çapraz bağlayıcı olarak MBA, başlatıcı olarak APS ve hızlandırıcı olarak TEMED ilave edildi. Reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığında ve azot atmosferi varlığında hazırlandı ve 1 mL'lik enjektörlere alınarak oda sıcaklığında 12 saat bekletildi.

Hazırlanan jeller, süre sonunda enjektörden çıkartılarak şişme oranını, reaksiyona girmemiş maddeleri uzaklaştırmak ve karakterizasyon testlerinde kullanılmak üzere saf su içerisinde her gün suyu değiştirilmek suretiyle oda sıcaklığında bekletildi.

NIPAAm monomerinin polimerizasyon aşaması zincir reaksiyon yoluyla ilerler. İlk basamakta, APS ve TEMED arasında reaksiyon meydana gelir ki reaksiyon sonunda TEMED molekülü bir tane çiftleşmemiş valans elektronu ile kalır. Etkin haldeki TEMED molekülü NIPA veya MBA ile birleşebilir ve çiftleşmemiş elektron NIPA'ya transfer edilerek zincir reaksiyonu başlar. Çiftleşmemiş elektron içeren NIPA üniteleri yeni monomerlerle birleşerek zinciri büyürler ve her defasında çiftleşmemiş elektron, zincirin ucunda kalır. Aynı şekilde aktif hale gelmiş olan bir başka monomer de zincir oluşturabilir. Bu büyüme devam ederken ortamda bulunan aktif MBA moleküller iki NIPA zincirinin arasına katılıp çapraz bağ oluşturmaya çalışırlar. Zincirlerin büyümesi iki aktif ucun birleşmesiyle son bulur. Polimerizasyon sonunda çapraz bağlı kompleks bir konfigürasyona sahip jel ele geçer. Şekil 2.2'de bu basamaklar gösterilmiştir:





**Şekil 2.1** NIPAAm monomerinin polimerleşme mekanizması

### 2.3.2. PNIPAAm ve Kopolimerinin UV-Radyasyonla Sentezi

Hazırlanan NIPAAm, itakonik asit, MBA ve fotobaşlatıcı (IRGACURE-184)'dan oluşan sulu çözelti karışımı çapı 10 mm, derinliği 2 mm olan Teflon kalıplara döküldü. Oksijenin polimerizasyonu önleyici ve geciktirici etkisini gidermek için kalıp 25 µm kalınlığındaki Teflon filmle örtüldü (Kurecic,2012).Bu işlemlerden sonra formülasyonlar UV lambasıyla (OSRAM 300W, λmax=365 nm) aydınlatılarak fotopolimerizasyon işlemi gerçekleştirildi. Ele geçen polimer numuneleri, olası reaksiyona girmemiş numunelerden ve fotobaşlatıcıdan arındırılmak üzere destile suda ekstrakte edildi.

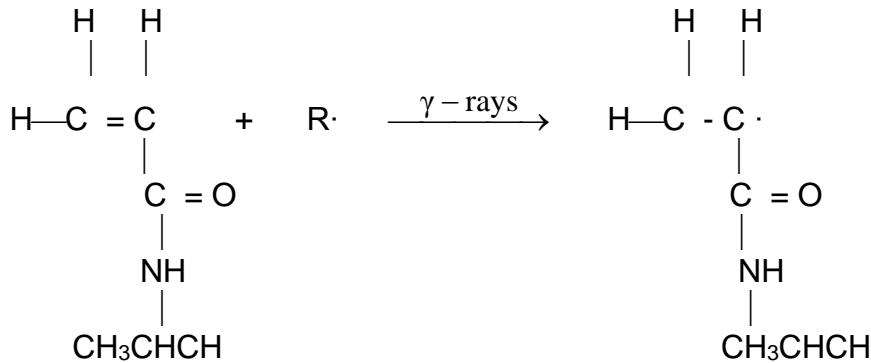
### 2.3.3. PNIPAAm ve Kopolimerinin Gama Radyasyonla Sentezi

1 g NIPAAm ve farklı miktarlarda IA (10,20 ve 30 mg), 10 mL destile su içerisinde manyetik olarak karıştırılarak ve azot gazı geçirilerek çözüldü. Bu çözeltiler, 5 mm iç çaplı 10 cm uzunluğunda cam tüplere aktarılarak tüpler kapatıldı. Çerkezköy-Gamma Pak A.Ş. ışınlama tesisinde 25°C'de <sup>60</sup>Co gama kaynağı (Nordion model ışınlama tesisinde) 3 kGy/saat ışınlama hızında farklı ışınlama dozlarında (24, 48 ve 72) dozlarında ışınlandı. Jeller süre sonunda cam tüplerden çıkartılarak şişme oranını, reaksiyona girmemiş maddeleri uzaklaştırmak ve karakterizasyon testlerinde kullanılmak üzere saf su içerisinde her gün suyu değiştirilmek suretiyle oda sıcaklığında bekletildi. Sulu monomer çözeltileri radyasyona maruz kaldığında, monomer (M) suyun radyolize uğraması sonucu oluşan ürünlerle (e<sup>-</sup><sub>aq</sub>, H<sup>·</sup>, HO<sup>·</sup>, etc.) reaksiyona girerek M. radikali oluşur (El-Mohdy, 2008). Poli (NIPAAm-ko-IA) hidrojelinin bu yöntemle sentez aşamaları aşağıda kısaca özetlenmiştir:

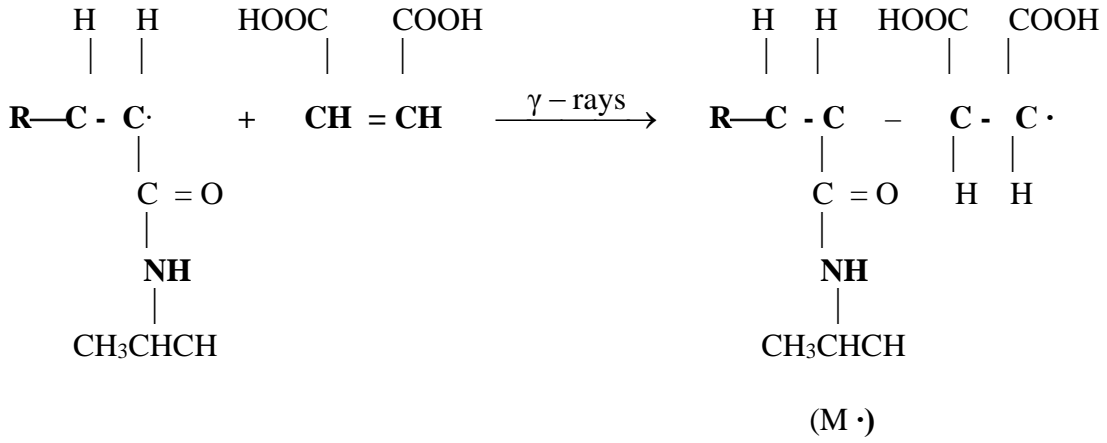
a)Radikal Oluşumu:



b) Başlama:



**c) Kopolimerizasyon:**



Oluşan M• radikalleri kendi aralarında birleşerek ilerlerler. Jelleşme noktası (Dg) oluşuncaya kadar devam eden bu zincirleme reaksiyonu sonucu bu büyük zincirler biraraya gelerek polimerizasyon sonlanır. Nagaoka ve arkadaşları bu Dg değerinin saf PNIPAAm hidrojel için 71 Gy olarak bulmuşlardır (Nagaoka, 1993). Radyasyon polimerizasyonu ile sentezlenen hidrojellerin formülasyonu Tablo 2.1'de verilmiştir.

**Tablo 2.1** Radyasyon Polimerizasyonu İle Sentezlenen Hidrojellerin Formülasyonu

Jel Adı	Mol % IA		Işınlama dozu (kGy)	Jel %
	Sentez	In gel		
PNIPAAm(1)	0.0	0.0	48	95.0
P(NIPAAm/IA)-1	1.0	1.0	48	92.3
P(NIPAAm/IA)-2	2.0	2.0	48	91.1
P(NIPAAm/IA)-3	3.0	3.0	48	90.0
P(NIPAAm/IA)-4	1.0	1.0	82	94.5
P(NIPAAm/IA)-5	2.0	2.0	82	93.4
P(NIPAAm/IA)-6	3.0	3.0	82	92.9
P(NIPAAm/IA)-7	1.0	1.0	104	96.7
P(NIPAAm/IA)-8	2.0	2.0	104	95.4
P(NIPAAm/IA)-9	3.0	3.0	104	94.9

## 2.4.Hidrojellerin Karakterizasyonu

### 2.4.1. Ekstraksiyon Yöntemi ile Jel Yüzdesi Tayini

Polimerizasyon aşamasından sonra hidrojellerin jel yüzdelерinin hesaplanması için öncelikle tüm jeller sentez sonrası liyofilizatörde kurutuldu. Kuru tartımları alındı. Daha sonra reaksiyona girmemiş monomer, başlatıcı ve diğer safsızlıklar da arındırılmak üzere saf su içinde 1 hafta bekletildiler. Bu süre zarfı içinde buldukları su 48 saat ara ile yenilendi. 1 hafta sonunda jeller buldukları ortamdan ayrılıp liyofilizatörde sabit tartıma gelene dek kurutuldular.

Jel yüzdeleri aşağıdaki eşitlikten yararlanılarak hesaplandı:

$$\text{Çözünür Oranı (\%)} = (m_{\text{kuru başlangıç}} - m_{\text{kuru son}}) / m_{\text{kuru başlangıç}} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{Jelleşme(\%)} = 100 - \text{Çözünür Oranı (\%)} \quad (2)$$

$m_{\text{kuru başlangıç}}$ , sentez sonrası kuru jelin ağırlığı;  $m_{\text{kuru son}}$ , ekstrakte edilmiş jelin kurutulduktan sonraki ağırlığıdır.

### 2.4.2.Jellerin Sabit Sıcaklıkta ve Değişen Sıcaklıklarda Şişme Davranışı

#### i. Sabit Sıcaklıkta Şişme Davranışının İncelenmesi

C . Ölçümler 25 °C de sabit sıcaklıkta yapıldı. Jellerin şişme dereceleri ile ilgili eşitlikler aşağıda ifade edilmiştir:

Hacimce şişme oranı  $q_v = (\text{Şişmiş jel çapı}/\text{Kuru jel çapı})^3$

$$q_v = (D_s/D_d)^3$$

Hacimce bağıl şişme oranı  $V_{rel} = (\text{Şişmiş jel çap}/\text{Sentez sonrası jel çapı})^3$

$$V_{rel} = (D_s/D_{sen})^3$$

Şişmiş jeldeki polimer hacim kesri  $n^2 = 1 / q_v$

Ağırlıkça şişme oranı  $q_w = \text{Şişmiş jel ağırlığı}/\text{Kuru jel ağırlığı}$   
 $q_v = m_s/m_d$

#### ii. Sıcaklık Değişimlerine Bağlı Şişme Testi

Kurutulan hidrojellerin su banyosunda artan sıcaklıkta ve su içindeki şişme davranışları, zamana bağlı kütle değişim eğrileri ile gravimetrik ölçümlerle izlendi ve denge şişme oranları saptandı. Ölçümler 25°C ile 40°C sıcaklıkları arasında yapıldı.

### 2.4.3. Tampon Çözeltilerin Hazırlanışı

#### *pH 6.9 ve pH 5 Fosfat Tampon Çözeltinin Hazırlanması*

a çözeltisi: 1/15 M Monopotasium fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 9.073 g tartıldı ve 1 L'ye saf su ile tamamlandı. b çözeltisi: 1/15 M Disodyum fosfat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O) 11.87 g tartıldı ve 1L' ye saf su tamamlandı. pH 6.9 için = 534 mL (a) çözeltisi ile 413 mL

(b) ile 1 L'ye tamamlandı. pH 5 için = 992 mL (a) çözeltisi, 8 mL (b) çözeltisi ile 1 L'ye tamamlandı. 31

#### *pH 2 Tampon Çözeltinin Hazırlanması*

a çözeltisi: 2.1014 g sitrik asit ( $C_6H_8O_7$ ) tartılıp 100 mL' ye saf su ile tamamlandı.

b çözeltisi: 1M 20 mL NaOH çözeltisi hazırlandı. c çözeltisi: Hazırlanan (a ) ve (b) çözeltileri birleştirildi. d çözeltisi: 0.1 M 250 mL HCl çözeltisi hazırlandı. 75.5 mL (c) çözeltisi, 174.5 mL (d) ile 250 mL'ye tamamlanır.

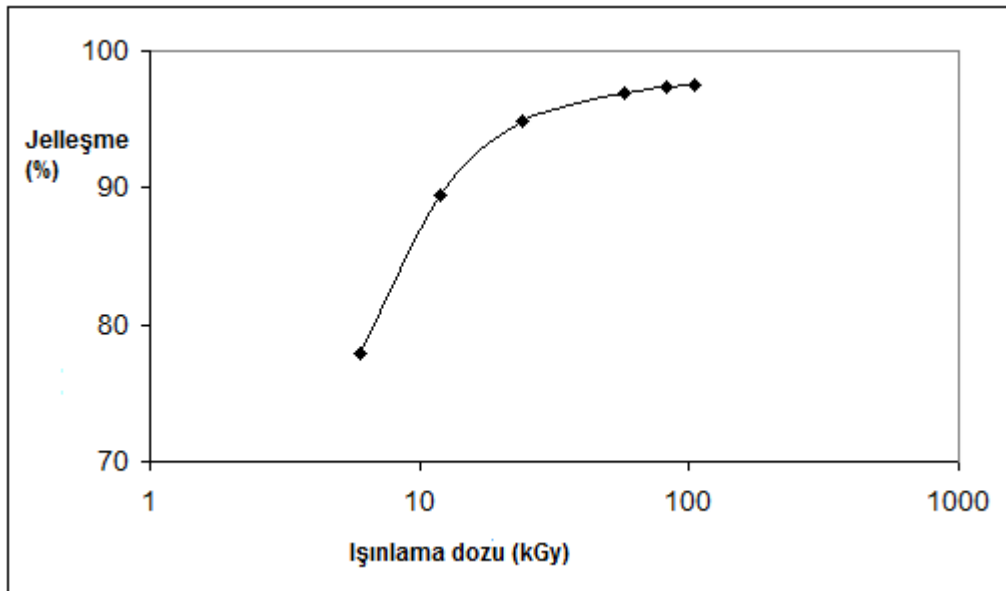
#### **2.4.4. Jellere İlaç Yüklenmesi ve Salım Davranışlarının İncelenmesi**

Jeller pH 6.9'deki fosfat tamponunda çözülmüş 50 ppm (mg/L)'lik MB dengeye gelene kadar 4 °C'de 1 gün boyunca şişmeye bırakıldılar. Jellerin ne kadar ilaç adsorpladığı hesaplandıktan sonra dekante edilen jeller tampon çözeltiye konarak 37°C'de zamana bağlı olarak 664 nm dalga boyunda UV-VIS spektrofotometre kullanılarak adsorpsiyon ve salım davranışları incelendi

### **3. BULGULAR VE TARTIŞMA**

#### **3.1. Jelleşme Yüzdesi Tayini**

Hem konvansiyonel polimerizasyona göre hem de radyasyon polimerizasyon yöntemlerine göre sentezlenen hidrojellerin jelleşme yüzdeleri Denklem 1 ve 2'ye göre hesaplandı. Konvansiyonel polimerizasyon yöntemine göre sentezlenen jellerin jelleşme yüzdesi %99 ve radyasyon polimerizasyon yöntemine göre sentezlenen hidrojellerin jelleşme yüzdeleri Tablo 2.1'de verilmiştir. Tablo 2.1 ve Şekil 3.1'de görüldüğü üzere ışınlama dozu arttıkça jelleşme yüzdesi artmaktadır.



**Şekil 3.1.** Işınlama dozuna bağlı olarak jelleşme yüzdesi

### 3.2. Sentezlenen Kopolimerlerdeki Komonomer Yüzdeleri

Işınlanan ve jelleşen kopolimerik hidrojeller sentez sonrası saf su içinde 1 hafta bekletildiler. Bu suyun içine fenolftalein indikatörü ilave edilerek 0.01 N NaOH ile titre edilerek kopolimerdeki IA miktarı tayin edildi. Tablo 2.1 sentez öncesi ve sonrası IA miktarı gösterilmiştir.

### 3.3. Sentezlenen Hidrojellerin Şişme Davranışının İncelenmesi

Zamana bağlı olarak gravimetrik şişme davranışları incelenen hidrojellerin kütlece şişme yüzdesi aşağıdaki denkleme bağlı olarak hesaplandı:

$$\text{Kütlece şişme (\%)} = [(m_t - m_0) / m_0] \times 100$$

$m_0$  başlangıçtaki kuru jelin kütlesi ve  $m_t$  ise zamana bağlı olarak t anında şişen hidrojelin kütlesidir.

Tüm jellerin suda başlangıçta hızla artan kütlelerinin 24 saat sonunda dengeye vardığı gözlemlenmiştir.

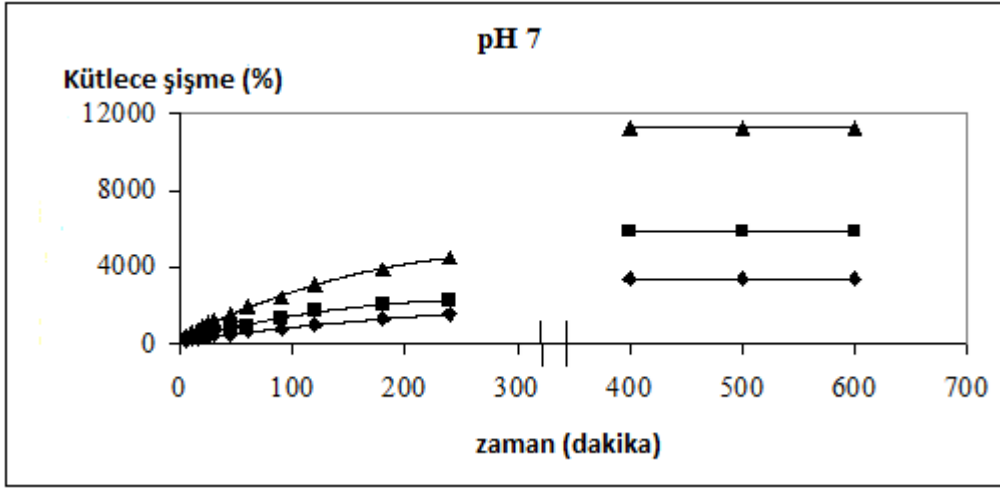
### 3.4. Kopolimerlerin Şişme Davranışının pH'a Bağlı Olarak İncelenmesi

Bütün pH'a duyarlı jeller yapısında iyonik grup içerirler ve pH değişimlerine proton alarak ya da proton vererek şişerler ya da büzülürler (Xiang, 2007).

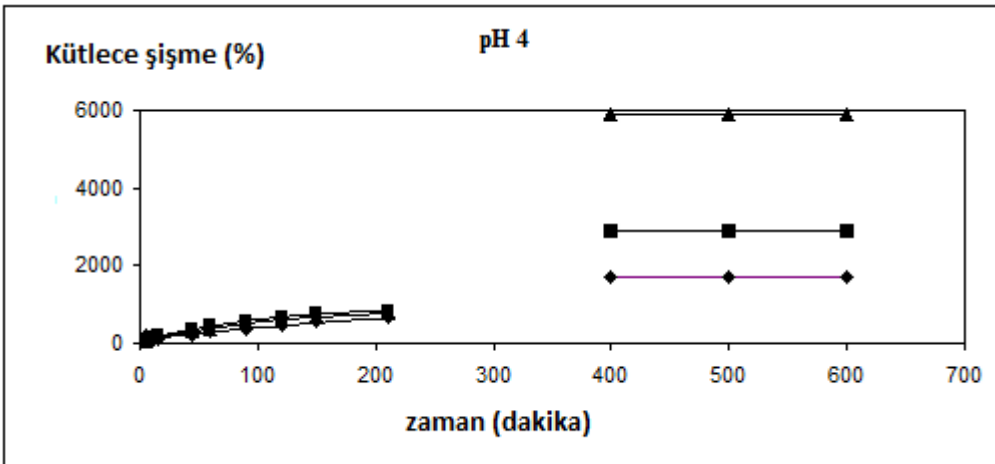
Şekil 3.2-Şekil 3.5'de saf PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-IA) hidrojellerinin 25°C'de pH 2 ve 8 arasında farklı tampon çözeltilerde bekletilerek hesaplanan dengedeki şişme derecesin pH'a bağlı değişimi görülmektedir. Hidrojelin polielektrolit davranışına bağlı olarak hidrojellerin şişmesinin tampon çözeltinin pH'ına bağlı olarak arttığı bulunmuştur.

Saf PNIPAAm'ın sulu çözeltide iyonize olacak bir gruba sahip olmadığı için iyonik bir hidrojel olmadığından dolayı tampon çözeltisinin pH'ına bağlı bir değişim olmadığı bulunmuştur. pH'a duyarlı grup olan itakonik asitin birinci ve ikinci iyonlaşma dereceleri  $pK_{a1}=3.85$ ,  $pK_{a2}=5.44$ 'dir (Weast, 1972). Bu iyonlaşma dereceleri birbirine oldukça yakın olduğu için bu pH değerlerine yakın şişmeler çakışmakta ve bir basamaklı şişme değişikliği gözlenmektedir. Ayrıca bu iyonlaşma derecelerine yakın pH'larda ani şişme değişikliği görülmektedir. Bunun nedeni, zayıf iyonize grupları (itakonik asitteki karboksil grupları) taşıyan bir polimerde iyonlaşma derecesi, pKa denilen spesifik bir pH'a geldiğinde belirgin olarak değişir.

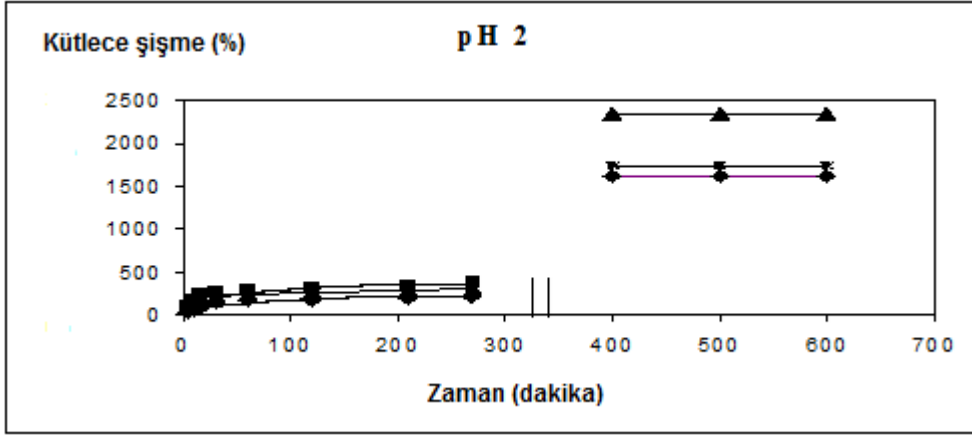
Ana zincire asılı grupların net yükündeki bu hızlı değişim polimer zincirlerinin hidrodinamik hacimlerinde de bir değişime sebep olur. Büzüşmüş halden genişlemiş hale geçiş, ağ yapının yükünü nötralize eden hareketli karşıt iyonların ortaya koydukları osmotik basınçla açıklanır (Krusic, 2006). Bu yüzden ana polimer zincirine diprotik asit içeren grupların ilavesi pH'a bağlı olarak şişme kinetiğini ve dengedeki şişme değerlerini değiştiren en önemli faktörlerden biridir.



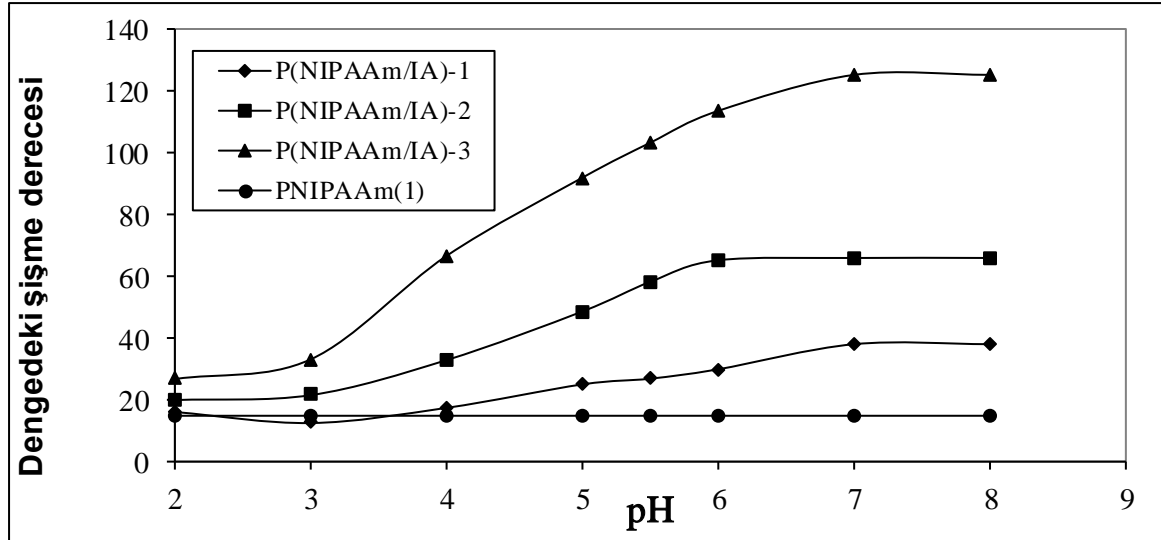
**Şekil 3.2.** Zamana bağlı olarak p(NIPAAm-ko-IA) hidrojellerin 25°C'de pH 7 tampon çözeltisinde kütlece şişmesi (%):  
 (♦) P(NIPAAm/IA)-1; (■)P(NIPAAm/IA)-2; (▲)P(NIPAAm/IA)-3.



**Şekil 3.3.** Zamana bağlı olarak p(NIPAAm-ko-IA) hidrojellerin 25°C'de pH 4 tampon çözeltisinde kütlece şişmesi (%):  
 (♦) P(NIPAAm/IA)-1; (■)P(NIPAAm/IA)-2; (▲)P(NIPAAm/IA)-3.



**Şekil 3.4.** Zamana bağlı olarak p(NIPAAm-ko-IA) hidrojellerinin 25°C'de pH 2 tampon çözeltisinde kütlece şişmesi (%):  
 (◆) P(NIPAAm/IA)-1; (■)P(NIPAAm/IA)-2; (▲)P(NIPAAm/IA)-3.



**Şekil 3.5.** pH'a bağlı dengedeki şişme derecesi

### 3.5. Sentezlenen Kopolimerlerin Şişme Davranışının Sıcaklığa Bağlı Olarak İncelenmesi

PNIPAAm jellerinin diğer bir karakteristik özelliği ise sıcaklığa bağlı faz geçişi göstermesidir. Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı (LCST) altında hidrofilik özellik gösterirken, LCST üzerindeki sıcaklıklarda hidrofobik özellik taşımaktadır. Sentezlenen hidrojelilerin bu karakteristik özelliği sıcaklık artışı ile hacimce şişme davranışı takip edilerek incelendi. Elde edilen kuru jellerin dijital kumpas kullanarak ilk çapları alındı ve saf su içerisinde konuldu. Su banyosunda



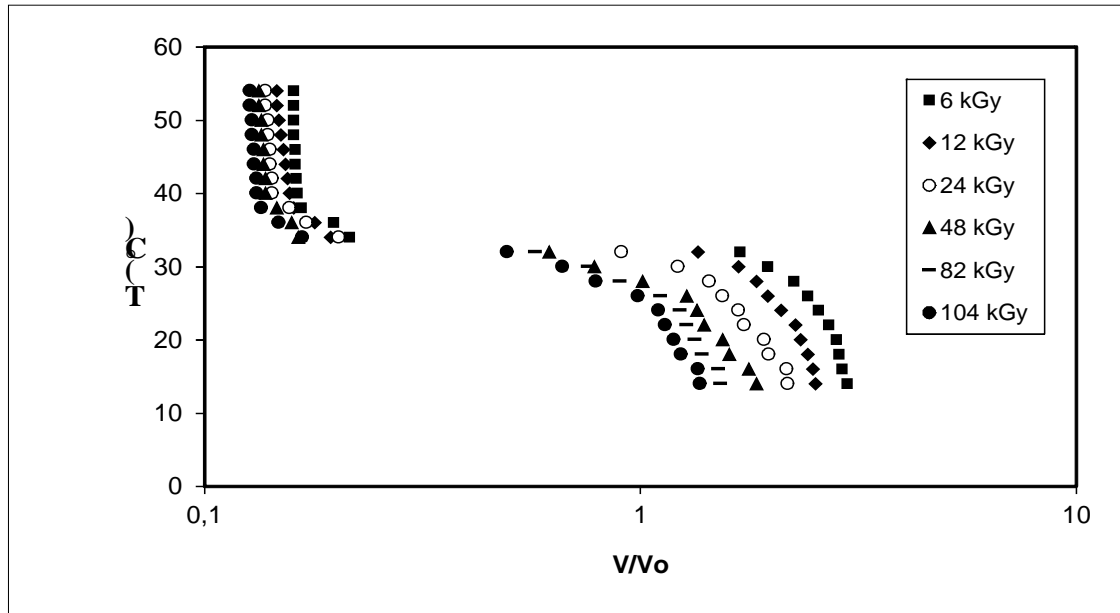
içerisinde sıcaklık birer derece arttırılmak suretiyle 25 - 40°C arasında periyodik şişmiş jellerin çapları kumpas ile ölçümleri alındı. Hacimce şişme yüzdesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\text{Hacimce şişme oranı} \quad V/V_0 = (\text{Şişmiş jel çapı}/\text{Kuru jel çapı})^3$$

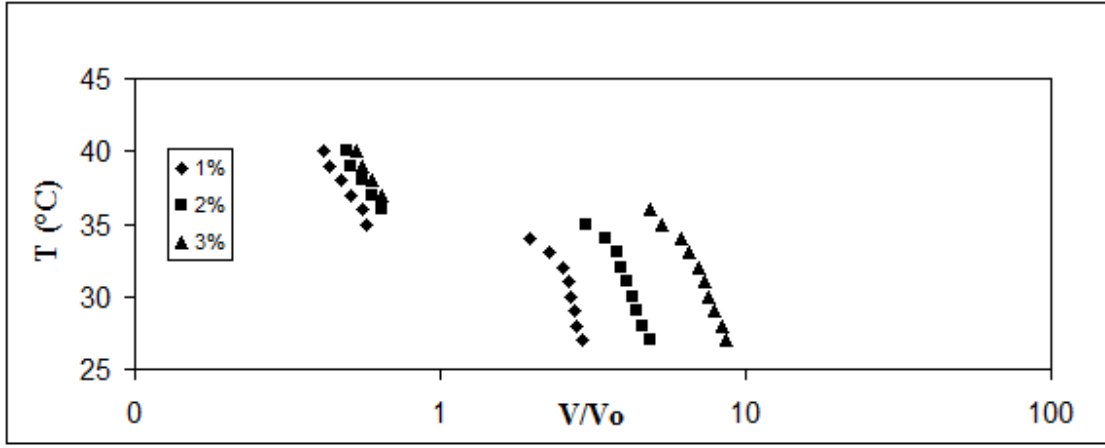
$$V/V_0 = (D_s/D_d)^3$$

Şekil 3.6'de görüldüğü üzere, ışınlama dozu arttıkça sentezlenen PNIPAAm hidrojellerinin LCST değerlerinin çok az azalma gösterdiğini ve LCST değerlerinin 32-34°C arasında olduğu gözlenmiştir. LCST sıcaklığının altında suda şişen PNIPAA jelleri, bu sıcaklığın üzerinde ise hidrofobik etkileşimler arttığı için büzülme davranışı göstermektedir.

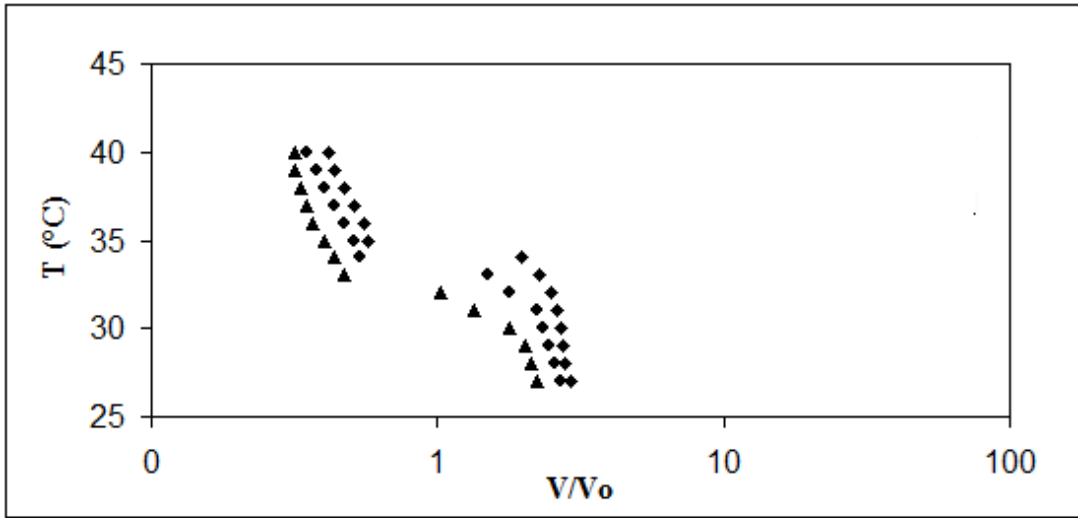
Şekil 3.7'de ise sentezlenen P(NIPAAm-ko-IA) hidrojellerinin kopolimer içerisindeki IA miktarının arttıkça LCST değerlerinde artış gözlenmiştir. Şekil 3.7'de görüldüğü üzere saf PNIPAAm'ın LCST değeri 33°C iken bu değer IA yüzdesi arttıkça 37°C'lere kadar çıkmıştır. PNIPAAm kopolimerleri üzerinde daha önce yapılan çalışmalarda da ana PNIPAAm zincirine hidrofobik monomerler eklendiğinde LCST değerinin arttığı ve hidrofobik monomerler eklendiğinde LCST değerinin azaldığı gözlemlenmiştir. Aldığımız veriler, literatürdeki bu sonuçlarla uyumludur (Shibayama, 1993).



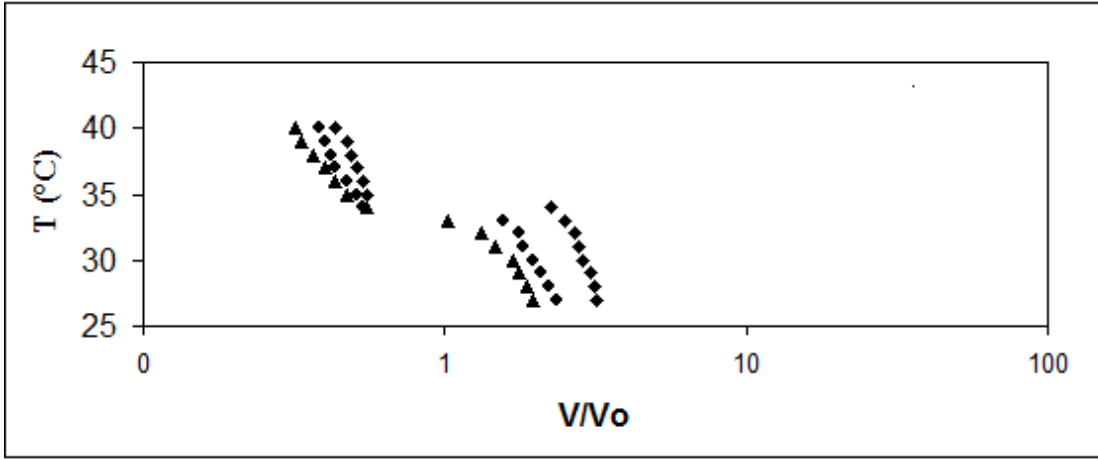
**Şekil 3.6.** Farklı ışınlama dozlarında sentezlenen PNIPAAm hidrojellerinin sıcaklığa bağlı hacimce dengedeki şişmesi



**Şekil 3.7.** Farklı komonomer miktarlarında 24 kGy'de radyasyonla sentezlenen P(NIPAAm-ko-IA) hidrojellerinin sıcaklığa bağlı hacimce dengedeki şişmesi



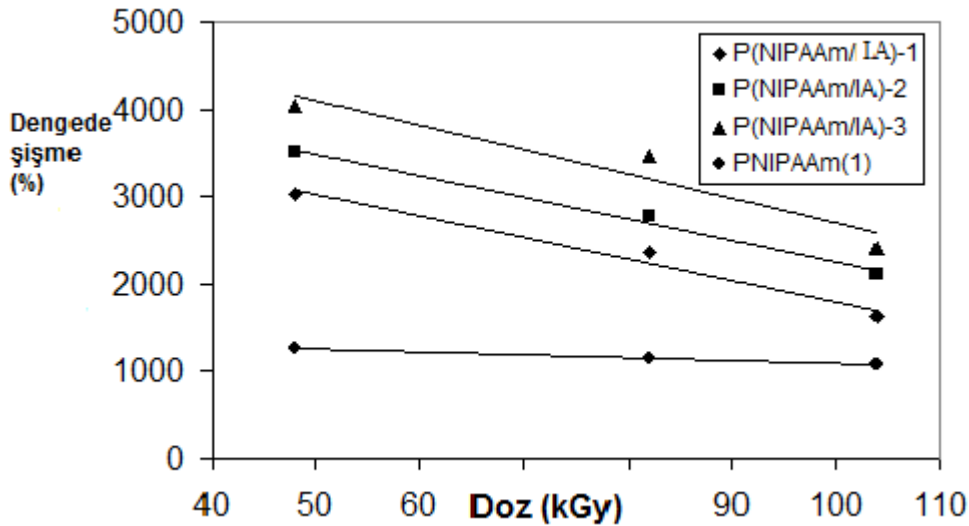
**Şekil 3.8.** Farklı komonomer miktarlarında konvansiyonel yöntemle sentezlenen P(NIPAAm-ko-IA) hidrojelinin sıcaklığa bağlı hacimce şişme davranışının incelenmesi (▲-%1, ●-%2, ◆-%3)



**Şekil 3.9.** Farklı komonomer miktarlarında UV-radyasyonla sentezlenen P(NIPAAm-ko-IA) hidrojelinin sıcaklığa bağlı hacimce şişme davranışının incelenmesi (▲-%1, ●-%2, ◆-%3)

### 3.6. Sentezlenen Kopolimerlerin Şişme Davranışının Işınlama Dozuna Bağlı Olarak İncelenmesi

Şekil 3.10'da görüldüğü üzere, PNIPAAm ve P(NIPAAm/IA) hidrojellerinin dengedeki kütlece şişme yüzdesi ışınlama dozu arttıkça azalmaktadır. Işınlama dozu arttıkça hidrojellerdeki çapraz bağlanma yoğunluğu arttığı için hidrojellere daha az miktarda su nüfuz etmektedir.



**Şekil 3.10.** PNIPAAm ve P(NIPAAm/IA) hidrojellerinin dengedeki şişme (%) ışınlama dozuna ve komonomer miktarına bağlı olarak incelenmesi

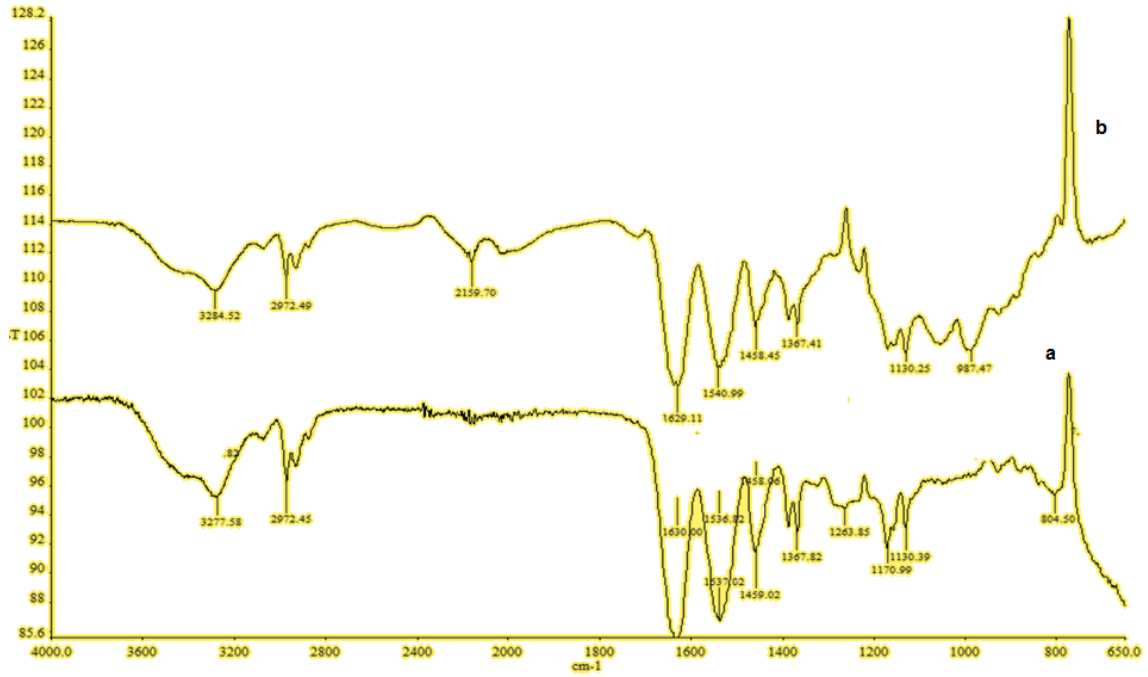
### 3.7. Sentezlenen Kopolimerlerin Şişme Davranışının Komonomer Oranına Bağlı Olarak İncelenmesi

Şekil 3.10'de görüldüğü üzere, P(NIPAAm/IA) hidrojenlerinin dengedeki kütlece şişme yüzdesi hazırlanan hidrojenlerde komonomer (IA) miktarı arttıkça artmaktadır. Çünkü IA hidrofilik anyonik bir monomerdur. IA'daki karboksil grupları arasında elektrostatik interaksyon ve karşılıklı itme nedeniyle daha fazla su hidrojenlere nüfuz eder ve bu da dengedeki şişme yüzdesini artırır.

### 3.8. Hidrojenlerin Karakterizasyonun İncelenmesi

#### 3.8.1. Hidrojenlerin FT-IR Spektrumu

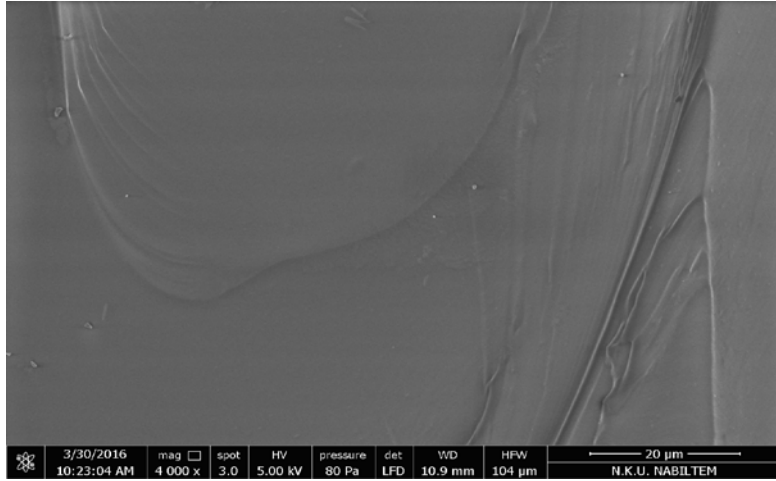
Şekil 3.11'da saf PNIPAAm ve P(NIPAAm/IA) hidrojenlerinin FT-IR spektrumu görülmektedir. 1630  $\text{cm}^{-1}$  ve 1540  $\text{cm}^{-1}$ 'de PNIPAAm ait amit I (C=O) ve amit II (N-H) bantlarına ait pikler bulunmaktadır. Itakonik asidin 1720  $\text{cm}^{-1}$ 'de karbonil (C=O) bandı gözükmemektedir.



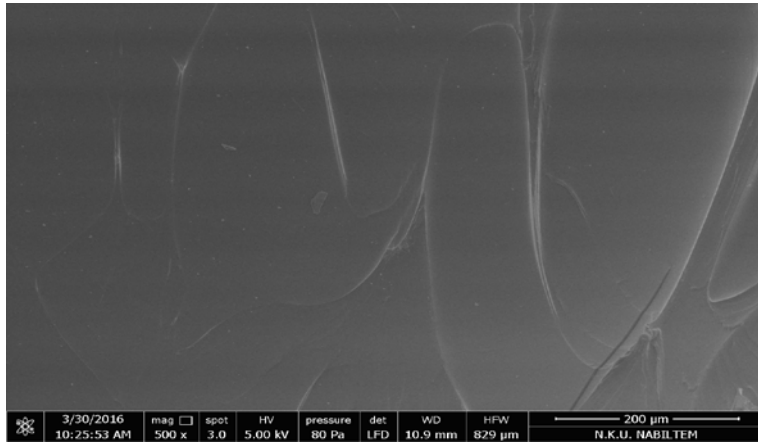
Şekil 3.11. Saf PNIPAAm (a) ve P(NIPAAm/IA) (b) hidrojenlerinin FT-IR spektrumu

#### 3.8.2. Hidrojenlerin SEM Görüntüleri

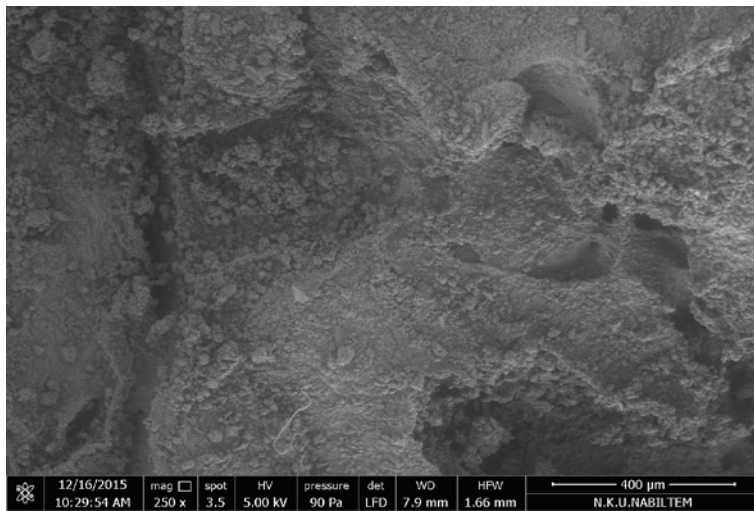
Sentezlenen hidrojenlerin morfolojik analizleri SEM Cihazı ile yapılmıştır. Şekil 3.12'de görüldüğü üzere, saf PNIPAAm ve P(NIPAAm/IA) hidrojenlerinin düzgün ve pürüzsüz bir yüzeye sahipken ilaç yüklü (MB) hidrojenlerin SEM görüntülerinin pürüzlü olduğu görülmektedir.



(a)



(b)



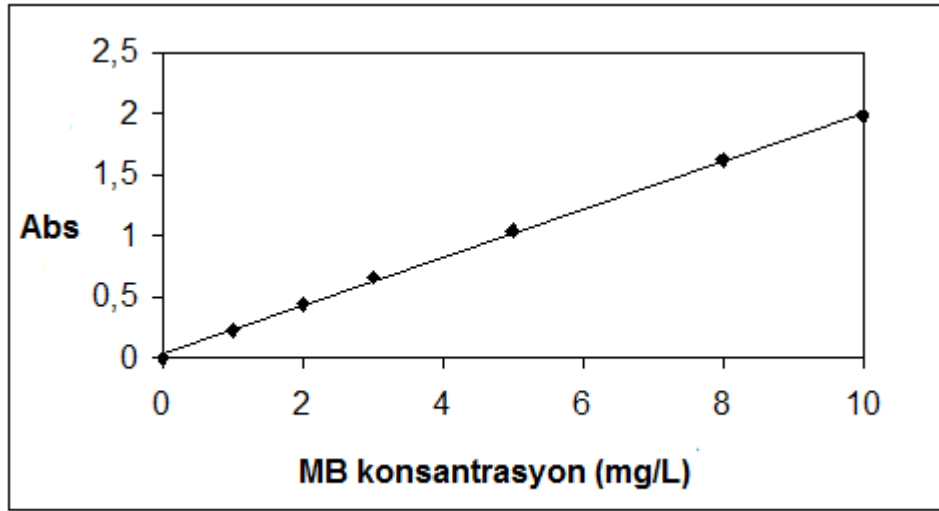
**Şekil 3.12.** Hidrojellerinin SEM görüntüleri (a) saf PNIPAAm (b) P(NIPAAm/IA) (c) MB yüklü P(NIPAAm/IA)

### 3.9. İlaç Yüklenmesi ve Salım Davranışlarının İncelenmesi

Bu çalışmada, üç farklı yöntemle sentezlenen PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-IA) hidrojellerinin saf sudaki dengede şişme davranışı en yüksek olan gama radyasyonu ile sentezlenen Tablo 2.1'de tanımlanan P(NIPAAm-ko-IA)-3 hidrojeli ilaç yüklenmesi ve salım davranışları incelenmesinde kullanılmıştır.

Bu projede, model ilaç olarak Metilen Mavisi (MB) kullanıldı. Jeller pH 6.9'deki fosfat tamponunda çözölmüş 50 ppm (mg/L)'lik MB dengeye gelene kadar 4 °C'de 1 gün boyunca şişmeye bırakıldılar. Jellerin ne kadar ilaç adsorpladığı hesaplandıktan sonra dekante edilen jeller tampon çözeltiye konarak 37°C'de zamana bağılı olarak 664 nm dalga boyunda UV-VIS spektrofotometre kullanılarak adsorpsiyon ve salım davranışları incelendi. MB yüklemesi (uptake) hesabı için öncelikle

Şekil 3.12'de görölen kalibrasyon eğrisi hazırlandı. 1 günlük ilaç yüklemesi sonrasında jel ilaç çözeltisinden ayrıldı. Geriye kalan ilaç çözeltisinden 3 mL alındı ve Shimadzu UV-spektrofotometre cihazı ile MB'in 664 nm'deki dalga boyunda maksimum absorbans gösterdiği göröldü.



Şekil 3.13. MB'in kalibrasyon doğrusu

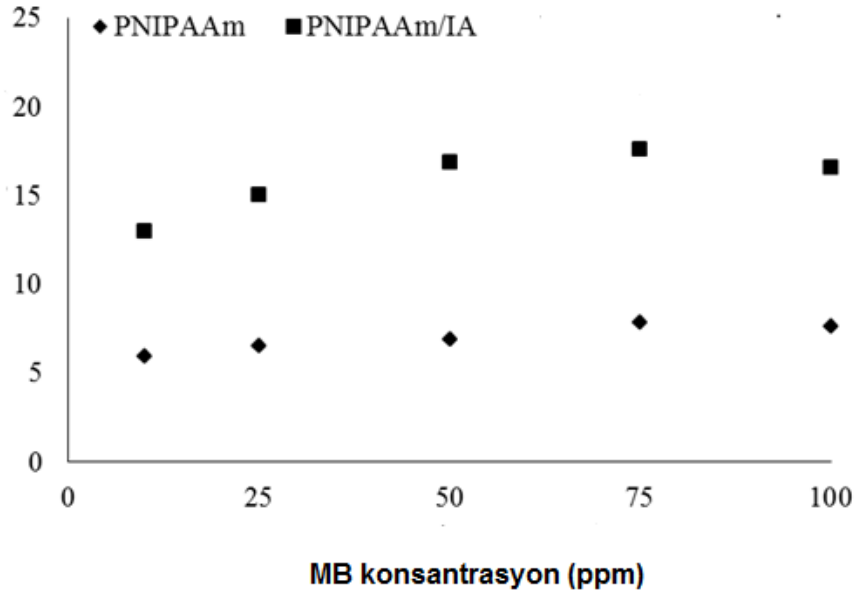


Şekil 3.14. MB'nin UV-VIS spektrumu

MB'in saf PNIPAAm hidrojeline adsorpsiyonu iyonik olmayan polimer karakterinden dolayı çok azdır. P(NIPAAm-ko-IA) hidrojelinde IA miktarı arttıkça MB adsorpsiyonu artmaktadır. MB'in katyonik grupları ile itakonik asitin karboksil grupları arasında interaksiyon olması nedeni ile MB adsorpsiyonu artmaktadır (PNIPAAm ve P(NIPAAm/IA) hidrojellerinin adsorpsiyon kapasitesi ve salım yüzdesi Şekil 3.15 ve Şekil 3.16'de görülmektedir. Hidrojellerin MB adsorpsiyon kapasitesi itakonik asit ilavesi ile 6.0'dan 13.0 mg MB/g kuru jel artmıştır. Elde edilen absorbans verisi, kalibrasyon eğrisinden elde edilen eşitlikte yerine konularak ilaç konsantrasyonu hesaplandı. Başlangıçtaki ve yükleme sonrası çözeltideki ilaç konsantrasyonu farkından, hidrojel içine alınan ilaç miktarı hesaplandı.

MB'in salım deneyini yapabilmek için 37°C'ye ayarlanmış su banyosu kullanıldı. Her numune 20 mL'lik pH 6.9'luk fosfat tamponu içine bırakıldı. Belli zaman aralıklarında, numunelerin bulunduğu çözeltilerden 3 mL alınıp, yerine aynı miktarda taze fosfat tamponu ilave edildi. Salınan ilaç miktarı spektrofotometre ile MB için 664 nm'de yapılan ölçümlerle saptandı. Şekil 3.14'de görüldüğü üzere, P(NIPAAm/IA) hidrojelinin saf PNIPAAm hidrojeline kıyasla salım miktarının yüksek olduğu görülmektedir. Çünkü P(NIPAAm/IA) hidrojeli içerdiği hidrofilik gruplar nedeniyle çok şişmekte ve ilaç salımı daha fazla olmaktadır (Krusic, 2016).

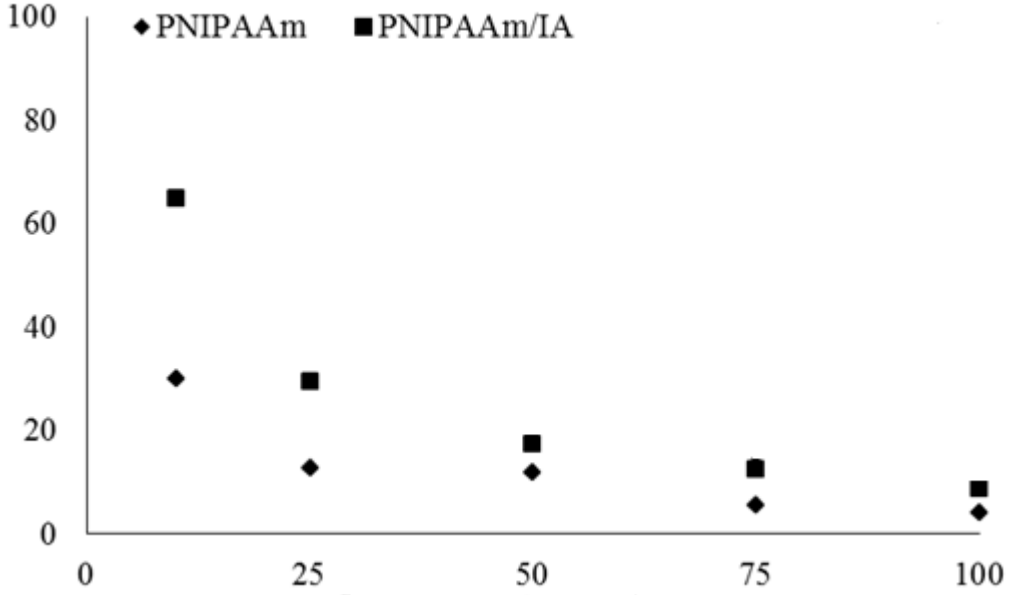
**Adsorpsiyon kapasitesi  
(mg MB/kuru hidrojel)**



**Şekil 3.15.** Farklı MB konsantrasyonlarında PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-IA) hidrojellerinin adsorplama kapasitesi (mg MB/ kuru hidrojel)



### MB Salım (%)



**Şekil 3.16.** PNIPAAm ve P(NIPAAm-ko-IA) hidrojenlerinin 37°C ve pH 6.9 fosfat tamponunda salım (%)

## 4. SONUÇLAR

Günümüzde uygulanan kanser kemoterapisinin tümörlü hücrelere yeterli etkiyi gösterememesi ve uygulanan ilaçların yarattığı yan etkiler nedeniyle, son yıllarda bu sorunların giderilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan bu araştırmaların temel prensibi, ilacın kanser hücresine hedeflenerek doğru zaman ve miktarda kontrollü olarak uygulanmasıdır. Polimerler ilaç salımı çalışmalarında en çok tercih edilen biyomalzemeler arasındadır.

Kontrollü ilaç salınım sistemleri olarak kullanılabilen hidrojenler yüksek su içerikleri, doğal dokulara benzeyen lastiksi özellikleri ve vücut sıvılarına karşı az ya da çok geçirgen olmalarından dolayı biyomedikal uygulamalar için uygundur. Hidrojenler çevrelerindeki uyarıya karşı cevap verebilirler. Kontrollü salım sistemlerinde, ilaç hidrojel içerisine dahil edilir ve daha sonra çevredeki değişikliğe cevap olarak salınır. Hidrojel malzemesinin özelliğine göre, çevredeki pH ya da sıcaklık değişimine cevap olarak şişer ya da büzülür.

Bu proje kapsamında, farklı polimerizasyon teknikleri (konvansiyonel, UV-radyasyon ve gama radyasyon) kullanılarak pH ve sıcaklığa duyarlı hidrojenlerin sentezlendi. Kopolimerlerin jelleşme yüzdeleri ekstraksiyon yöntemi ile bulundu. Bunun için hidrojenler sentez sonrası destile su içinde ekstrakte edildiler. Bu yöntemle hidrojenlerden reaksiyona girmeyen kısımlar uzaklaştırılıp, jelleşme yüzdeleri hesaplandı. Sonuçlara göre, sentezlenen kopolimerlerin jelleşme yüzdeleri %98 üzerinde bulundu.

Farklı sıcaklık ve pH'larda yapılan şişme deneyleri sonuçları incelendiğinde sentezlenen kopolimerlerin başarılı bir şekilde hem pH'a hem de sıcaklığa duyarlı olarak sentezlendiği görüldü. Jellerin karakterizasyonu için

FTIR spektrumları alındı ve yüzey morfojileri SEM ile incelendi.Hidrojellere ilaç yüklenmesi ve kontrollü ilaç salım davranışları incelenerek, elde edilen sonuçlar, mesaneye-özü ilaç salımı açısından değerlendirildi.

Bunun için ilaç adsorpsiyonu ve hidrojellerin kontrollü salınım davranışlarını araştırmak için metilen mavisi model ilaç olarak seçilmiştir.İlaç salınımı kalın bağırsak ortamına uygun olan pH=6,9'da incelenmiştir. Başlangıç ilaç yükleme miktarının, çözelti sıcaklık ve pH'ının hidrojellerin salım davranışlarına olan etkileri incelendi. Salım çalışmaları, hidrojellerin salım davranışı etkileyen temel parametrelerin bazılarının çözelti pH ve sıcaklığının olduğunu gösterdi.

Sentezlenen kopolimerlerin biyo-uyumluluk testleri, in vitro ve in vivo deneyleri tasarlanarak önerilecek yeni bir BAP projesi ile sağlık sektöründe, özellikle günümüzde artan kanser hastalarına alternatif bir tedavi yönteminin geliştirilerek etkili bir ilaç taşıyıcı sistemin geliştirmesine yönelik çalışmalarımıza devam edilecektir.

Bu proje kapsamında geliştirilen ve test edilecek olan malzemelerin biyoyumlu, sentetik, kimyasal olarak tanımlı ve klinik olarak kolay kullanılabilir malzemeler olması sebebi ile sanayiye geçişleri kolay olacaktır. Böylece ileri teknoloji ürünlerin sanayiye kazandırılması ve hastaların hayat kalitelerinin yükseltilmesi mümkün olacaktır.

## 5.KAYNAKLAR

- Brooks B.W. Suspension polymerization processes, *Chem. Eng. Technol.* 33, 1737–1744, 2010.
- Chase, H.A. Purification of proteins by adsorption chromatography in expanded beds, *Trends Biotechnol.*, 12, 296–303, 1994.
- Cosgrove T., Fler G.J. and Scheutjens J.M., Scheutjens H.M., Stuart M.A.C., Vincent B. *Polymers at Interfaces*, Chapman & Hall, London, 1993.
- Çetin, M., Krotonik Asit-Akrilamid-Akrilik Asit içeren Hidrojellerin Şişme Davranışları ve Pantoprazol-Na'nın Kontrollü Salımında Kullanılabilirliğinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 29-31, 2006.
- Daganl, R., Intelligent gels, *Chemical & Engineering News*, 75, 26-37, 1997.
- Davis K.A, Anseth K.S. Controlled release from crosslinked degradable networks, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 19, 385–423, 2002.
- El-Mohdy HI, Safrany A. Preparation of fast response of superabsorbent hydrogels by radiation polymerization and crosslinking of N-isopropylacrylamide: in solution. *Radiat Phys Chem* 77, 273-279, 2008.
- Filippov A, Tarabukina E., Simonova M., Synthesis and investigation of double stimuli-responsive behavior of N-Isopropylacrylamide and maleic acid copolymer in solutions, *J. Macromol. Sci. Phys.* 293, 555-565, 2015.
- Guarino V, Alvarez-Perez MC, Borriello A, Napolitano T, Ambrosio L. Conductive PANi/PEGDA macroporous hydrogels for nerve regeneration. *Adv Healthcare Mater* 2, 218-227, 2013.
- Harvey, J. A. Smart Materials, in *Mechanical Engineers' Handbook: Materials and Mechanical Design*, Volume 1, Third Edition, 2006.
- Hoffman A.S.H Hydrogels for biomedical applications, *Advanced Drug Delivery* 64, 18-23, 2012.
- Ilmain, F., Tanaka, T. and Kokufuta, E. Volume Transition in a Gel Driven by Hydrogen-Bonding, *Nature* 349, 400-401, 1991.
- Jagur-Grodzinski J. Polymeric gels and hydrogels for biomedical and pharmaceutical applications, *Polym. Adv. Technol.* 21, 27-47, 2010.
- Kim, S.W. Temperature sensitive polymers for delivery of macromolecular drugs, *Advanced Biomaterials in Biomedical Engineering and Drug Delivery Systems*, 126-133, 1996.
- Kopeček J. and Yang J. Hydrogels as smart biomaterials, *Polym Int* ,56, 1078–1098, 2007.
- Krusic, M.K. J. Filipovic, Copolymer hydrogels based on N-isopropylacrylamide and itaconic acid, *Polymer* 47 (2006) 148-155.
- Kumar A., Srivastava A., Galaev I.Y., Mattiasson B. Smart polymers: physical forms and bioengineering applications, *Prog. Polym. Sci.*, 32, 1205–1237, 2007.
- Kurecic, M., UV polymerization of poly(N-isopropylacrylamide) *Materials and technology* 46 87–91, 2012.
- Li Y., Tanaka T. Kinetics of swelling and shrinking of gels, *J. Chem. Phys.* 92 1365-1371, 1990.
- Mohan Y.M., Premkumar T., Joseph D.K, Geckeler K.E., Stimuli-responsive poly(N-isopropylacrylamide-co-sodium acrylate) hydrogels: A swelling study in

surfactant and polymer solutions, *Reac. Funct. Polym.* 67, 844-858, 2007.

N.M. Franson, N.A. Peppas, Influence of copolymer composition on water transport through glassy copolymers, *J. Appl. Polym. Sci.* 28 1299-1310, 1983.

Nagasawa, H., Gong, J.P., and Osada, Y. Intelligent gels, *Actualite Chimique* 175-181, 2002.

Panyukov S., Rabin Y. Statistical physics of polymer gels ,*Physics Reports* , 269, 1-131, 1996.

Peiffer, R.W. Applications of photopolymer technology. In photopolymerization fundamental and applications; Scranton, A.B., Bowman, C.N., ACS Symposium Series, American Chemical Society:Washington, DC, 1996; Vol. 673, 1-15.

Pişkin, E., *Polimer teknolojisine giriş*, Ankara Ofset A.Ş. İstanbul 199 s, 1987.

R.C. Weast, *Handbook of Chemistry and Physics*, 53<sup>rd</sup> ed. The Chemical Rubber Co., Ohio, 1972.

Saçak, M., *Polimer teknolojisi*, Gazi Kitabevi, Ankara, 2005.

Sahiner N., Godbey W.T., McPerson G.L., John V.T., Microgel, nanogel and hydrogel-hydrogel semi-IPN composites for biomedical applications: synthesis and characterization, *Colloid. Polym. Sci.* 284 1121-1129, 2006.

Seddiki N. and Aliouche D. Synthesis, rheological behavior and swelling properties of copolymer hydrogels, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 27(3) 447-457, 2013.

Shibayama, M. and Tanaka, T. Volume Phase-transition and relate phenomena of polymer gels, *Advances in Polymer Science*, 109, 1-62, 1993.

Stuart C. Thickett,, Robert G. Gilbert, Emulsion polymerization: State of the art in kinetics and mechanisms, *Polymer* 48 (2007) 6965-6991.

Tanaka, T. Phase Transition of Gels, *ACS Symposium*, 480, 1-21, 1992.

Xiang Y., Chen D., Preparation of a novel pH-responsive silver nanoparticle/poly(HEMA–PEGMA–MAA) composite hydrogel, *European Polymer Journal* , 43, 4178–4187, 2007.

Zhang F.,Wu W., Zhang X., Meng X., Tong G., Deng Y. Temperature-sensitive poly-NIPAAm modified cellulose nanofibril cryogel microspheres for controlled drug release, *Cellulose* 23, 415-419, 2016.

## 6. PROJE KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR, BİLDİRİLER

1- 29-31 Ekim 2015 tarihleri arasında de yapılan Bulgaristan, Sofya'da Smart and Green Interfaces: Fundamentals and Diagnostics adlı sempozyuma "Preparation of N-isopropylacrylamide/itaconic acid/pumice highly swollen composite gels" adlı poster bildiri sunuldu. Bu çalışma, makale haline dönüştürülüp sempozyum organizasyonuna J. Colloid and Interface Sci. dergisine basılmak üzere gönderildi (Ek-1, Ek-2).

2- 04-06 Mayıs 2016 tarihleri arasında, Yunanistan, Atina'da Smart and Green Interface sempozyumuna "Superabsorbent conducting hydrogel composite produced from semi-IPN poly(acrylamide-co-maleic acid) pumice with pH sensivity for methylene blue dye removal" adlı poster bildiri (Ek-3, Ek-4).

3-12-13 Mayıs 2016 tarihleri arasında yapılan 1.Uluslararası Lif ve Polimer Araştırmaları Sempozyumu'nda "Sıcaklığa duyarlı yeni polimer ile kaplanmış antibakteriyel pamuklu kumaşların şişme ve karakteristik özelliklerinin incelenmesi" adlı poster bildiri sunuldu (Ek-5, Ek-6).

4- 04-07 Eylül 2016 tarihleri arasında düzenlenecek Hacettepe Üniversitesi'nin düzenlediği Polimer 2016-VI. Ulusal Polimer Bilim ve Teknolojisi Kongresi'de sunulmak üzere "pH'a Duyarlı ve İletkenlik Özelliklerine Sahip Hidrojellerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyomedikal Alanda Kullanımının İncelenmesi" bildiri kabul edildi (Ek-7, Ek-8).

## 7-EKLER