

**YÜK BOŞALIMI TEKNİĞİYLE HAZIRLANAN AKILLI JEL
MATERYALLERİNİN KARAKTERİZASYONU**

**CHARACTERISATION OF GLOW DISCHARGE MODIFIED
SMART GEL MATERIALS
CHARACTERISATION OF GLOW DISCHARGE MODIFIED
SMART GEL MATERIALS**

PELİN ATİLLASOY

Hacettepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
GIDA Mühendisliği Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

2006

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma jürimiz tarafından **GIDA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI 'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan :
Doç. Dr. Deniz Tanyolaç

Üye (Danışman) :
Prof. Dr. Mehmet Mutlu

Üye :
Doç. Dr. İsmail Hakkı Boyacı

ONAY

Bu tez/...../..... tarihinde Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

...../...../2006

Prof.Dr. Ahmet R. ÖZDURAL
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

YÜK BOŞALIMI TEKNİĞİYLE HAZIRLANAN AKILLI JEL MATERYALLERİNİN KARAKTERİZASYONU

Pelin Atillasoy

ÖZ

Bu tezin amacı akıllı materyaller üretmek amacıyla yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerin yoğun özelliklerini modifiye etmektir. Yüksek molekül ağırlıklı polisakaritlerle akıllı jel hazırlanması daha önceki çalışmalarda denenmiş ve örnekler doğal halleriyle çalışılmıştır. Yük boşalımı tekniğiyle bu materyallerin akıllı jel performanslarının artırılması hedeflenmiştir.

İlk olarak, 13.56 MHz frekansta hava plazması ile farklı boşalım güçleri (75 W, 125 W) ve farklı sürelerde (20, 30, 40 dak) çalışılmış, bu parametrelerin örnekler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Plazmanın, materyallerin kimyasal yapıları üzerindeki etkilerini belirlemek için ATR-IR, XPS; yüzeyde oluşan farklılıkları incelemek için SEM, ısı davranışlarındaki değişiklikleri izlemek için DSC tekniklerinden yararlanılmıştır. Ayrıca sulu çözeltilerde pH ve viskozite ölçümleri gerçekleştirilmiştir. FTIR ve XPS sonuçlarına göre, hava plazması, örneklerde oksidasyona neden olmuştur. Karbon-oksijen bağlarındaki değişimler, pH'ta düşmeyle sonuçlanmıştır. Plazmanın örneklerde depolimerizasyona yol açtığı görülmüştür. 30 dakikaya kadar artan plazma sürelerinde, viskozitede azalma görülmüştür. Ayrıca, bu teknikle örneklerin ısı davranışlarında da değişim sağlanabileceği görülmüştür.

Bunlara ek olarak, akıllı jel olarak kullanılacak biyopolimerlerin yük boşalımı öncesi ve sonrası performanslarını incelemek üzere, Na-aljinat 13.56 MHz frekansta farklı boşalım güçleri (75 W, 125 W) ve farklı sürelerde (20, 30, 40 dak) modifiye edilmiştir. Plazma ile modifiye edilmiş Na-aljinatlardan elde edilen Ca-aljinat kürelerin şişme ve salım davranışları farklı pH ve sıcaklıklarda incelenmiştir. Çapraz bağ yoğunluğunun artması ile, %şişme ve salım oranlarında azalma görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akıllı jel, düşük basınçlı yük boşalım tekniği, κ -karajenan, Na-aljinat, ksantan, kontrollü salım, riboflavin, XPS, FTIR

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Mutlu, Hacettepe Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü

CHARACTERISATION OF GLOW DISCHARGE MODIFIED SMART GEL MATERIALS

Pelin Atillasoy

ABSTRACT

Several types of materials such as κ -carrageenan, sodium alginate and xanthane have been reported on literature to prepare smart gels. Most of them were used in their natural forms. We believe that glow discharge plasma will enhance the performance of these materials as smart materials.

In this research, it was aimed to investigate the changes on the structure of smart materials by means of glow discharge treatment. The chemical and physical characteristics of the material prior to and after modification are reported. In the first part of the study, samples were exposed to 13.56 MHz RF air plasma at a residual pressure of 0.99 mbar. The glow discharge power and the exposure time were 75, 125 Watts and 20, 30 and 40 min, respectively. ATR-IR, XPS, SEM, DSC techniques, pH and viscosity measurements were used in order to determine the effect of air glow-discharge treatment on the samples. The air plasma produced oxidation and ablation of the samples. Several carbon-oxygen moieties were created on the surface, allowing a decrease in pH values. Furthermore, the air plasma treatment noticeably decreased the viscosity, indicating that “depolymerisation” was produced. Extended exposure time (>30 min) increased the viscosity due to the cross linking of fibres. The thermal behaviour of the material prior to and after modification was also investigated.

In the second part, plasma modified Na-alginate samples were studied in order to investigate the performance as smart materials. The samples were exposed to 13.56 MHz RF oxygen plasma at a residual pressure of 0.4 mbar. The glow discharge power and the exposure time were 75, 100 Watt and 20, 30 and 40 minutes, respectively. % swelling and % release were investigated at different pH and temperature values. After oxygen plasma, Ca-alginate beads had more cross-linkings, due to the depolymerisation of Na-alginate. As a result, swelling ratio decreased and riboflavin release was more controlled.

Keywords: smart gel, low-pressure glow discharge, κ -carrageenan, xanthane, sodium alginate, controlled release, riboflavin, XPS, FTIR

Advisor: Prof. Dr. Mehmet Mutlu, Hacettepe University, Engineering Faculty, Department of Food Engineering

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın oluşumundan sonuçlanmasına kadar her aşamasında, ilgi, destek ve bilgisini esirgemeyen, tez danışmanım ve değerli hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Mutlu' ya,

Bilgi ve yardımları ile her zaman destek olan sayın Prof. Dr. Emir Baki Denkbaş'a ve Doç. Dr. İsmail Hakkı Boyacı'ya,

FTIR-ATR çalışmalarının yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Arzu Topaçlı ve Prof. Dr. Cafer Topaçlı'ya,

Yardımlarını esirgemeyen Uz. Yelda Zencir'e,

Çalışmam süresince gösterdikleri sabır ve destekleri için, Ebru Akdoğan, Yalçın Öksüz, Başak Beyhan, Deniz Baş, Ceyda Dudak, İrem Karamollaoğlu, Ufuk Bağcı, Hacı Ali Güleç, Esen Eyiler, Tuğçe Gökdoğan'a,

Son olarak da, manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZ	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akıllı malzemeler ve kullanım alanları	2
2.1.1. Akıllı (Uyarıya cevap verebilen) materyaller	2
2.1.1.1.Sıcaklığa duyarlı polimerler	3
2.1.1.2. pH'a duyarlı polimerler.....	4
2.1.1.3. İyonlara duyarlı polimerler	5
2.1.1.4. Kimyasal maddelere duyarlı polimerler.....	5
2.1.1.5. Işığa duyarlı polimerler	5
2.1.1.6. Elektrik alana duyarlı polimerler	6
2.1.1.7. Manyetik alana duyarlı polimerler	7
2.1.2. Akıllı polimerlerin kullanım alanları	7
2.1.2.1. Biyomimetik aktüatörler	7
2.1.2.2. Biyokatalizörlerin immobilizasyonu	8
2.1.2.3. İlaç salımı	9
2.1.2.4. Sıcaklığa duyarlı yüzeyler.....	10
2.1.2.5. Biyoseperasyon.....	10
2.1.3. Akıllı jeller ve kullanım alanları	11

2.2. Kontrollü ilaç salım sistemleri	12
2.2.1. Polimerik kontrollü ilaç salım sistemlerinin sınıflandırılması	12
2.2.1.1. Difüzyon kontrollü sistemler	13
2.2.1.2. Kimyasal kontrollü sistemler	15
2.2.1.3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler	17
2.2.1.4. Diğer sistemler	19
2.2.2. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan doğal polimerler	19
2.2.2.1. Aljinik asit	20
2.2.2.2. Karajenan	20
2.2.2.3. Ksantan	21
2.2.3. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin uygulamaları	23
2.2.3.1. Oral sistemler	24
2.2.3.2. Gastrointestinal sistem	26
2.2.4. B kompleks vitaminleri	27
2.2.4.1. B ₂ vitamini (Riboflavin)	27
2.3. Plazma	29
2.3.1. Plazmanın özellikleri	30
2.3.2. Biyopolimerlerin Plazma Modifikasyonu	32
2.4. Yüzey analiz teknikleri	32
2.4.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR)	34
2.4.2. X-Işınları Fotoelektron Spektroskopisi (XPS)	34
2.4.3. Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM)	36
3. MATERYAL VE METOD	38
3.1. Materyal	39
3.1.1. Kimyasal malzemeler	39
3.2. Metod	39
3.2.1. Düşük basınçlı yük boşaltımı tekniği ile örneklerin modifikasyonu	39

3.2.2. Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiş örneklerin karakterizasyonu.....	40
3.2.2.1. Yüzey analiz teknikleri	41
3.2.2.1.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR).....	41
3.2.2.1.2. X-ışın Fotoelektron Spektroskopisi (XPS)	41
3.2.2.1.3. Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM)	41
3.2.2.2. pH ölçümleri	41
3.2.2.3. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC).....	42
3.2.2.4. Viskozite ölçümleri.....	42
3.2.2.5. Ca-aljinat kürelerin şişme ve salım deneyleri	43
3.2.2.5.1. Ca-aljinat jel kürelerin hazırlanması.....	43
3.2.2.5.2. Dinamik şişme deneyleri.....	44
3.2.2.5.3. Riboflavin salım deneyleri.....	45
4. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	46
4.1. Yüzey analiz sonuçları.....	46
4.1.1. FTIR Spektroskopisi Sonuçları	46
4.1.2. X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS)	51
4.1.3 Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM)	56
4.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC).....	59
4.3. Viskozite ölçümleri.....	61
4.4. pH ölçümleri	63
4.5. Ca-aljinat kürelerin şişme ve ilaç salım davranışları	64
4.5.1. Plazma ile modifiye edilmemiş Na-aljinattan hazırlanmış Ca-aljinat kürelerin şişme davranışları	65
4.5.1.1. Plazma ile modifiye edilmemiş Na-aljinattan hazırlanmış Ca-aljinat kürelerin şişmesine CaCl ₂ etkisi.....	65

4.5.1.2. Plazma ile modifiye edilmemiş Na-aljinattan hazırlanmış	
Ca-aljinat kürelerin şişmelerine sıcaklığın etkisi	69
4.5.1.3. Ca-aljinat kürelerin şişmelerine pH etkisi.....	71
4.5.2. Plazma ile modifiye edilmiş Na-aljinattan hazırlanan	
Ca-aljinat kürelerin şişme davranışları	74
4.5.2.1. Plazma ile modifiye edilmiş Na-aljinattan hazırlanan	
Ca-aljinat kürelerin şişme davranışlarına sıcaklığın etkisi	75
4.5.2.2. Plazma ile modifiye edilmiş Na-aljinattan hazırlanan	
Ca-aljinat kürelerin şişme davranışlarına pH'ın etkisi	76
4.5.3. İlaç salım deneyleri.....	84
5. SONUÇLAR	92
KAYNAKLAR	93
EKLER.....	99
Riboflavin'in kalibrasyon eğrisi (ph 4)	100
Riboflavin'in kalibrasyon eğrisi (ph 7)	101
ÖZGEÇMİŞ	102

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Membran sistemler (Kartal, 1994).....	14
Şekil 2.2. Matriks sistemler (Kartal, 1994)	15
Şekil.2.3. Biyolojik aşınabilir sistemler (Kartal, 1994)	16
Şekil 2.4. Zincire takılı sistemler (Kartal, 1994)	17
Şekil 2.5. Aljinik asidin kimyasal yapısı.	21
Şekil 2.6. Karajenan çeşitlerinin kimyasal yapıları.....	21
Şekil 2.7. Ksantanın kimyasal yapısı	23
Şekil 2.8. Riboflavinin kimyasal yapısı.....	28
Şekil 2. 9. XPS ile yüzey analizi	36
Şekil 3.1.Koni-plaka modeli Brookfield Cone/Plate Model Viscometer DV-I+.....	42
Şekil 3.2. Ca-aljinat kürelerin hazırlanması.	43
Şekil 4.1. Plazma öncesi ve 75 W boşalım gücünde 20 dk, 30 dk, 40 dk plazma sonrası κ -karajenanın ATR-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya).....	50
Şekil 4.2. Plazma öncesi ve 125 W boşalım gücünde 20 dk, 30 dk, 40 dk plazma sonrası κ -karajenanın ATR-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya).....	50
Şekil 4.3. Plazma öncesi ve 75 W boşalım gücünde 20 dk, 30 dk, 40 dk plazma sonrası Na-aljinatın ATR-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya).....	50
Şekil 4.4. Plazma öncesi ve 125 W boşalım gücünde 20 dk, 30 dk, 40 dk plazma sonrası Na-aljinatın ATR-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya).....	50
Şekil 4.5. Plazma öncesi ve 75 W boşalım gücünde 20 dk, 30 dk, 40 dk plazma sonrası ksantanın ATR-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya).....	50
Şekil 4.6. Plazma öncesi ve 125 W boşalım gücünde 20 dk, 30 dk, 40 dk plazma sonrası ksantanın ATR-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya).....	50
Şekil 4.7a. Plazma öncesi κ -karajenan (500*)	56
Şekil 4.7b. 75 W 20 dak plazma sonrası κ -karajenan (500*)	56
Şekil 4.7c. 75 W 40 dak plazma sonrası κ -karajenan (500*)	56
Şekil 4.7d. 125 W 20 dak plazma sonrası κ -karajenan (500*).	56
Şekil 4.7e. 125 W 40 dak plazma sonrası κ -karajenan (500*)	56

Şekil 4.8a. Plazma öncesi Na-aljinat (500*).....	57
Şekil 4.8b. 75 W 20 dak plazma sonrası Na-aljinat (500*).....	57
Şekil 4.8c. 75 W 40 dak plazma sonrası Na-aljinat (500*).....	57
Şekil 4.8d. 125 W 20 dak plazma sonrası Na-aljinat (500*).....	57
Şekil 4.8e. 125 W 40 dak plazma sonrası Na-aljinat (500*).....	57
Şekil 4.9a. Plazma öncesi ksantan (500*)	58
Şekil 4.9b. 75 W 20 dak plazma sonrası ksantan (500*)	58
Şekil 4.9c. 75 W 40 dak plazma sonrası ksantan (500*)	58
Şekil 4.9d. 125 W 20 dak plazma sonrası ksantan (500*)	58
Şekil 4.9e. 125 W 40dak plazma sonrası ksantan (500*)	58
Şekil 4.10a. Plazma öncesi κ -karajenanın DSC sonucu	59
Şekil 4.10b. 125 W 20 dakika hava plazma sonrası κ -karajenanın DSC sonucu...	60
Şekil 4.11a. κ -karajenanın viskozitesinin hava plazması ile değişimi	62
Şekil 4.11b. Na-aljinatın viskozitesinin hava plazması ile değişimi.....	62
Şekil 4.11c. Ksantanın viskozitesinin hava plazması ile değişimi.....	63
Şekil 4.12a. Plazma öncesi ve sonrası κ -karajenan sulu çözeltilerinin pH değerleri.....	63
Şekil 4.12b. Plazma öncesi ve sonrası Na-aljinat sulu çözeltilerinin pH değerleri .	64
Şekil 4.12c. Plazma öncesi ve sonrası ksantan sulu çözeltilerinin pH değerleri....	64
Şekil 4.13a. Farklı CaCl_2 konsantrasyonları ve bekletme sürelerinde hazırlanmış Ca-aljinat kürelerin 37°C, pH 4 şişme ortamında şişme davranışları.....	67
Şekil 4.13b. Farklı CaCl_2 konsantrasyonları ve bekletme sürelerinde hazırlanmış Ca-aljinat kürelerin 37°C, pH 7 şişme ortamında şişme davranışları.....	67
Şekil 4.13c. Farklı CaCl_2 konsantrasyonları ve bekletme sürelerinde hazırlanmış Ca-aljinat kürelerin 37°C, pH 9 şişme ortamında şişme davranışları	68
Şekil 4.14a. Farklı sıcaklıkların pH 4'te Ca-aljinat kürelerin şişme davranışlarına etkileri	70
Şekil 4.14b. Farklı sıcaklıkların pH 7'de Ca-aljinat kürelerin şişme davranışlarına etkileri	70

Şekil 4.14c. Farklı sıcaklıkların pH 9'da Ca-aljinat kürelerin şişme davranışlarına etkileri	71
Şekil 4.15a. Ca-aljinat kürelerin 4°C'de, farklı pH ortamlarında şişme davranışları	72
Şekil 4.15b. Ca-aljinat kürelerin 15°C'de, farklı pH ortamlarında şişme davranışları	72
Şekil 4.15c. Ca-aljinat kürelerin 25°C'de, farklı pH ortamlarında şişme davranışları	73
Şekil 4.15d. Ca-aljinat kürelerin 37°C'de, farklı pH ortamlarında şişme davranışları	73
Şekil 4.16. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 4°C, pH 4 ortamında şişme davranışlarına etkileri	77
Şekil 4.17. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 4°C, pH 7 ortamında şişme davranışlarına etkileri	77
Şekil 4.18. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 4°C, pH 9 ortamında şişme davranışlarına etkileri	78
Şekil 4.19. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 15°C, pH 4 ortamında şişme davranışlarına etkileri	79
Şekil 4.20. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 15°C, pH 7 ortamında şişme davranışlarına etkileri	80
Şekil 4.21. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 15°C, pH 9 ortamında şişme davranışlarına etkileri	80
Şekil 4.22. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 25°C, pH 4 ortamında şişme davranışlarına etkileri	81
Şekil 4.23. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 25°C, pH 7 ortamında şişme davranışlarına etkileri	81
Şekil 4.24. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 25°C, pH 9 ortamında şişme davranışlarına etkileri	82
Şekil 4.25. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 37°C, pH 4 ortamında şişme davranışlarına etkileri	82
Şekil 4.26. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 37°C, pH 7 ortamında şişme davranışlarına etkileri	83
Şekil 4.27. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 37°C, pH 9 ortamında şişme davranışlarına etkileri	83
Şekil 4.28.a. Ca-aljinat kürelerden riboflavin salımı (pH 4, 100 ml, T=37°C).....	84
Şekil 4.28.b. Ca-aljinat kürelerden riboflavin salımı (pH 7, 100 ml, T=37°C).....	85
Şekil 4.28.c. Ca-aljinat kürelerden riboflavin salımı (pH 7, 200 ml, T=37°C)	85

Şekil 4.28.d. Ca-aljinat kürelerden riboflavin salımı (pH 4, 200 ml, T=37°C)	85
Şekil 4.29.a. Riboflavinin saf suda kalibrasyon grafiği (445 nm).....	86
Şekil 4.29.b. Riboflavinin saf suda 5 saat sonrası kalibrasyon grafiği (445nm).....	87
Şekil 4.30. Farklı plazma parametrelerinin pH 4 ortamında Ca-aljinat kürelerin ilaç salımına etkileri	88
Şekil 4.31. Farklı plazma parametrelerinin pH 7 ortamında Ca-aljinat kürelerin ilaç salımına etkileri	88
Şekil 4.32. Farklı boşalım güçleri ve plazma sürelerinin pH 4'teki % salıma etkisi	89
Şekil 4.33. Farklı boşalım güçleri ve plazma sürelerinin pH 7'deki % salıma etkisi	90
Şekil 4.34. 75 W boşalım gücünde farklı plazma sürelerinin, pH 4 ve pH 7'de % salım davranışlarına etkisi.....	90
Şekil 4.35. 100 W boşalım gücünde farklı plazma sürelerinin, pH 4 ve pH 7'de % salım davranışlarına etkisi	91

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. pH'a duyarlı polimerler (Gümüşderelioğlu, 1988)	4
Çizelge 2.2. İyonlara duyarlı polimerler (Gümüşderelioğlu, 1988)	4
Çizelge 2.3. Kimyasal maddelere duyarlı polimerler (Gümüşderelioğlu, 1988)	5
Çizelge 2.4. Işığa duyarlı polimerler (Gümüşderelioğlu, 1988)	6
Çizelge 2.5. Plazma ile modifiye edilmiş yüzeyleri karakterize etmek için kullanılan teknikler (Ratner et al., 1996; Ratner, 1997)	33
Çizelge 4.1. Plazma işlemi görmemiş κ -karajenanın FTIR spektrumunda görülen piklerin dalgaboyları (cm^{-1}) ve bunlara karşılık gelen bantlar.....	47
Çizelge 4.2. Plazma işlemi görmemiş Na-aljinatın FTIR spektrumunda görülen piklerin dalgaboyları (cm^{-1}) ve bunlara karşılık gelen bantlar.....	48
Çizelge 4.3. Plazma işlemi görmemiş ksantanın FTIR spektrumunda görülen piklerin dalgaboyları (cm^{-1}) ve bunlara karşılık gelen bantlar.....	49
Çizelge 4.4a. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası κ -karajenan örneklerinde elementlerin atomik yüzdeleri.....	52
Çizelge 4.4b. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası κ -karajenan örneklerinde C1s eğrisinden elde edilen fonksiyonel grupların yüzdeleri.....	52
Çizelge 4.4c. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası κ - karajenan örneklerinde O1s eğrisinden elde edilen fonksiyonel grupların yüzdeleri	53
Çizelge 4.5a. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası Na-aljinat örneklerinde elementlerin atomik yüzdeleri	53
Çizelge 4.5b. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası Na-aljinat örneklerinde C1s eğrisinden elde edilen fonksiyonel grupların yüzdeleri	54
Çizelge 4.5c. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası Na-aljinat örneklerinde O1s eğrisinden elde edilen fonksiyonel grupların yüzdeleri	54
Çizelge 4.6a. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası ksantan örneklerinde elementlerin atomik yüzdeleri.....	55

Çizelge 4.6b. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası ksantan örneklerinde C1s eğrisinden elde edilen fonksiyonel grupların yüzdeleri	55
Çizelge 4.6c. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası ksantan örneklerinde O1s eğrisinden elde edilen fonksiyonel grupların yüzdeleri	55
Çizelge 4.7a. κ -karajenanın ısı davranışının hava plazması ile değişimi	61
Çizelge 4.7b. Na-aljinatın ısı davranışının hava plazması ile değişimi	61
Çizelge 4.7c. Ksantanın ısı davranışının hava plazması ile değişimi.....	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

RF	: Radyo frekansı
XPS	: X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopisi
DSC	: Diferansiyal Taramalı Kalorimetri
T_m	: Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)
T_c	: Kristalizasyon sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$)
ΔH_m	: Erime entalpisi (J/g)
ESCA	: Kimyasal Analiz için Elektron Spektroskopisi
FTIR	: Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
m	: Kütle, (mg)
B_2	: Riboflavin

1.GİRİŞ

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği, pek çok polimerizasyon uygulamalarında kullanıldığı gibi yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerin depolimerizasyonunda da kullanılabilir. Bu bileşiklerin parçalanması plazma sırasında oluşan elektronların, iyonların, radikallerin; sıcaklık artışının ve oksitlenmenin bir sonucudur.

Akıllı polimerler, ortamdaki pH, sıcaklık, iyon gücü gibi çevresel uyarılara güçlü yapısal farklılıklarla cevap verebilirler. Bu farklılıklar sulu çözeltilerde faz ayrımı ya da hidrojel büyüklüğünde farklar olarak sonuçlanabilir. Akıllı jeller biyoseperasyonda, ilaç salımında, biyomimetik aktüatörlerde ve hidrofobik-hidrofilik yüzeylerde kullanılabilir.

Model bileşik olarak kullanılan κ -karajenan, ksantan, Na-aljinat ve kitosan gibi biyopolimerler, gıda endüstrisinde kıvam artırıcı, jelleştirme ajanı, stabilizatör olarak kullanıldığı gibi, toksik özellik göstermemeleri ve biyoaktif materyaller olmaları nedeniyle kontrollü ilaç salım sistemlerinde ve daha pek çok biyoteknoloji alanında kullanılmaktadır.

Yüksek molekül ağırlıklı polisakaritlerle akıllı jel hazırlanması daha önceki çalışmalarda denenmiş ve örnekler doğal halleriyle çalışılmıştır. Yük boşalımı tekniğiyle bu materyallerin akıllı jel performanslarının artırılması hedeflenmiştir. Düşük basınçlı yük boşalımı ile ilgili çalışmalar göz önüne alındığında, plazma koşulları değiştirilerek farklı kimyasal ve fiziksel özellikte yapılar elde edilebileceği görülmüştür.

Bu tezin amacı akıllı materyaller üretmek amacıyla yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerin yığın özelliklerini modifiye etmektir.

2.GENEL BİLGİLER

Bu bölümde yapılan çalışmanın temelini oluşturan konularla ilgili literatür bilgisi sunulmuştur. İlk olarak akıllı materyaller ve çeşitleri, kullanım alanları hakkında bilgi verilmiştir. Daha sonra, akıllı jellerle devam edilmiş, çeşitleri ve kullanım alanları ile ilgili bilgi verilmiştir. Sonraki aşamada, hidrojellerin bir uygulama alanı olan kontrollü salım sistemleri çeşitleri ve uygulama alanları hakkında bilgi verilmiştir. Oral sistemlerle devam edilmiş, bunun yanında gastrointestinal sistemle de ilgili temel bilgiler sunulmuştur. Kontrollü salım çalışmalarında model bileşik olarak kullanılan riboflavin anlatılmıştır. Plazma ve çeşitleri hakkındaki bölümden sonra, biyopolimerlerin plazma modifikasyonu ile ilgili bilgiler sunulmuştur. Son olarak da yüzey analiz teknikleri anlatılmıştır.

2.1. Akıllı malzemeler ve kullanım alanları

2.1.1. Akıllı (Uyarıya cevap verebilen) materyaller

Uyarıya cevap verebilen akıllı polimerler, ortamdaki pH, sıcaklık, iyon gücü gibi çevresel uyarılara güçlü yapısal farklılıklarla cevap verebilen makromoleküler yapılardır. Bu farklılıklara, sulu çözeltilerde faz ayrımı ya da hidrojel büyüklüğünde değişimler örnek olarak verilebilir. Akıllı jeller biyoseperasyonda, ilaç salımında ve hidrofobik-hidrofilik yüzeylerde kullanılabilir.

Uyarıya cevap canlı sistemlerde görülen temel bir işlevdir. Sıcaklığa, ışığa, elektrik alana, kimyasallara ve iyonik güce cevap verebilen polimerler geliştirilmektedir. Uyarıya cevap şekil, yüzey karakteristik özelliği, çözünürlük, akışkanlık gibi özelliklerde değişim şeklinde ortaya çıkabilir. Uyarıya cevap verebilen polimerler cevap verdikleri uyarı türlerine göre sınıflandırılabilir.

- Sıcaklığa duyarlı polimerler
- PH'a duyarlı polimerler
- İyonik güce duyarlı polimerler
- Kimyasal maddelere duyarlı polimerler

- Işığa duyarlı polimerler
- Elektrik alana duyarlı polimerler
- Manyetik alana duyarlı polimerler

2.1.1.1.Sıcaklığa duyarlı polimerler

Örnek olarak sıcaklıkta artışa bağlı olarak şişen poli-izopropilakrilamid ve polivinilmetileter verilebilir. Sıcaklık belli bir dereceye kadar artarken faz ayrımı oluşur ve polimer şişer. Sıcaklığa bağlı şişme ve büzülme davranışları geri dönüşümlüdür.

Lipid kaplı naylon kapsüllerde ve polikarbonat-sıvı kristal kompozit membranlarda sıcaklık değişimine bağlı olarak geçirgenlik değişimi gözlenmiştir (Okahata et al., 1982; Kajiya et al., 1982)

Son yıllarda şekil bellekli jeller geliştirilmektedir. Sıcaklık değiştirildikçe, jel bantlar kare, beşgen gibi farklı geometrilerde şekiller oluştururlar. Sıcaklığa cevap verebilen akıllı polimerler kontrollü ilaç salımında da kullanılmaktadır.

2.1.1.2. pH'a duyarlı polimerler

Ortam pH'ındaki değişikliğe cevap verebilecek, iyonlaşabilen fonksiyonel gruplara sahip polimerlerdir.

Bu tür polimerler, polielektrolit yapısında olup, ortam pH'sına bağlı olarak tersinir iyonlaşma özelliği gösterirler. İyonlaşma, polimerin polaritesini ve fonksiyonel gruplar arasındaki etkileşimleri değiştirir, dolayısıyla polimer özellikleri değişir. Bu özellikler arasında, çözelti viskozitesi, çözünürlük, polimerik membranın şişme ve geçirgenlik özellikleri sayılabilir. Ayrıca, poli (akrilik asit)-poli(metakrilik asit) kompozit membranı kullanılarak yapılan çalışmalarda, tersinir uzama-kısalma hareketleri gösterebilen ve yapay kas olarak kullanılabilecek bir sistem de oluşturulmuştur (Kuhn et al., 1950); Katchalsky, 1954). Çizelge 1' de pH değişimiyle polimerik sistemlerde ortaya çıkabilecek değişimler verilmiştir.

Çizelge 2.1. pH'a duyarlı polimerler (Gümüşderelioğlu, 1988)

polimerik sistem	değişen özellik
poliakrilik asit	çözelti viskozitesi
çapraz bağlı poliakrilik asit	film boyutları
polimetakrilik asit	çözelti viskozitesi
poliglutamik asit	membran geçirgenliği
anhidrik maleik asit-vinil asetat kopolimeri	çözünürlük
HEMA-metakrilik asit-DEAEMA kopolimeri	şişme
	membran geçirgenliği
maleik asit-n-alkil-vinil eter	konformasyon değişikliği
	membran geçirgenliği

pH'a duyarlı akıllı polimerler için sindirim sistemi uygulamaları için uygundur. Elektrostatik çekim sonucunda, polimer zincirinde yük yaratılarak polimerin hidrodinamik hacminde artış sağlanır (Jeong and Gutawska, 2002).

2.1.1.3. İyonlara duyarlı polimerler

Polielektrolit yapısındaki polimerlerdir. Bu tür bir polimerik membranın özellikleri, tersinir olarak, dış ortamdaki iyonlar uyarı aracı olarak kullanılmak üzere değiştirilebilir. Uyarı için yaygın olarak kullanılan katyonlar, Ca^{++} , Mg^{++} , Ba^{++} , Na^{+} , Cu^{++} 'dir. Çizelge 2.2'de çeşitli iyonlara duyarlı polimerler ve uyarı sonucunda polimerik yapının gösterdiği cavaplara örnekler verilmiştir.

Çizelge 2.2. İyonlara duyarlı polimerler (Gümüşderelioğlu, 1988)

iyon	polimerik sistem	değişen özellik
Ca^{++} , Mg^{++}	poliakrilik asit-polivinil alkol	boyut değişimi
	polimetakrilik asit-polivinil	
Na^{+} , Ba^{++}	alkol	boyut değişimi
Ca^{++}	kollojen	geçirgenlik değişimi
Ca^{++}	naylon kaplı membran	geçirgenlik değişimi
Cu^{++}	çapraz bağlı polivinil alkol	boyut değişimi
katyonlar	polilakton membran	aktif transport
anyonlar	polipridin membran	aktif transport

2.1.1.4. Kimyasal maddelere duyarlı polimerler

Belirli bir kimyasal madde ile etkileşim sonucunda tersinir yapı değişimine uğrayabilen polimerlerdir. Bu tür polimerlere tipik örnek olarak Osada ve arkadaşları tarafından hazırlanan polietilenoksit-polimetakrilik asit kompozit membranı verilebilir (Osada ve Takeuchi,1981). Bu membran, çözünenin geçiş hızını kimyasal bir vana gibi davranarak kontrol edebilmektedir. Bu tür polimerlere örnekler çizelgede verilmiştir.

Çizelge 2.3. Kimyasal maddelere duyarlı polimerler (Gümüşderelioğlu, 1988)

kimyasal madde	polimerik sistem	sistem cevabı
Üre Amino bileşikleri	üre tutuklanmış metil- vinil eter	ilaç salımı
	üre tutuklanmış 4-karboksi akrilanilit-MMA kopolimeri	geçirgenlik değişimi
	3,5-dinitro benzoat-PHEMA membran	şişme özellikleri değişimi, madde salımı
	glukoz oksidaz tutuklanmış tersiyer amino grupları içeren polimerler	geçirgenlik değişimi
Glukoz polietilen	heksokinaz, alkalın fosfotaz tutuklanmış membran	seçici geçirgenlik
glikol benzen	çapraz bağlı poliMMA HEMA-MA graft kopolimeri	geçirgenlik değişimi seçici geçirgenlik

2.1.1.5. Işığa duyarlı polimerler

Bu tür polimerle yapılarında, yan veya ana zincire bağlanmış durumda ya da polimer ile fiziksel karışım halinde veya polimerik yapıda çapraz bağ oluşturmuş durumda fotokromik maddeler içerirler. Bu maddeler, ışığa karşı fonksiyonel özellik gösterebilen gruplardan oluşmuş olup, ışık ile etkileşimleri sonucu tersinir yapısal değişiklikler gösterirler. Bu tür maddelere örnek olarak, azobenzen, spiropiran ve trifenil metan verilebilir. Bu maddeleri içeren polimerler ve sistem cevapları çizelgede sıralanmıştır (Gümüşderelioğlu, 1988).

Çizelge 2.4. Işığa duyarlı polimerler (Gümüşderelioğlu, 1988)

fonksiyonel grup	polimerik matrikste yer alış şekli	sistem cevabı
	fiziksel karışım	viskozite değişimi pH değişimi boyut değişimi adsorbsiyon özelliği iyon transportu
	yan zincire bağlı	iletkenlik değişimi çözünürlük değişimi enzimatik aktivite madde absorbsiyonu film ıslatabilirliği
azobenzen	ana zincire bağlı	iyon bağlanma özelliği
	fiziksel karışım yan zincire bağlı	membrandan transport viskozite değişimi yüzey basıncı
spiropiran	capraz bağlı	fotokimyasal çevrim
malahit lökohidroksit	yan zincire bağlı	iletkenlik değişimi membran geçirgenliği

Işığa duyarlı polimerlerle mikrosistemlerde, doku mühendisliği uygulamalarında çalışılmaktadır. Optik ya da veri depolama, güvenlik kontrollü bant uygulamalarında kullanılmaktadır. Dokular yakın IR'ye karşı transparan özellik gösterdiklerinden biyomedikal araştırmalar önem kazanmaktadır. Kanseri hücrelerin kırılma indisinin normal hücrelerden farklı olduğu düşünülürse, yakın IR bölgesindeki ışığa cevap verebilen materyallerle tümörler görüntülenebilir (Jeong and Gutawska, 2002).

2.1.1.6. Elektrik alana duyarlı polimerler

Akıllı polimerlerin şişme ve büzülme davranışları elektrik alan kontrolünde de gerçekleşebilir. Bu tür jeller membrana benzer şekilde gözenekli hazırlanırlar. Jel şiştiğinde gözenekler açılır ve içindeki moleküllerin dışarı çıkmasına izin verir. Bu tür sistemlerde molekülleri büyüklüklerine göre ayırmak da mümkündür. Elektriksel alandaki değişime cevap olarak sıvı kristali polimerlerde optik özellik değişimi gözlenmiştir (Ringsdorf ve Zentel, 1982).

2.1.1.7. Manyetik alana duyarlı polimerler

Jel içine ferromanyetik bir madde yerleştirilerek hazırlanır. Manyetik alana girdiğinde jel ısınır, manyetik alandan kurtulduğunda ise tekrar soğur. Bu tür jellerin şişme ve büzülme davranışları ilaçların kontrollü salımında ve yapay kas uygulamalarında kullanılır.

1983'te Langer tarafından, dışarıdan manyetik alan uygulayarak EVA kopolimerinden insülinin kontrollü salımı incelenmiştir (Hsieh and Langer, 1981).

2.1.2. Akıllı polimerlerin kullanım alanları

Günümüzde akıllı polimerler özellikle biyoteknoloji ve tıp alanlarında kullanılmaktadır. (Bronsted, H. and Kopecek, J., 1992; Kabanov, V.A. , 1994; Okano, T., 1993; Osado, Y. and Gong, J., 1993; Sato, T. et al, 1998; Yoshida, R. et al, 1993; Irie, M, 1993). Aşağıda, çeşitli kullanım alanları hakkında bilgi verilmiştir.

2.1.2.1. Biyomimetik aktüatörler

Akıllı polimerlerden oluşan biyomimetik aktüatörler kimyasal enerjiyi direk olarak mekanik işe çeviren biyokimyasal mekanik sistemlerdir (Urry, D. W., 1993). Canlı organizmaların kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye çevirmesini taklit etmek amacı ile pek çok deneme yapılmıştır. Bu alanda en çok akıllı polimerlerle çalışılmıştır. İyonik hidrojel pH, sıcaklık, iyonik güç ya da organik çözücü konsantrasyonu gibi dış etkilere bağlı olarak hacimsel değişim gösterirler. Uyarıların neden olduğu değişim ile mekanik hareketler elde etmek mümkündür.

Şişme fazlarında yüzlerce kez daha büyük hacimlere ulaşılabilir ve belli bir güç yaratılabilir. Elektrik alan kolay kontrol edilebildiği için polimer jelde hacim değişikliğine neden olacak bir uyarı yaratmak için tercih edilen bir yöntemdir (Galaev, I.Y., et al., 1996).

Shiga, T., (1997), polivinil alkol-poliakrilik asit zincirlerinin birleştirilmesi ile oluşturulan yapıda elektrik alan cinsinden uyarıya cevap olarak mekanik hareketler elde etmeyi başarmıştır. Yapay bir balık kuyruğu yapılarak elektrik alanda osilasyonla saniyede 2 cm'lik hareket sağlanmıştır. Yine aynı materyalle dört

parmaklı bir el yapılarak, yine elektrik alan sayesinde 9 gr'lık bir yumurtanın düşürülmeden taşınması sağlanmıştır.

Hibrid jel ve platin elektrotlarla yapılan iki parmakla havada kağıt yakalayabilen yapay bir el üretilmiştir (Shiga, T., et al., 1993). Ayrıca, katı bir polimerik elektrolit olan poli(pirrol)-poli(epiklohidrin-ko-etilenoksit)-LiClO₄'ten katı halde yapay vücut kasının üretilmiştir (Sansinena, J.M., 1997).

2.1.2.2. Biyokatalizörlerin immobilizasyonu

Biyokatalizör olarak hem enzimler hem de canlı mikroorganizmalar düşünülebilir. Immobilizasyonun amacı biyokatalizörlerin kaybını azaltmak ve tekrar kullanabilmektir. Enzimler akıllı polimer içine immobilize edildiğinde, çevresel etkiler sonucu polimerin yapısının değişmesi substratın enzimle etkileşimini, enzim aktivitesini etkiler.

Akıllı polimerlerin çözülebilen ve çözilemeyen fazları arasındaki geçişten yararlanılarak geri çözünebilir biyokatalistler geliştirilmektedir. Bu tür enzimler çözünür durumda iken bir enzimatik reaksiyonu katalizlerler, dolayısıyla çözünmeyen ya da az çözünen substrat veya ürünlü reaksiyonlarda kullanılabilirler. Reaksiyon tamamlandığında ürünler ayrılır, enzimin çökerek ayrılması ve bir sonraki reaksiyonda tekrar kullanılabilmesi için çevresel şartlar değiştirilir (Galaev, I.Y., et al., 1996).

Akıllı polimerler, özellikle pH ve sıcaklıkla enzimin çözünürlüğünün kontrol edildiği geri çözünür biyokatalist sistemlerde çokça kullanılmaktadır (Cong, L., et al., 1995; Chen, G. and Hoffman, A.S., 1994). β -glukosidaz pH'a duyarlı tersinir olarak çözünebilir hidroksipropil metil selüloz asetat sukkinat polimerine tutuklanarak suda çözünmeyen florizidinin hidrolizi için kullanılmıştır. Beşinci kullanımda ölçülen aktivite değeri baştaki değerin %75'i olarak belirlenmiştir (Hoshino, K., 1996).

Antrobakter simplex hücreleri sıcaklığa duyarlı polimer jellerin içine tutuklanmıştır, akıllı polimerin şişme büzülme özelliğinden yararlanılmıştır. Sistem bir çeşit hidrolik pompa gibi çalışmış, substratın (hidrokortizon) partikül içine, ürünün (prednizol) ise partikül dışına taşınmıştır (Park, T.G. and Hoffman, A.S., 1990).

2.1.2.3. İlaç salımı

Hidrojellerin pH, sıcaklık gibi değişimlerle şişip büzülmesinden ilaç salımında çokça yararlanılır, çünkü ilacın partiküllerden difüzyonu jelin durumuna bağlıdır (Okuyama, Y. et al., 1995; Kim, Y. H., et al., 1995). Akıllı polimerler mikrokapsül duvarı ya da lipozomal lipid çift katmanı ile birleştirildiğinde polimerin yapısal geçişi mikrokapsül ya da liposomu etkiler ve mikrokapsül ya da lipozomda hapsedilmiş ilacın serbest bırakılmasına izin verir (Meyer, O., et al., 1998).

Hidrojel bazlı ilaç ürünlerinin hazırlanması ya lineer polimerlerin çapraz bağlanmasını ya da monomerlerin polimerizasyonundan veya çapraz bağlanmalarını içerir (Bouwstra, J.A. and Junginger, H.E., 1993; Hennink, W.E. and van Nostrum, C.F., 2002). Düşük oranda çapraz bağlı hidrojellerin mekanik olarak güçlendirilmeleri için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Hidrojeller doğal, sentetik ya da yarı sentetik kaynaklı olabilirler. Genellikle yan zincirlerinde hidroksil, amin, amid, eter, karboksilat, sülfonat fonksiyonel gruplarını içeren polimerler kullanılır (Gehrke, S.H. and Lee, P.I., 1990).

Akıllı bir hidrojel içine enzim immobilize edildiğinde enzimatik reaksiyon ürünleri jelin faz geçişini tetikleyebilir. Böylece kimyasal uyarı (substrat varlığı), çevresel uyarıya (pH değişikliği) ve son olarak da mekanik uyarıya (akıllı jelin şişme ya da büzülmesi) çevrilmesi mümkün olabilir. Bu uyarı cevap tekniği, akıllı polimerlerin ilaç salımında da kullanılabilirliğine dikkat çekmiştir (Galaev, I.Y. and Matiason, B., 1999).

İlaç salım sistemleri kimyasal bir uyarıya cevap olarak ilacın serbest bırakıldığı sistemlerdir. Örnek olarak artan glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak insülin salımı verilebilir.

pH'a duyarlı polimer, poli(N,N-dimetilamino etilmetakrilat-ko-etilakrilamid, glukoz oksidaz, bovin serum albumin ve insülin ile mekanik olarak karıştırılarak insülin dolu bir matriks elde edilmiştir. Ortama glukoz verildiğinde glukoz oksidaz aktivitesi ile glukonik asit oluşması pH'ı düşürmüştür, protonasyon polimerin şişmesini ve insülinin ortama yayılmasını sağlamıştır. Ortamdaki glukoz bittiğinde, insülin salımı da 10 dakikada durmuş, tekrar glukoz eklendiğinde yeniden uyarılma sağlanmıştır (Yuk, S.H., et al., 1997).

İlaç salımında akıllı polimerlerin uygulamaları hakkında ayrıntılı bilgi kontrollü ilaç salım sistemlerinde verilmiştir.

Kimyasal valf

Diyabetliler için geliştirilen glukoz duyarlı insülin salım sistemi biyomühendislik için önemli bir gelişme olmuş, bu tip sistemler için popüler bir model haline gelmiştir.

Glukozu cevap olarak insülin salımı kimyasal valf olarak da tasarlanabilir. Glukoz oksidaz, gözenekli polikarbonat membran üzerine graft edilmiş pH'a duyarlı poliakrilik asit tabakaya immobilize edilir. Nötr koşullarda polimer zincirleri gözenekleri bloke ederek insülinin membrandan geçmesine izin vermez. Glukozla teması geçtiğinde ise, glukoz oksidaz aktivitesi sonucu oluşan pH düşmesi poliakrilik asit fibrillerinin konformasyonunda değişime yol açar, bariyer fonksiyonu ortadan kalkar, polimer zincirler artı yüklenir. İnsülin membrandan geçer (Imanishi, Y. and Ito, Y., 1995).

2.1.2.4. Sıcaklığa duyarlı yüzeyler

Membranın iç yüzeylerini akıllı polimerlerle modifiye ederek membranın geçirgenliği kontrol edilebilir. Sıcaklığa cevap verebilen akıllı polimer graft etmek yüzeye sıcaklığa duyarlılık açısından pek çok özellik kazandırır. Örnek olarak kritik bir sıcaklığın altında hidrofilik, üzerinde hidrofobik yüzey elde edilebilir (Galaev, I.Y. and Matiason, 1999).

Bu tür yüzeyler steroidlerin ve ilaçların ayırma işlemleri sırasında HPLC kolonlarında da kullanılabilir. (Kanazawa, H., 1997; Hosoya, K. et al., 1995).

2.1.2.5. Biyoseperasyon

Akıllı polimerlerin biyoseperasyonda kullanımı geniş uygulama alanı bulmuştur. Biyoseperasyon, çöktürme veya iki fazlı sistemler şeklinde gerçekleştirilebilir.

Çöktürme

Afinite çöktürme hedef protein için spesifik, kovalent bağlı ligandlarla konjuge akıllı polimerlerin kullanılmasına dayanır. Konjuge önce hedef proteinle kompleks

oluşturur, Ortamdaki uyarıya bağlı olarak polimerin hidrofobik yapıya geçmesi sağlanır. Böylece kompleksin faz ayrımı başlar, polimer çözünmez hale geçer. Bundan sonra hedef protein oluşan çökelti karışımından ayrılır. Son olarak protein ligand bağı kesilerek saflaştırma işlemi tamamlanmış olur (Gupta, M.N., and Mattiason, B., 1994).

İki fazlı sistemler

Faz ayrımından yararlanarak proteinleri düşük molekül ağırlıklı maddelerden ayırmak mümkündür. Akıllı polimerler ise hedef proteini faz oluşturan polimerden ayırabilir, faz oluşturan polimerin çökmesi ile protein üstte kalır. Sıcaklığa duyarlı polimerler olan Poli(etilen oksit-ko-propilen oksit) ya da poli(N-vinil kaprolaktam-ko-vinil imidazol) dekstranla iki fazlı sistem oluştururlar ve protein saflaştırmada kullanılırlar (Mattiason, B. and Kaul, R., 1994).

2.1.3. Akıllı jeller ve kullanım alanları

Akıllı jeller, bir başka deyişle uyarıya cevap verebilen polimerler ortamdaki pH, sıcaklık, iyonik güç gibi farklılıklara cevap verebilen polimerlerdir (Jeong and Gutawska, 2002).

Ortamdaki değişikliğe cevap olarak akıllı jeller ve hidrojeller yapılarında hızlı ve tersinir olarak hidrofilik durumdan hidrofobik duruma geçebilirler. Mikro yapıdaki bu değişimin sebebi küçük çevresel farklılıklar olmasına karşın çökelti oluşturma, hidrojel büyüklüğünde ya da hidrojin su tutma kapasitesinde değişim şeklinde makroskobik farklılıklar ortaya çıkarılırlar. Bu makroskobik farklılıklar da geri dönüşümlüdür, etki ortadan kalktığında yapı tekrar eski haline geri döner (Galaev, 1996).

Polimerler monomerlerin arka arkaya gelmesi ile oluşan uzun zincirli yapılardır. Monomerler genellikle karbon ve hidrojen atomlarından oluşur, bu durumda polimer uzun hidrokarbon zinciri yapısındadır. Polimer zincirleri düz ya da dallanmış yapıda olabilirler, diğer bir polimerle birleştğinde çapraz bağlı polimerler oluşur. Bu çapraz bağlı polimerler suda çözünmezler, çözücüyü absorbe ederek şişerler. Bu tür şişme özelliği gösteren polimerlere jel ya da hidrojel adı verilir.

Hidrojeller şişme kontrollü ilaç salım sistemleri olarak kullanılabilirler. Hidrojeller ağırlıklarının %20'sinden fazla su absorbe edebilen ve üç boyutlu yapısını koruyabilen polimer materyallerdir. Polimerin hidrofilikliği sistemin su tutma kapasitesini belirler. Hidrojellerin karakteristik suda çözünmeme özellikleri ağ yapı sağlayan kimyasal veya fiziksel çapraz bağlardan kaynaklanır. Hidrojellerin doğada elastik halde bulunmalarının nedeni, uzun süreli değişimlerden sonra bile tekrar eski hallerine dönebilmeleridir (Gupta P. et al., 2002).

Bir başka deyişle hidrojel pek çok suda çözünebilen materyalin geçirgenlik özelliğine benzer özelliklere sahip, su ile şişmiş bir polimerden oluşur. Literatürde yapısal ve kimyasal olarak farklılıklar gösteren hidrojellerin farklı kullanım alanları geniş yer almaktadır.

2.2. Kontrollü ilaç salım sistemleri

Çeşitli ilaçların polimerik taşıyıcılar ile birlikte kullanılması denemelerine 1950'lerde tarım ilaçları ile başlanmıştır. 1960'ların ortalarında bu denemeler tıp alanına da girmiştir. İlk çalışmalarda etken madde diyaliz tüpü (Waitz, J.A., et al., 1963) veya silikon kauçuk tüp (Folkman, J. and Long, D.M., 1964) içine konmuş veya bir polietilen matriks içinde homojen olarak dağıtılmıştır (Desai, S.J., et al., 1965). 1970'lerde çalışmalar büyük molekülü (M.A.>600) ilaçların katı polimerlerden sürekli ve kontrollü bir şekilde salımını sağlayacak şekilde gelişmiştir. Bu yaklaşımlardan, özellikle etilen-vinil asetat kopolimerleri ve değişik hidrojellerin kullanıldığı sistemler çok başarılı olmuştur (Langer, R. and Folkman, J., 1976).

Son yıllarda polimer-ilaç sistemlerinin çeşitli uygulamaları tasarlanmıştır. Polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı sistemlerle, ilaçlar çok uzun süreler boyunca (bazı durumlarda bir yıldan fazla) sürekli ve kontrollü olarak salınabilmektedir. Bu sistemlerde ilacın salımında hız kısıtlayıcı basamak ilacın polimerden difüzyonu olduğu için ilaç kullanımında hastalar arasında görülen farklılıklar azalmıştır (Gümüşderelioğlu, 1988).

2.2.1. Polimerik kontrollü ilaç salım sistemlerinin sınıflandırılması

Polimerik kontrollü ilaç salım sistemleri ilaç salımını kontrol eden mekanizma ve uygulama alanları göz önüne alınarak iki grup altında sınıflandırılabilir. Salım

işleminde hız sınırlayıcı basamak, ilacın Fick kanunu ile ifade edilen difüzyonu polimer ile ortam ara yüzeyinde katı fazın parçalanmasına yol açan kimyasal reaksiyon (kimyasal kontrollü sistemler) veya polimer içine ortamın girmesi ile yapının şişmesi ve ters yönde ilaç difüzyonu (şişme kontrollü sistemler) olabilir.

Salım mekanizmasına göre

Difüzyon kontrollü sistemler

- Membran sistemler
- Matriks sistemler

Kimyasal kontrollü sistemler

- Vücutta aşınan sistemler
- Zincire takılı sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

- Şişme kontrollü sistemler
- Ozmotik kontrollü sistemler

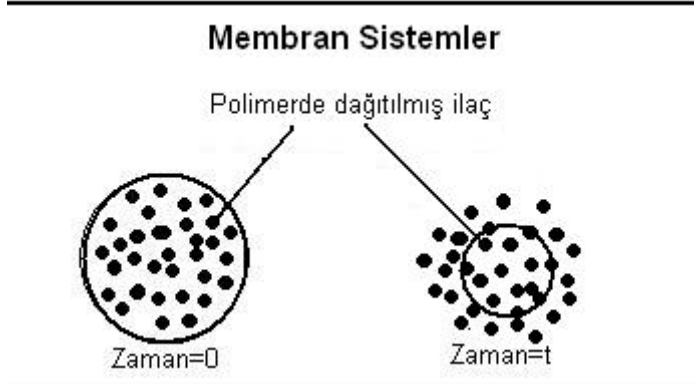
Diğer sistemler

2.2.1.1. Difüzyon kontrollü sistemler

Difüzyon kontrollü sistemler membran ve matriks olmak üzere iki şekilde hazırlanabilirler.

Membran sistemler

Bu sistemlerde ilaç, şişen veya şişmeyen polimerik tabaka ile çevrili bir depoya konur. İlacın polimerik tabakadan difüzyonu bu sistemlerde salım hızını kontrol eden basamaktır. Membran sistemler tabaka, film, kapsül, mikrokapsül, içi boş elyaf gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilir.



Şekil 2.1. Membran sistemler (Kartal, 1994)

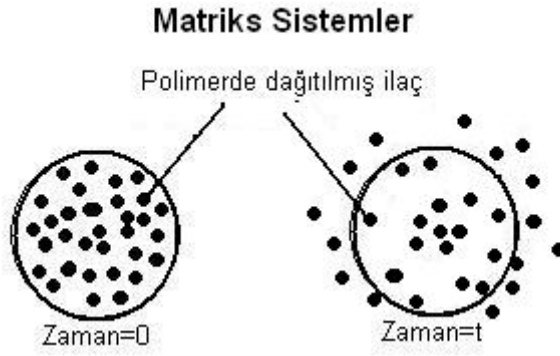
Membran sistemlerin farmosötik açıdan en önemli üstünlükleri sıfırıncı dereceden salım kinetiğine, başka bir ifade ile sabit salım hızına kolaylıkla ulaşmasıdır (Bruck, S. D., 1982). Bunun için sistemin ilacı taşıyan depo bölümünde ilaç konsantrasyonunun sabit tutulması yeterlidir. Bunun için depo bölümüne doymuş ilaç çözeltisi konur ve bu fazladan toz ilaç bu çözeltide dağıtılır. Böylece, ilacın depo bölümünde her zaman sabit doygunluk konsantrasyonunda kalması sağlanır ve bunun sonucu olarak da sistemden sıfırıncı dereceden salım gözlenir.

Membran sistemlerin dezavantajı ise genellikle vücutta parçalanmamalarıdır, bu nedenle deri altı implantasyon şeklinde kullanımdan sonra cerrahi işlemle uzaklaştırılmaları gerekir. Polimerik yapıda oluşabilecek çatlak veya yırtılmalar, ilacın aşırı yüklenmesine neden olur, bu da tehlikeli bir durumdur (Gümüşderelioğlu, 1988).

Matriks sistemler

Bu sistemlerde ilaç katı polimer içinde çözülür veya dağıtılır. Membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını kontrol eden basamak ilacın polimer matriks içindeki difüzyonudur.

Membran sistemlere göre matriks sistemlerin fabrikasyonu daha kolay ve ucuzdur. Ancak ilacın polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sıfırıncı dereceden salım kinetiğine ulaşamaz (Kartal, 1994).



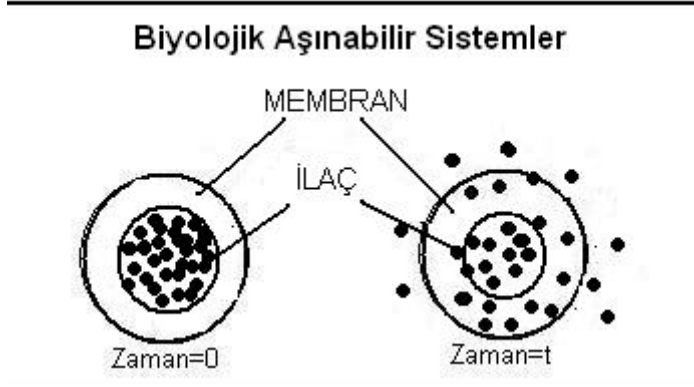
Şekil 2.2. Matriks sistemler (Kartal, 1994)

Dikdörtgen kesitli bir polimer matriksten ilacın salım hızı zamanla azalır. Böyle bir matriksten önce yüzeye yakın ilaç molekülleri salınır. Daha sonra matriksin derinlerindeki moleküller difüze olur. Difüzyon hızı sabit olduğundan, gitmesi gereken yolu daha uzun olan derinlerdeki moleküllerin matriksten çıkması daha uzun zaman alır, dolayısıyla salım hızı düşer. Matriks sistemlerde sıfırıncı dereceden kinetiğe dolayısıyla sabit salım hızına ulaşılması için matriksin özel geometrik şekillerde hazırlanmıştır. Difüzyon uzaklığının artması ile salım hızındaki azalmanın, uzaklıkla salım yüzeyinin artırılarak giderilebileceği düşüncesinden hareketle, değişik geometrik şekillerde matriksler hazırlanmıştır. En iyi sonuçlar yalnızca iç yüzeyinden salımın olduğu silindirik bir elemanda ve yalnız merkezinde küçük bir bölümü salım için bırakılmış diğer yüzeyleri ilacı geçirmeyecek şekilde kaplanmış bir yarı küre ile elde edilmiştir (Kartal, 1994)..

2.2.1.2. Kimyasal kontrollü sistemler

Vücutta aşınan sistemler

İnert polimerlerin, deri altına implante edilen sistemler ve benzeri uygulamalarda kullanımları sınırlıdır. Bu uygulamalarda, ilaç salımı tamamlandıktan sonra sistemin cerrahi operasyonla çıkarılması gerekir. Bu nedenle implant ve benzeri uygulamalarda vücutta aşınan matriksler tercih edilir. Vücutta aşınan polimerlere, vücutta parçalanın veya vücutta absorbe olan polimerler de denebilir. Canlı organizmada hidroliz olabilen sentetik veya doğal polimerler bu kelimelerle tanımlanır (Osada,Y. and Takeuchi,Y., 1981).



Şekil 2.3. Biyolojik aşınabilir sistemler (Kartal, 1994)

Bu sistemlerde matrikslerde olduğu gibi ilaç polimer içinde dağıtılır. Ancak matriks sistemlerde salım süresince polimer faz değişmeden kalıp ilaç difüzyon ile salınırken vücutta aşınan sistemlerde aşınmayla polimer faz zamanla azalır. Polimer matriks aşınmaya uğrarken ilaç salınır (Kartal, 1994). Vücutta aşınan matriks tipi ilaç alım sistemlerinde salım hızı difüzyon veya aşınma ile kontrol edilir. Eğer matriksin aşınması ilacın difüzyonuna göre oldukça yavaş ise, salım difüzyon kontrollüdür. Eğer ilaç matriks içinde immobilize edilmiş ise, dolayısıyla difüzyon aşınmaya göre yavaşsa, ilaç salım hızı aşınma kontrollüdür (Gümüşderelioğlu, 1988).

Bu özellik aşınmaya uğramayan sistemlere göre önemli bir üstünlük sağlar. Aşınmaya uğrayan polimer matriks vücut tarafından absorbe edildiği için bu tür implantların kullanımında cerrahi işlem gerektirmez. Ancak parçalanma ürünlerinin toksik, immunojenik veya kanser yapıcı olabilecekleri göz önünde tutulmalıdır.

Moleküler düzeyde polimerlerin aşınmasını açıklayan üç mekanizma vardır (Langer et al., 1981). Birinci mekanizmaya göre aşınma polimer yapısındaki çapraz bağların hidroliziyle olur. İkinci mekanizma suda çözünmeyen ancak, yan grupların hidrolizi, iyonizasyonu veya protonasyonu ile çözünür hale geçen polimerlerin aşınmasını açıklar. Üçüncü mekanizmada aşınma suda çözünmeyen polimer ana zincirin hidroliz ürünleri düşük molekül ağırlıklı, suda çözünen moleküllerdir.

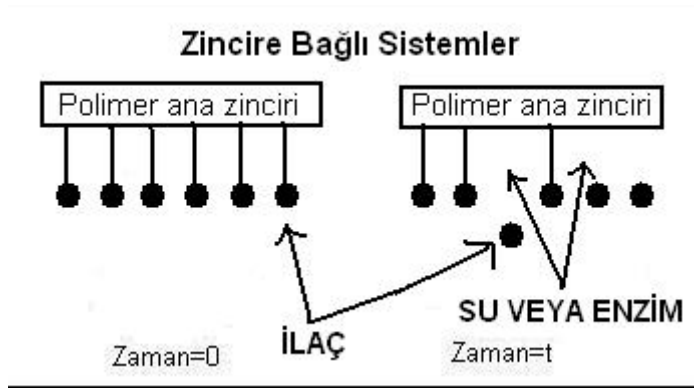
Pratikte yalnızca yüzey aşınmasının gözlemlendiği ideal ilaç salım sistemleri çok az sayıdadır. Yüzey aşınmasının yanı sıra kütle aşınması da gözlenir. Bu yaklaşımla

kullanılan polimerik matrikslerde aşınmayla birlikte difüzyon da ilaç salım hızını kontrol eder. Dolayısıyla vücutta aşınan sistemlerde salım olayını incelemek oldukça güçtür.

Zincire takılı sistemler

Bu sistemlerde ilaç bir polimer zincire kimyasal olarak bağlıdır ve bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile ilaç salınır. Bu tür polimer-ilaç bileşimleri, zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini artırmak veya ilacı belirli hücre veya organlara hedeflemek amacı ile kısa süreli (bir kaç saat) uygulamalarda kullanılmaktadır.

Zincire takılı sistemleri diğer kontrollü salım sistemlerine göre bir üstünlüğü, sistemin ağırlıkça % 80'inin ilaç olmasıdır. Geleneksel pek çok taşıyıcı sistemde yapının ağırlıkça % 70-90'ının polimer faz olduğu düşünülürse, ekonomik açıdan avantaj kabul edilebilir.



Şekil 2.4. Zincire takılı sistemler (Kartal, 1994)

2.2.1.3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Şişme kontrollü sistemler

Şişme kontrollü sistemlerde ilaç salımı, salımın gerçekleştiği ortam sıvısının (su veya biyolojik sıvı) başlangıçta camsı olan polimerin içine difüzyonu sırasında ilacın polimerden dışarı doğru difüzyonu esasına dayanır (Hopfenberg and Hsu, 1978).

Bu sistemlerde ilaç bir polimer çözeltisinde çözülür, dağıtılır. Daha sonra çözücü buharlaştırılarak uzaklaştırılır, çözücüsüz camsı polimer matriks elde edilir. Bu sistem tiplik şişebilen bir farmasötik formulasyondur (Hopfenberg and Hsu, 1978). İlacın bu katı faz içindeki difüzyonu göz önüne alınmayacak boyutlardadır. Bu polimer-ilac bileşimi çözünme ortamına (kullanım ortamı genellikle sudur) konulunca, çözücünün polimer matriks içine geçişi başlar, polimer şişer ve camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer. Şişmiş polimer kauçuğumsu durumdadır ve ilaç bu durumdaki polimer içinde difüze olarak dışarı doğru salınır.

Bu şişme biçiminde iki ara yüzey dikkat çeker. Bunlardan ilki camsı bölgeyi kauçuğumsu bölgeden ayıran sınır olup şişme ara yüzeyi olarak tanımlanır ve V hızı ile camsı bölgeye doğru ilerler. İkinci bölge kauçuğumsu polimeri çözünme ortamından (polimer ara yüzeyi) ayıran sınırdır ve dışarı doğru hareket eder. Polimer moleküllerin çapraz bağlı olmadığı durumda çözücünün polimer faz içine difüzyonu sonucu polimer çözünür. Çözünmeyi önlemek için yarı kristalin halde, çapraz bağırsız veya amorf, çok az çapraz bağlı polimerlerle çalışılabilir. Kristalin bölgeler ve çapraz bağlar çözünmeyi engellerler. Bu sistemlere şişebilen, vücutta aşmıyan salım sistemleri adı verilir. Çözünmeyi engelleyen çapraz bağlara rağmen, polimer kimyasal parçalanma (hidroliz gibi) veya biyolojik yıkım nedeniyle çözünebilir (Gümüşderelioğlu, 1988).

Şişmenin neden olduğu, camsı ve kauçuğumsu bölgeleri ayıran hareketli yüzeyin yakınındaki jelimsi bölgede görülen makromoleküler gevşeme ve salım ortamının polimer içindeki konsantrasyonu, bu tür sistemlerde salım hızını kontrol eder.

Ozmotik kontrollü sistemler

Bu sistemlerde ilaç yarı geçirgen bir membran içindedir. Genellikle ilaç konsantrasyonu doygunluk sınırının üstündedir ve ozmotik işlemi içeren bir tuz içerebilir. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarı geçirgen bir membranın gözeneklerinden içeri girer ve ilacı çözmeye başlar. İlaç bu membrandan difüze olamayacağı için tek çıkış yolu olan sistemin uygun bir yerine, lazer ile açılmış olan delikten salınır. Bu sistemlerden salım genellikle sıfırıncı derecedendir, yalnızca ozmoz olayı ile kontrol eder (Kartal, 1994).

2.2.1.4. Diğer sistemler

İlaçları değiştirilebilen hızlarda salan başka sistemler de geliştirilmiştir.

Manyetik kontrollü sistemler

Bu sistemlerde ilaç ve manyetik taneler bir polimer matriksi içinde düzgün olarak dağıtılmıştır. Sistem sulu bir ortamla temas ettiğinde ilaç, difüzyon kontrollü matriks sistemlere benzer biçimde salınır. Ancak, manyetik alan uygulanınca ilaç çok daha hızlı salınır.

Manyetik kontrollü sistemler, ilacın salım hızının dışarıdan kontrol edilebilmesine ve hızın istenen şekilde ayarlanabilmesine olanak verir (Kartal, 1994).

Ultrasonik sistemler

Bu sistemlerde de manyetik sistemlerde kullanılan polimerler kullanılır. Ancak salım işleminin başlatılması ultra ses dalgaları ile sağlanır. Bu sistemler şeker hastalarının tedavisinde kontrollü insülin verilmesi için kullanılmak üzere planlanmıştır (Kartal, 1994).

Ortama duyarlı sistemler

pH, sıcaklık, sistemin bulunduğu ortam türü ve bu ortamdaki etken maddeler gibi ortam koşulları değiştirilerek ilaç taşıyan polimer yapının şişme büzülme davranışları değiştirilmekte ve ilaç salımı kontrol edilmektedir. Bu çalışmalarda hidrojel kullanılmaktadır (Kartal, 1994).

2.2.2. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan doğal polimerler

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan en yaygın materyaller, doğal ve sentetik polimerlerdir.

Doğal polimerlerin sentetik polimerlere göre doğal ürünler olmaları, hazır bulunmaları, pahalı olmamaları gibi avantajları vardır. Doğal polimerlerin ilaç dağıtım sistemlerinde matriks olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar, proteinler (kollojen, jelatin ve albumin), polisakkaritler (nişasta, dekstran, inulin, selüloz, aljinik asit) üzerine yoğunlaşmıştır (Bogdansky, 1990).

Aşağıda, bu çalışmada kullanılan κ -karajenan, Na-aljinat ve ksantan hakkında temel bilgiler verilmiştir.

2.2.2.1. Aljinik asit

Kahverengi su yosunlarından elde edilen aljinik asit, birbirlerine 1,4 bağı ile bağlanan β -D-mannuronik asit ve α -L-guluronik asit moleküllerinden oluşmuş lineer bir kopolimerdir (Şekil 2.5).

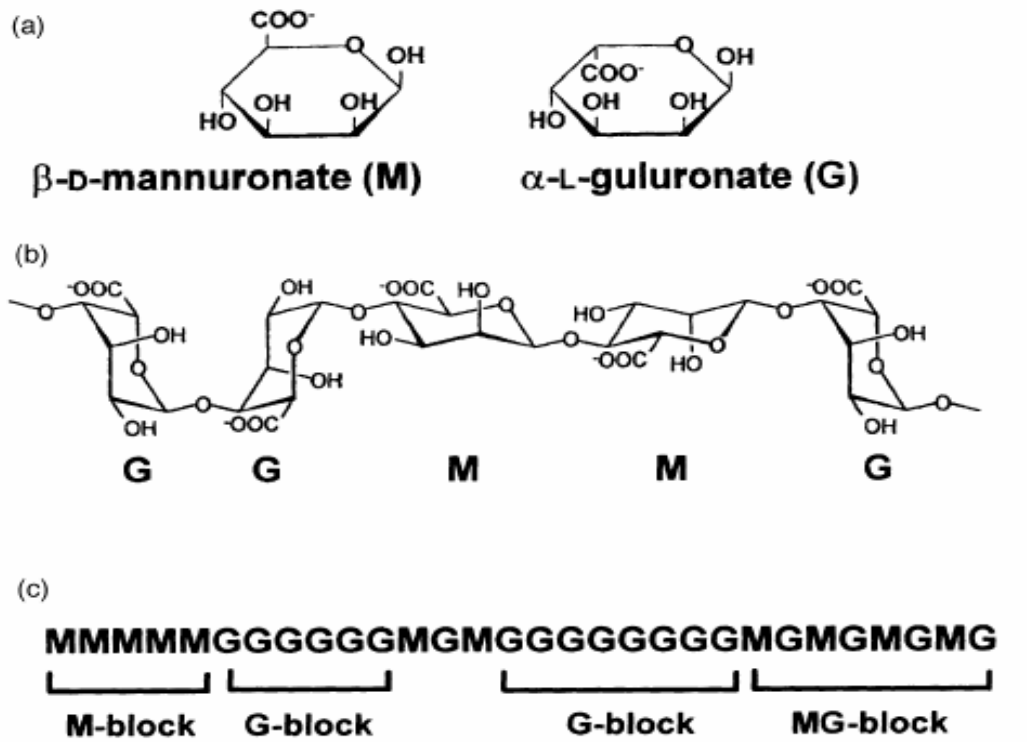
Polisakkaritlerin bir türü olan aljinatlar jeller, aljinik asidin çeşitli türevleri şeklinde bulunurlar (Na, K, Ca tuzları, vb.). Oluşan jeller, şeffaf ve oda sıcaklığında erimeyen yapıdadırlar (Martinsen, A., et al., 1989).

Sodyum aljinat, kokusuz, tatsız bir toz olup, suda çözüldüğünde viskoz, kolloidal bir çözelti oluşturur. Çözeltilerin viskozitesi, sıcaklık, konsantrasyon, molekül ağırlığı ve polivalent metal katyonların varlığına bağlıdır. Çözelti viskozitesi sıcaklıkla azalır, yüksek sıcaklıklarda uzun süre bekletildiğinde yapı bozunur. Ca-aljinat yapısındaki jeller, ortamda bulunabilecek fosfat iyonlarından etkilenecek, bu ortamlarda bozunurlar. (Gümüşderelioğlu, 1988).

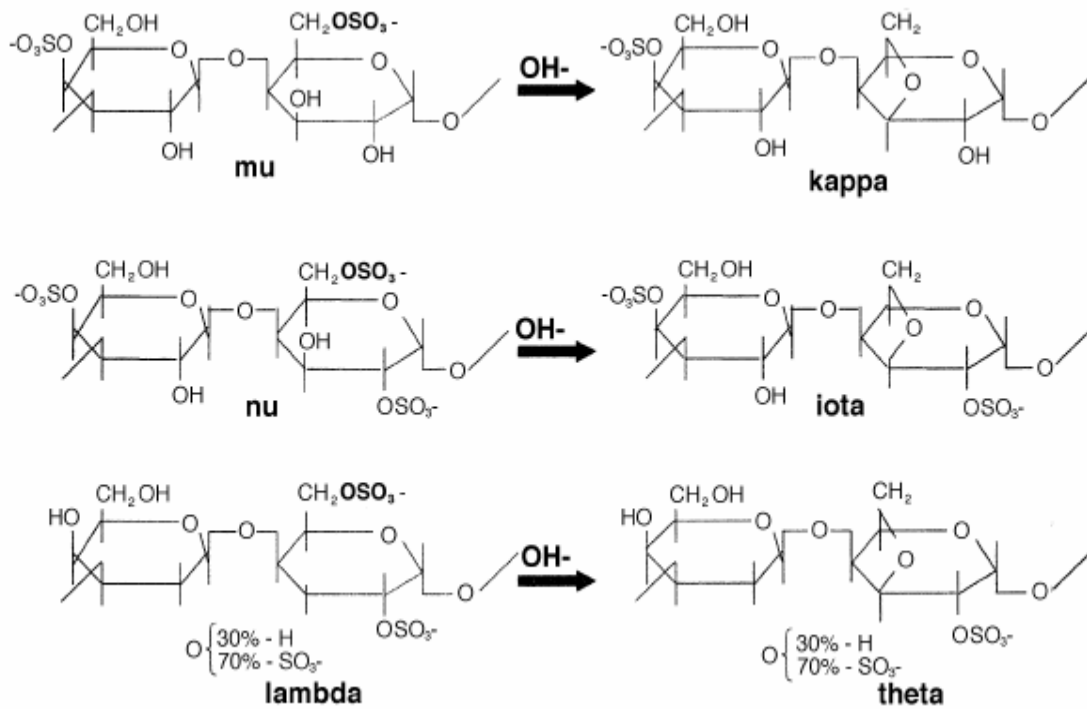
Aljinatlar çok yaygın olarak düşük konsantrasyonlarda yüksek viskozite sağlamak için kullanılırlar. Eğer karıştırma gibi kesici etkiler çok fazla değilse, çok az kalsiyum iyonu ilavesi ile çok daha yüksek viskozite elde edilebilir (Köksel, H., 1998). Aljinik asit ve türevlerinin en önemli kullanım alanı gıda endüstrisi olup, kozmetik, tekstil, kağıt, plastik ve ilaç endüstrilerinde kullanılmaktadırlar (Gümüşderelioğlu, 1988).

2.2.2.2. Karajenan

Rhodophyceae familyasına ait kırmızı deniz yosunlarından sıcak ve seyreltik alkali çözeltiler ile karajenan sodyum tuzu halinde ekstrakte edilirler. Karajenan, D-galaktopiranozil birimlerinin birleşmesinden oluşmuştur. Birleşme noktaları dönüşümlü olarak (1-3)- α -D- ve (1-4)- β -D- glikozidik bağlardan oluşmuştur ve şeker birimlerinin çoğu (C2 veya C6 pozisyonlarındaki hidroksil gruplarında) bir veya iki sülfat grubu ile esterleşmiş haldedir. Sülfat içeriği ağırlıkça %15-40 arasındadır.



Şekil 2.5. Aljinik asidin kimyasal yapısı



Şekil 2.6. Karajenan çeşitlerinin kimyasal yapıları

Karajenanın başlıca üç tipi vardır: kappa (κ), lambda (λ) ve iota (i) karajenan. Karajenan suda çözünebilir, yüksek viskoziteli çözeltiler verir. Kappa ve iota karajenanının bazı bölümleri paralel zincirler arasında oluşan çift heliks halindedir. Bu tür çift heliks bölgeleri içeren karajenanın sıcak çözeltileri soğutulduğunda, özellikleri sıcaklıkla değişen jeller oluşturur. Jelleşme %0.5 konsantrasyonda bile gerçekleşir.

En dayanıklı olan κ -karajenan tipidir. Ancak diğer tiplerde olduğu gibi birleşme bölgeleri yapı içinde ilerledikçe su dışarı itilir ve sineresis ortaya çıkar. Diğer gamların varlığı sineresisi geciktirir. Potasyum iyonları içeren çözelti soğutulduğunda, sert ve kırılğan jeller oluşturur. Kalsiyum iyonları jel oluşturmada daha az etkilidir (Köksel, H., 1998).

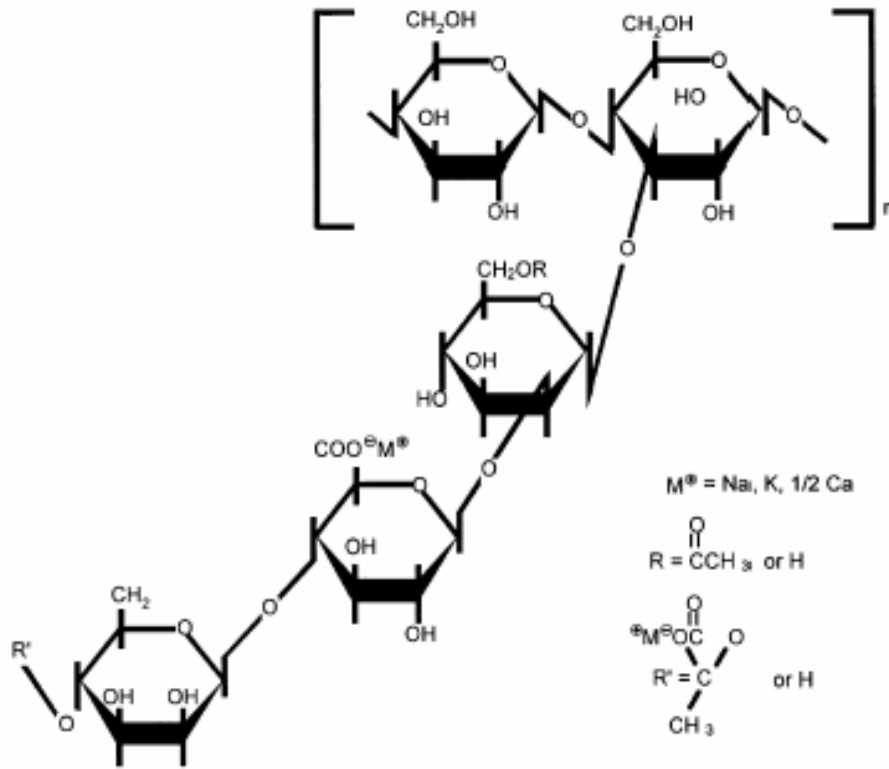
Karajenanlar, jelleşme özelliklerinden dolayı, gıdada özellikle süt ürünlerinde yaygın kullanılmaktadır. Ayrıca, farmasötik ürünler, ilaç yapımı gibi tıp ve eczacılıkta, su bazlı boyalar gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır.

2.2.2.3. Ksantan

Ksantan, lahana ve benzeri bitkilerin yapraklarında bulunan bir bakteri, *xanthomonas campestris* tarafından üretilir. Ksantan molekülünün ana zinciri selüloz ile aynı zincire sahiptir (Şekil 2.7).

Ksantan molekülünde ana zincirdeki α -D-galaktopiranozil birimlerine birer atlayarak O-3 pozisyonundan trisakkarit birimleri bağlanmıştır. Bu trisakkarit α -D-mannopiranoz, β -D-glukopiranoz ve β -D-mannopiranozdan oluşmuştur. Yan zincirin ana zincire bağlandığı noktadaki D-mannoz biriminde O-6 pozisyonunda bir asetil grubu vardır.

Ksantan gam,sıcak ve soğuk suda çözünebilir, düşük konsantrasyonda yüksek viskozite sağlar. 0-100°C sıcaklık aralığında çözelti viskozitesi stabildir. Süspansiyon ve emülsiyonları stabilize etme özelliklerine sahiptir. Donma ve çözünme aşamalarından sonra çözeltide stabiliteyi sağlar. Bu özelliklerinden dolayı gıda endüstrisinde süt ürünlerinde, salata soslarında, donmuş ürünlerde yaygın kullanılır (Köksel, H., 1998).



Şekil 2.7. Ksantanın kimyasal yapısı

2.2.3. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin uygulamaları

Kontrollü ilaç salım sistemleri vücuttaki farklı uygulama yerlerine göre sınıflandırılabilir.

Uygulama yerine göre kontrollü ilaç salım sistemleri

- Oküler sistemler
- Nazal sistemler
- Oral sistemler
- Bukal sistemler
- Transdermal sistemler
- Implant sistemler
- Jinekolojik sistemler

- Rektal sistemler

2.2.3.1. Oral sistemler

En yaygın kullanılan ilaç serbestleştirme sistemleri, oral sistemlerdir. Sürekli salım sistemlerinde, ilaç dozaj formülasyonunun tasarımı ve test edilmesi, ilacın geçiş (alınma) zamanının araştırılmasında oral uygulamalar önemli yer tutmaktadır. Bu yüzden oral yolla oluşturulan dozajlarda, parenteral yoldan çok daha fazla esneklik vardır (Robinson and Lee, 1987).

Oral sistemlerin etkili olabilmesinde çeşitli fizyolojik faktörler rol oynar. Bunların başında pH, gastrointestinal sistemden geçiş süresi, gastrointestinal sistem hastalıkları, ilacın absorblandığı bölge, mukoza ve karaciğerden geçişte metabolize olma oranı gelir (Robinson and Lee, 1987; Pişkin ve ark., 1989).

Oral sistemler tablet, kapsül ve sıvı ürün şeklinde oluşturulabilir. Bu tip sistemler genellikle hemen serbestleşen ve kandaki ilaç düzeyini kısa sürede istenen terapötik düzeye getirecek olan bir başlangıç dozuna sahiptir. Sürdürme dozu adı verilen ve kontrollü olarak serbestleşen etken madde ise bu düzeyi korur. İdeal durumda ilacın organizmaya, eliminasyon hızına eşit hızla verilmesi istenir. Bu şekilde hazırlanan preparatın klasik oral preparatlara göre çeşitli üstünlükleri vardır:

- İlacın plazma seviyesi istenilen süre boyunca istenilen terapötik düzeyde tutulabilir. Klasik preparatlarda ise tek doz alındığında kan düzeyi kısa sürede yükselir, fakat absorpsiyon sona erdikten sonra belli hızla düşer. Bu durum yarılanma ömrü kısa olan ilaçlarda sık sık ilaç almayı gerektirir ve kan düzeyinin inişli çıkışlı olması toksik sınırın aşılmasına neden olabilir, dolayısıyla yan etkiler görülebilir. Bunun tam tersi bir durum olarak kan düzeyi en düşük etkili konsantrasyon altına düşebilir. Kontrollü salım sistemlerinin başlıca amacı, bu konsantrasyon değerlerinin belli bir değerde tutmak ve konsantrasyon değişimlerine engel olmaktır. Böylece toksik yan etki ya da etki azalması olasılıkları ortadan kalkar.

- Bu tür sistemlerde kan düzeyini belli süre boyunca sürdürmek için gereken toplam ilaç miktarı daha azdır. İlaç kaybını önlediği için daha ekonomiktir, aynı zamanda da organizmada yüklemeye neden olmaz.
- İlacın parenteral yolla büyük dozda birçok kere verilmesi yerine sürekli az miktarda verilmesi sağlanır. Böylece tedavi hastanın uygulamalardan doğacak sıkıntılarını ortadan kaldırır, hasta daha kolay uyum sağlayabilir. Sık sık ilaç alma gereği kalkacağından, ilaç almayı unutma, gece uyanamama gibi nedenlerle kan düzeyinin bozulması söz konusu değildir.
- Kontrollü salım uygulamalarında ortaya çıkabilecek bazı zararlar da göz önünde bulundurulmalıdır.
- Kullanılan polimer maddenin zehirli ya da biyolojik açıdan uyumsuz olması, ayrıca vücutta aşınan tipte polimerler kullanıldığında zararlı yan ürünlerin oluşması tehlikeli olabilir.
- Polimeri uygun bölgeye yerleştirmek için cerrahi müdahale gerekebilir, yerleştirilen sistem ağrıya neden olabilir.
- Sistem yerleştirildikten sonra etki süresi boyunca ilacın salımını kesmek çok zordur. Toksik ilaçlar için hazırlanmış sistemlerin uygulamalarında beklenmedik bir durumda tehlikeli durumlar ortaya çıkabilir.
- Salım kontrolünün bozulmasına yol açabilecek çatlaklar veya başka faktörlerin etkisi ile istenmeyen durumlar ortaya çıkabilir.
- Yüksek dozda etkili olan ve yarılanma ömrü kısa olan maddelerin bu şekilde hazırlanması güçtür, yutulamayacak boyutlarda preperatlar ortaya çıkar.
- Eliminasyonu çok yavaş olan ilaçların etkileri belli süre devam eder, vücutta birikme tehlikesi ortaya çıkar.
- Difüzyonla kontrol edilen sistemlerde etken madde suda yeterli ölçüde çözünmeyebilir. Molekül ağırlığı 700-1000'den fazla olan etken maddelerin difüzyon hızı hazırlamaya uymayacak derecede düşüktür (Gümüşderelioğlu, 1988; Kartal, 1994).

Oral sistemlerin başarılı bir şekilde hazırlanabilmesi için sindirim sistemi hakkında bilgi sahibi olmak gerekir.

2.2.3.2. Gastrointestinal sistem

Mide sindirim kanalının en geniş yeridir. Normal olarak kapasitesi 1000-1500 ml'dir, bu miktar zorlandığında 5000 ml'ye kadar çıkabilir. Midenin iç yüzeyi mukoza tabazas ile kaplıdır. Mide anadamarları kenarlardadır ve dallarını her iki yüze gönderir. Mide mukozasında özel mide salgısı yapan bezler bulunur. Su, mukus, tuzlar, hidroklorik asit, enzimler içerir (Pişkin ve ark., 1989). Salgılanan mide özsuğu miktarı 8-15 ml olup, şiddetli asidik reaksiyon gösterir, pH'sı 1-2'dir. Bu değeri yiyeceklerle değışir ve pH 6 değeriine kadar çıkar (Yocabi and Walega, 1988).

Midenin fonksiyonları besini geçici bir süre için depo etmekte ve bu sırada mide özsuğu ile karışarak incebağırsağın kabul edilebileceğı şekle yani kimus denilen yarı sıvı bir hale getirmek, protein sindiriminin başlamasını sağlamak, kimusu sindirim ve emilim için ince bağırsağı iletmek şeklinde özetlenebilir. (Semiz, 1990) Etken maddelerin çoğı için iyi bir absorpsiyon bölgesi değildir (Pişkin ve ark., 1989).

İnce bağırsak, sindirim sisteminin en önemli bölümüdür, ortalama 5m uzunluğundadır ve birbirinin devamı olan üç bölümden oluşur: duodenum (onikiparmak bağırsağı), jejunum (boşbağırsak), ileum (kıvrım bağırsak).

Duodenum 25 cm kadardır. Safra ve pankreas kanalları buraya açılır. Jejunum ve ileum ise bağırsağın en hareketli bölümleridir. Jejunum ortalama 2m, ileum ise ortalama 2.5m uzunluğundadır. İkisi arasında belirgin bir sınır yoktur. Jejunum kısmı damarca daha zengindir.

İnce bağırsağın peristaltik hareketlerini periton tabazas altındaki düz kaslar gerçekleştirir. İç yüzeyi kaplayan mukoza absorpsiyonu arttıracak iki oluşuma sahiptir. Bunlar sayesinde alan genişleyerek, 100-200 m² değeriine ulaşır. Bu oluşumların ilki, plisa deilen kıvrımlardır. Bunlar ince bağırsağın etrafını bir iki kere dolandır, yukarıdan aşağıya hareket edebildikleri için bağırsak içeriğini kalın bağırsağı doğru iterler. İkinci yapı ise parmaklı çıkıntılardır. Mukoza epitelindeki

bez hücreleri, mucus ve ince bağırsak salgısını verir (Pişkin ve ark., 1989). Karmaşık organik maddeler, proteinler, yağlar ve karbonhidratların ayrıştırma işlemi ince bağırsakta biter. En kuvvetli sindirim duodenumda olur (Semiz, 1990). Bağırsaklarda pH 6.8'den başlayarak 10-11 değerine kadar çıkabilir.

Kalın bağırsak 1.5-2 m uzunluğundadır, ince bağırsakları bir çerçeve şeklinde sarmıştır. Esas görevi içindeki maddelerin suyunu emmektir. Mukozasında parmaklı çıkıntılar bulunmaz. Rektumla sonuçlanır (Pişkin ve ark., 1989).

İlacın midede kalış süresi midenin dolu olup olmamasına, preperatın yemekten önce veya yemekten sonra veya yemekle birlikte alınmasına göre değişebilir. Mide boşalmasını etkileyen faktörler, yemeğin şekli ve kalori değeri, hidrojet iyonu konsantrasyonu, fizyolojik durum, hacim, viskozite, geçirgenlik, ilaçların birlikte verilmesi, vücut durumu, egzersiz yapma, üzgün olma, hastalık gibi durumlardır. (Yacobi and Walega, 1988).

Çözeltiler, küçük partiküller ve pelletler, mideden hızla boşaltılır, pelletlerin geçişi yiyeceklerle yavaşlar. Ağır bir yemekten sonra alınan tek üniteli sistemler midede çok uzun süre (10 saat veya daha fazla) kalır. Midede ilaçlar kimyasal yolla belli oranda sindirilir, absorpsiyon önemli değildir.

İnce bağırsaktan geçiş hızı ise oldukça sabittir. 3+1 saat sürer. Yiyecek ve preperat şeklinden etkilenmez (Pişkin ve ark., 1989). Bu yüzden gastrointestinal sistemden farol geçiş süreleri farol mide boşalma sürelerinden kaynaklanır (Robinson and Lee, 1987; Yacobi and Walega, 1988). 12 saat ve daha uzun olan kontrollü salım sistemlerinin oluşturulması yalnızca yavaş mide boşalması ile sağlanır (Robinson and Lee, 1987).

Gastrointestinal sistemden toplam geçiş süresi yaklaşık 24 saattir. Bu süre fizyolojik yapıya bağlı olarak 6-8 saate inebilir. Bağırsağın son bölgesinin absorpsiyon kapasitesi az olduğu için absorpsiyon için geçerli süre daha kısadır. Genellikle kontrollü salım sistemleri etken maddeyi 8-12 saat süresince belli bir hızla açığa çıkaracak şekilde tasarlanır (Davis, 1985; Cortot, 1984).

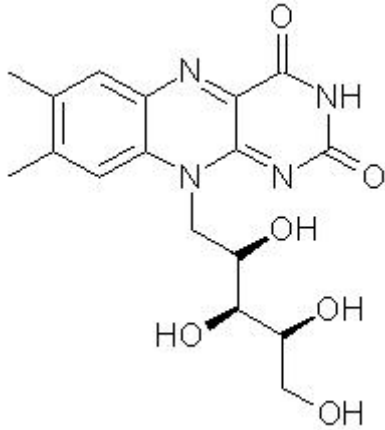
2.2.4. B kompleks vitaminleri

B kompleks vitaminleri (B₁, B₂, B₆, B₁₂, biotin, folik asit, pantetonik asit, niyasin vitaminleri), suda çözünen vitamin gruplarından olup, besinleri enerjiye çevirmede etkili olurlar. Karaciğerde depo edilmedikçe toksik etkileri yoktur, eksikliklerinde ise belli sorunlar oluştururlar. Model bileşik olarak çalışıldığı için, aşağıda riboflavinle ilgili kapsamlı bilgi verilmiştir.

2.2.4.1. B₂ vitamini (Riboflavin)

Riboflavin (C₁₇H₂₀N₆O₆) portakal sarısı iğneler biçiminde kristalize olan bir bileşiktir. Bu kristaller 292°C sıcaklıkta parçalanarak erir. Aseton, benzen, kloroform ve eterde erimez, suda erime özelliği vardır. Oda sıcaklığında suda çözünürlüğü 12mg/ 100ml'dir.

Alkalın çözeltilerde çok fazla erir. Riboflavin, maksimum absorpsiyonu 225, 269, 372 ve 440 nm dalga boylarında verir. Nötral ve asit çözeltilerinde ısıya dayanıklıdır, fakat alkali çözeltilerde yüksek sıcaklığa dayanmaz. Aynı zamanda görünür ve ultraviyole ışınlar karşı özellikle alkalın pH'da yüksek ısıda dayanıksızdır. Molekül ağırlığı 376'dır (Ersoy ve ark., 1979).



Şekil 2.8. Riboflavinin kimyasal yapısı

Riboflavin 5 değerli bir alkol olan ribitolün heterosiklik dimetil izoalloksazın halkası ile oluşturduğu bir bileşiktir (Şekil 2.8).

Etkisi ve fonksiyonu

Riboflavin, karbonhidrat ve amino asitlerin oksidasyonuna karışan enzim sisteminde prostetik grup olarak görev alır. Bu enzimler tarafından katalize olan reaksiyonlarda, hidrojen transferinde koenzim olarak hareket eder (Harper, 1976; Hoover, 1970).

Vitamin B₂ eksikliği, genellikle vitamin B kompleksi ile ilgili diğer vitaminlerin avitaminozları ile birlikte bulunur. Bununla birlikte, başlı başına bir hastalık olarak da ortaya çıkabilir (Ersoy ve ark., 1979).

Riboflavin eksikliği sonucu dudaklarda karakteristik lezyonlar, ağız kenarlarında çatlaklar, yüzde lokalize seborreik dermatit, özel bir tip glossit (dil yangısı) ve gözlerde bazı fonksiyonel ve organik bozukluklar oluşur. Çocuklarda ve özellikle süt çocuklarında büyüme duraklar, ağırlık kaybı ve deride gerginlik olur (Harper, 1976; Ersoy ve ark., 1979).

Absorbsiyonu ve atılması

İnce bağırsaklarda absorblanır. Bütün dokularda özellikle koenzim şeklinde olan riboflavin karaciğer ve böbreklerde en yüksek konsantrasyonda bulunur (Ersoy ve ark., 1979).

Kaynaklar ve günlük gereksinimler

En çok süt, karaciğer, böbrek ve kalpte, az miktarda da yeşil sebzelerde bulunur.

Günlük riboflavin ihtiyacı, yetişkinler için 1.2-1.7 mg'dir. Normal beslenmede (1-2 mg riboflavin), günde idrarla atılan miktar 0.1-0.4 mg'dir. Atılan miktar, alınan miktarın %10-20'sini oluşturur. Fazla miktarda alındığı zaman bunun yarısından çoğu idrarla dışarı atılır (Harper, 1976).

2.3. Plazma

Plazma tekniği, her türlü materyalin yüzey özelliklerinin değiştirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Radyo frekansı yük boşalımı, mikrodalga, atmosferik basınç, düşük basınç, düşük sıcaklık vb. farklı sistemler ile plazma modifikasyonu gerçekleştirilmektedir. Radyo frekansı yük boşalımı polimerizasyon

tekniki ile yüzeylere adhezyon, ıslanabilirlik, membran geçirgenliği, dayanıklılık, aşınmaya karşı direnç, su-tutmama, yüzey sertliği ve biyolojik dokularla uyum (biyouyumluluk) gibi özelliklerin kazandırılması mümkün olmaktadır (Inagaki et.al., 1982; Tusek et al., 2001; Bae et al., 2001; Gancarz et al., 2002; Kaminska et al., 2002). Plazma modifikasyonu ile, bozulma ve aşınma, oksidasyon, çapraz bağlanma gibi yüzeyin çok ince bir tabakasında oluşan yapısal değişimler sonucunda, modifiye edilmemiş yüzeylerden tamamen farklı özelliklere sahip yeni yüzeyler elde edilmektedir (Yasuda, 1984; Kaminska et al., 2002). Radyo frekansı yük boşalımı tekniğinin avantajları; çevre açısından güvenli olması, birbirine benzerlik (tekdüzelilik) ve tekrarlanabilirlik sağlanabilmesi, kullanılan gazların ve monomerlerin çeşitliliği, yığın özelliklerindeki değişimin en aza indirgenebilmesi ve seçici bir modifikasyonun sağlanabilmesidir (Bae et al., 2001).

2.3.1. Plazmanın özellikleri

Plazma maddenin katı, sıvı ve gaz maddenin dördüncü hali olarak tanımlanır (Akman, 1993; Li et al., 1997). Yüksek sıcaklık, kuvvetli elektrik veya magnetik alanların etkisi plazma oluşumunu sağlamaktadır. Güçlü bir elektriksel boşalımla da plazma oluşturabilmek mümkündür. Plazma ortamında enerji kazanan serbest elektronlar, ortamdaki diğer atomlar ve moleküllere çarparak enerjilerini transfer ederler ve bu esnada ışıma gerçekleştirirler. Bunların da birbirleriyle reaksiyona girmeleri sonucu ortamda çok değişik tür ve sayıda yeni moleküller, atomlar, radikaller, iyonlar, vb. oluşur (Akman, 1993; Li et al., 1997; Tusek et al., 2001). Gaz sıcaklığına bağlı olarak plazmayı iki başlık altında toplamak mümkündür (Li et al., 1997; Tusek et al., 2001).

Yüksek sıcaklık plazması; gaz sıcaklığı 10^6 K'den fazladır. Güneş sisteminde meydana gelen nükleer patlamalar ve kontrollü füzyon reaksiyonları yüksek sıcaklık plazmasına örnek olarak verilebilir. Sıcak plazmada, ortamda esas olarak çok sayıda iyon bulunmaktadır.

Düşük sıcaklık plazması; gaz sıcaklığı 10^6 K'den daha düşüktür. Burada iyonların yanı sıra diğer elemanlardan da önemli miktarda bulunur. Düşük sıcaklık plazması da iki başlık altında incelenebilir: (i) Sıcak plazma; gaz sıcaklığı 1000 K'den daha fazladır, normal şartlarda 10^4 K civarındadır. Lamba ışıması, elektrik arkı ve diğer yüksek-güç boşalımları sıcak plazmaya örnek olarak verilebilir; (ii) Soğuk plazma;

gaz sıcaklığı 1000 K'den daha düşüktür, normal şartlarda 10^2 K civarındadır. Düşük basınçta gerçekleşen yük boşalım plazmaları soğuk plazmaya örnektir ($1\text{eV}=11600\text{K}$).

Plazma ortamına konan bir materyal yüzeyinde kopmalar ("etching") veya birikme ("deposition") oluşur. Plazma parametrelerinin değiştirilmesi ile bu iki prosesten birini etkin kılmak mümkündür. Plazma ile kaplama yapmanın iki temel avantajı vardır; kaplamanın çok homojen ve ince olmasıdır (Yasuda, 1984; Flosch et al., 1992).

Organik maddelerin plazma ortamında polimerizasyonunun amaçlandığı durumlarda düşük sıcaklık plazması uygulanmaktadır. Bunun başlıca nedeni materyal yüzeyinde oluşan organik polimerik yapının yüksek sıcaklıkta kolaylıkla degrade olmasıdır.

Plazma polimerizasyonunun en önemli avantajı, bir ön koşul aranmaksızın tüm organik bileşikler kullanılarak materyal yüzeylerinin modifiye edilebilmesidir. Diğer kaplama yöntemleriyle karşılaştırıldığında, çok ince ve çok daha homojen kalınlıkta kaplama daha kısa zaman dilimlerinde sağlanabilmektedir. Özellikle yeterli akışın sağlanabileceği ince film kaplamaları gerektiren membran seperasyon prosesleri için bu yöntem son derece avantajlıdır (Yasuda, 1984). Proses temizdir, klasik proseslerde kullanılan çözücüler, başlatıcılar, stabilizörlere, vb. burada gerek olmadığından ürün çok saftır. Bu özellikle tıp uygulamalarında önemli bir avantaj olarak vurgulanmaktadır. Kaplama diğer yöntemlerde bir çok basamakta ve uzun sürede (24 saat gibi) gerçekleştirilirken plazma polimerizasyon yöntemiyle prepolimer sentezi, kaplama solüsyonun hazırlanması, kaplama prosesi, kurutma gibi prosesler tek basamakta gerçekleştirilebildiğinden, 1 saatten daha kısa sürelerde sonuca varılabilmektedir (Mutlu et al., 1997; İnagaki et al., 1982). Flosch et al. (1992), düşük sıcaklık plazma polimerizasyonu yönteminin en önemli avantajlarından birinin de substratların sadece en dışta bulunan tabakalarının modifikasyondan etkilenmesi olduğunu belirtmişlerdir. Böylece, modifiye edilen substratların yığın özellikleri değişmediğinden dolayı yüzey özellikleri kontrollü bir şekilde modifiye edilebilmektedir.

2.3.2. Biyopolimerlerin Plazma Modifikasyonu

Farklı plazma koşullarında farklı fiziksel ve kimyasal özellikte biyopolimerler elde edilebilmektedir. Plazma polimerik bir yüzeye uygulandığı zaman, polimer yüzeyinde çeşitli reaksiyonlar gerçekleşebilir; kovalent bağların kopması, çapraz bağlanma, yüzeyden dışarı doğru bir polimer zincirinin oluşması, yüzey serbest radikallerinin etkileşimi, var olan fonksiyonel grupların değişime uğraması ve/veya plazmada oluşturulan kimyasal grupların yüzeye bağlanması, vb. Bunları kısaca

- (i) polimer etching,
- (ii) yüzey kimyasının modifikasyonu,
- (iii) ve plazma polimerinin depozisyonu olarak üç başlık altında toplamak mümkündür.

İlk grup reaksiyon, yüzeyden kopmalara ve gözenekli membranlarda gözenek çapının genişlemesine neden olmaktadır. İkinci grup reaksiyon ile yüzeylerin fonksiyonallitelerinin değiştirilmesi böylece yüzey kimyalarının değiştirilmesi sağlanmaktadır. Üçüncü grup reaksiyon ile de yüzeyde ince bir tabaka halinde materyal birikimi sağlanmaktadır.

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği, farklı materyallerde farklı amaçlarla yüzey modifikasyonunda kullanılmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla, bu yöntem akıllı materyallerin modifikasyonunda daha önce kullanılmamıştır. Bu çalışmada düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile akıllı materyallerin performanslarını artırmak amaçlanmıştır. Farklı boşalım gücü ve sürelerde plazma ile modifiye edilmiş örneklerin fiziksel ve kimyasal özellikleri incelenmiştir.

2.4. Yüzey analiz teknikleri

Herhangi bir katı materyalin yüzey özelliklerinin (fiziksel, kimyasal) belirlenmesi, bunların kullanılacakları uygulamalar için uygunluklarını ortaya çıkaran ilk ve önemli bir basamaktır. Malzemelerin yüzey kimyasal yapıları genellikle spektroskopik teknikler ile tanımlanır (Xu et al., 1998; Park and Kim, 2003). Bu tekniklerde enerji yüklü tanecikler örnek yüzeyine yönlendirilir ve yüzeyden yayılan emisyon incelenir (Ratner, 1996). Taramalı elektron mikroskopu ile yapı analizi malzemelerin fiziksel özelliklerinin incelenmesinde başvurulan en etkili

Çizelge 2.5. Plazma ile modifiye edilmiş yüzeyleri karakterize etmek için kullanılan teknikler (Ratner et al., 1996; Ratner, 1997).

Metod	Kısaltma	Yüzey derinliği	Analiz Probu	Ölçülen Nicelik
Temas Açısı		3-20 Å	Sıvı	Temas Açısı
Kimyasal Analiz için Elektron Spektroskopisi	ESCA veya XPS	15-100 Å	X-ışınları	Elektronlar
Auger Elektron Spektroskopisi	AES veya SAM	50-100 Å	Elektronlar	Elektronlar
X-ışını Adsorbsiyonu	SEXAFS	50-100 Å	X-ışını	Elektronlar
İkincil İyon Kütle Spektroskopisi	SIMS	10 Å -100 µm	iyonlar	iyonlar
İyon Saçılma Spektroskopisi	ISS	5 Å	iyonlar	iyonlar
Azaltılmış Toplam Yansıma Kızılötesi Spektroskopisi	ATR-IR	1 µm -5 µm	Kızılötesi	Absorbans
Yüksek Çözünürlüklü Elektron Enerjisi Kayıp Spektroskopisi	HREELS	5 Å	Elektronlar	Enerji kaybı
Kızılötesi Yansıma Absorpsiyon Spektroskopisi	IRAS	5-100 Å	Kızılötesi	Absorbans
Taramalı Tünel Mikroskopisi	STM	5 Å	Tip	Elektronlar
Atomik Kuvvet Mikroskopisi	AFM	5 Å	Tip	Atomik Kuvvetler
Taramalı Elektron Mikroskopisi	SEM	5 Å	Elektronlar	Elektronlar

tekniklerden birisidir (Flosch et al., 1992; Moosheimer and Bichler, 1999; Chen et al., 2001; Dhadwar et al., 2003). Tam bir yüzey karakterizasyonu için ihtiyaç duyulan tüm bilginin derlenmesi bir çok tekniğin birlikte kullanılmasını gerektirmektedir (Ratner, 1996).

Bunların arasında temas açısı, kimyasal analiz için Elektron Spektroskopisi (ESCA), Azalan Tam Yansımali Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (ATR-FTIR), taramalı prop ölçümleri (Atomik Kuvvet Mikroskopisi (AFM), Taramalı Elektrokimyasal Mikroskopisi (SECM), Yakın Alan Taramalı Optik Mikroskopisi (NFSOM)), Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM), İkincil İyon Kütle Spektroskopisi (SIMS) ve İyon Saçılma Spektroskopisi sayılabilir. Bu çalışma kapsamında yüzey analizleri gerçekleştirilirken, IR ve XPS teknikleri kullanılarak, işlem görmüş yüzeyler tanımlanmıştır.

Malzeme yüzeylerinin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan yüzey analiz yöntemlerinin karakteristik özellikleri analiz derinlikleriyle birlikte özetlenmektedir.

2.4.1. Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (FTIR)

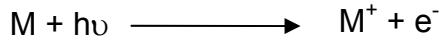
İnfrared Absorpsiyon Spektroskopisi, düşük enerjili IR bölgedeki ışınların kullanıldığı absorpsiyon spektroskopisidir. Belirli şartlara sahip moleküller IR ışınını absorplayarak molekül içi titreşim enerji düzeyleri arasında geçişler olur. Moleküllerdeki titreşim frekanslarına uyan infrared fotolarının dalga sayıları 4000-650 cm^{-1} arasında değişir. Bu değerler 15 μm ile 2,5 μm dalga boyu aralığına karşılık gelirler.

Monokromotörler yardımıyla dalga boylarını seçerek ölçümün yapıldığı spektrofotometrelerde herhangi bir anda sadece seçilen dalga boyundaki spektroskopik bilgi toplanır. Ancak bazı spektrofotometrelerde özel yöntemler kullanılarak tüm frekanstaki bilgileri aynı anda elde etmek mümkündür. Bu tür spektrofotometrelerde monokromotör bulunmaz. Bu şekilde gerçekleştirilen uygulamalarda spektrum frekans ölçeğinde değil zaman ölçeğinde elde edilir ve bu spektruma interferogram denir. İnterferogram, adsorpsiyon spektrumunun Fourier dönüşümüdür. Elde edilen veri bir bilgisayar aracılığı ile ters Fourier dönüşümü alınarak frekans ölçeğindeki bilgilere dönüştürülür. Bu şekilde gerçekleştirilen IR uygulaması Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (FTIR) adını alır (Yıldız 1993, Ratner 1996).

2.4.2. X-Işınları Fotoelektron Spektroskopisi (XPS)

Atom ya da moleküllerin x-ışını bombardımanı sırasında, atomdan ya da molekülden fırlatılan elektronun kinetik enerjisinin ölçülmesi, elektron

spektroskopisinin temelidir. Fırlatılan bu elektronlar, atomların iç kabuklarından birinden çıktığı için, bu olay sırasında oluşan iyon, uyarılmış bir iyondur. X-ışınları ile gerçekleştirilmiş bu tür elektron spektroskopisi türüne X-ışınları Fotoelektron Spektroskopisi (XPS) veya Kimyasal Analiz için Elektron Spektroskopisi (ESCA) denmektedir. Atomdan fırlatılan elektronun kinetik enerjisi, örneğe gönderilen x-ışınının enerjisine, elektronun örnek maddesine bağlanma enerjisine bağlıdır. x-ışını enerjisinin bir kısmı elektronun bağlanma enerjisini (E_b) yenmek için absorblanır, kalan enerji ise elektronun kinetik enerjisi (E_k) olarak ortaya çıkar.

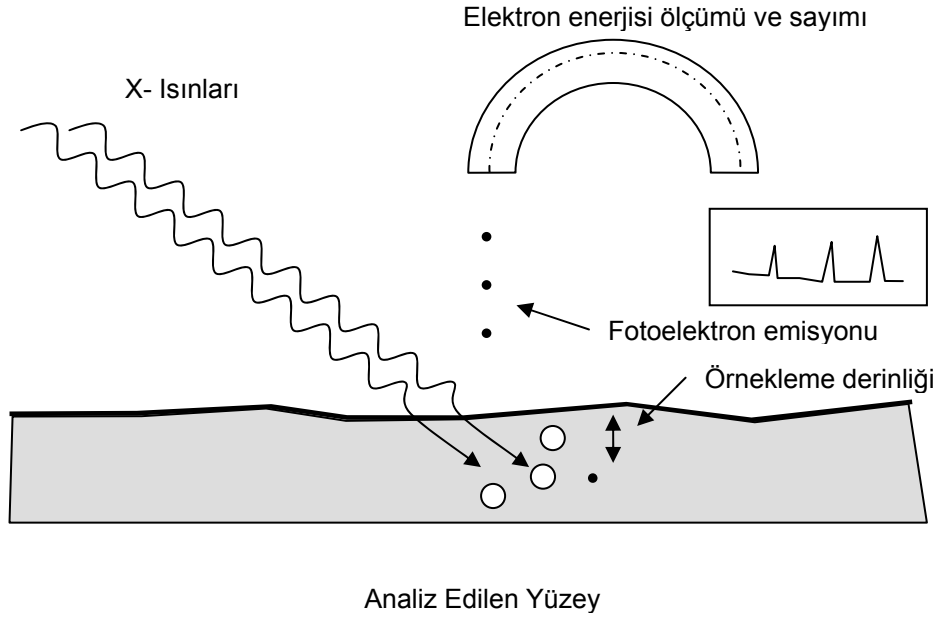


$$h\nu = E_b + E_k$$

Bağlanma enerjisi, her bir elementin her bir elektronu için belli bir değere sahiptir ve bu nedenle o elementin belirlenmesin kullanılabilir. Ayrıca bağlanma enerjisinin değeri, örnek maddede bulunan bir elementin yükseltgenme sayısına ve örnek maddenin bulunduğu kimyasal çevreye de bağlıdır. Böylece, bağlanma enerjisinin ölçümü ile maddede bulunan belli element hakkında oldukça ayrıntılı bilgi edinmek mümkündür. Atomun bulunduğu bileşikte elektron yoğunluğunu etkileyen faktörlerin neden olduğu farklılıklar, elektronun ölçülen kinetik enerjisini değiştirir. Aynı elementin aynı tür elektronu için gözlenen bu değişiklikler, elektronun farklı çevrelerde farklı bağlanma enerjilerine sahip olmasından kaynaklanır. Bağlanma enerjilerinde ölçülen bu farklılıklar “kimyasal kayma” olarak adlandırılır. Her bir elementin belli orbitalinden fırlatılan elektronlar için ölçülen E_b değerleri tablolardan bulunabilir. Böylece kimyasal kayma değerleri nitel analiz amacı ile kullanılabilir.

XPS genellikle katı örneklerin yüzey analizlerinde kullanılır. Birçok maddenin iç kısımları ile yüzeyinin kimyasal yapısı farklı olabilir. Yüzey özellikleri ile maddenin iç kısımlarının yapısı aynı olan maddeler için, maddenin nitel analizi gerçekleştirilebilir. Yüzey ile iç kesimleri yapısı farklı olduğu durumda ise yüzey hızlandırılmış argon iyonları ile bombardıman edilerek aşındırılır ve daha sonra iç kesimleri açığa çıkartılarak analizi yapılır. Elektron spektroskopisinin uygulandığı analizde, örnek maddesinin elektronlar ile bombardıman edilmesi sonucu oluşan pozitif yüklü iyonlardan dolayı yüzeyde bir pozitif yük birikmesi olur. Bu birikim

yüzeyden elektronların fırlatılmasını engelleyebilir veya fırlatılan elektronların kinetik enerjilerini azaltabilir. Örnek maddesinin iletken olduğu durumda örnek ve spektrofotometre arasında bir temas kurulur. Örneğin elektriği iletmediği durumlarda ise, başka bir kaynaktan düşük enerjili elektronlar yüzeye gönderilerek yüzeyde pozitif yük birikimi önlenir.



Şekil 2. 9. XPS ile yüzey analizi

XPS ile nitel analizde, ölçülen bağlanma enerji değerleri ve kimyasal kayma değerleri kullanılır. Bu yöntem ile H ve He dışındaki tüm elementlerin nitel analizi yapılabilir. Örneğe gönderilen x-ışınları birkaç yüz nm derinliğe ulaşabilmesine rağmen, örnekten fırlatılan elektronlar sadece 5 nm kadar yol alabildiklerinden, yüzeye sadece birkaç nm kadar yakın olan tabakaların nitel analizi mümkün olmaktadır. XPS ile birçok katalizörün, metalin, polimerin, yarı iletkenin ve elektrodun yüzey özellikleri incelenmiştir. XPS yöntemi katı hal fiziği, metalürji, malzeme bilimi ve jeokimya alanında geniş uygulama alanına sahiptir (Yıldız 1993, Ratner 1993).

2.4.3. Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM)

Taramalı elektron mikroskobu görüntüyü ışık dalgaları yerine elektronları kullanarak büyütür. Bu yöntemle ışık mikroskobundan çok daha büyük ölçeklerde,

ayrıntılı görüntü elde edilebilir. Işık dalgaları olmadığı için elde edilen görüntü siyah beyazdır.

Örnekler mikroskop içindeki vakuma dayanacak hazırlanır, vakum kolonuna dikkatlice yerleştirildikten sonra sızdırmaz kapak kapatılır. Hava kolondan uzaklaştırıldıktan sonra, elektron tabancasından gönderilen yüksek enerjili elektron demeti, elektronları tek bir noktaya odaklayacak şekilde tasarlanmış bir dizi manyetik lensten geçer. Elektron demeti örnek üzerindeki her noktaya çarparken, yüzeyden gönderilen elektron demeti dedektöre gönderilir. Çevirici ile dedektörden gelen sinyaller görüntüye çevrilir. Yüzeydeki her noktadan gönderilen elektron sayısı ile son görüntü elde edilmiş olur.

3. MATERYAL VE METOD

Sunulan çalışmanın temel amacı, düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile akıllı materyaller üretmek amacıyla yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerin yığın özelliklerini modifiye etmektir.

Sunulan çalışmayı üç ana başlık altında özetlemek mümkündür. Bu aşamalar sırasıyla,

- 1) Materyallerin düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifikasyonu.
- 2) Düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin örnekler üzerindeki fiziksel ve kimyasal etkilerinin belirlenmesi.
- 3) Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiş malzemelerin akıllı jel performanslarının incelenmesi.

Çalışmanın ilk aşamasında, düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmek üzere model bileşik olarak κ -karajenan, ksantan ve Na-aljinat denenmiştir. Yüksek molekül ağırlıklı bu biyopolimerler, farklı boşalım gücü ve farklı sürelerde düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiştir. Hava plazmasının, materyallerin kimyasal yapıları üzerindeki etkilerini belirlemek için FTIR Spektroskopisi, X-ray Fotoelektron Spektroskopisi (XPS); yüzeyde oluşan farklılıkları incelemek için Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM), ısı davranışlarındaki değişiklikleri izlemek için Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) tekniklerinden yararlanılmıştır. Ayrıca sulu çözeltilerde pH ve viskozite ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın son aşamasında, akıllı jel olarak Na-aljinatın yük boşalımı öncesi ve sonrası performanslarını değerlendirmek için, su tutma kapasitesi, şişme-büzülme özellikleri incelenmiştir. Ayrıca riboflavin model izleyici kullanılarak modifiye edilmiş Na-aljinatın kontrollü salım davranışı incelenmiş ve doğal haliyle hazırlanan jeller arasındaki davranış farkları belirlenmiştir.

3.1. Materyal

3.1.1. Kimyasal malzemeler

Çalışmada model bileşik olarak *κ-karajenan*, *ksantan*, *Na-aljinat* kullanılmıştır. *κ-karajenan* Aldrich (USA), aljinik asit sodyum tuzu Sigma (USA), ksantan gam Sigma-Aldrich (Almanya) firmasından sağlanmıştır. İyon değişimi ile Ca-aljinat küreleri hazırlamada BDH Chemicals Ltd. (İngiltere) firmasından alınan CaCl_2 kullanılmıştır. Örneklerin farklı pH değerlerinde şişme ve salım davranışlarını incelemek üzere hazırlanan asetat ve fosfat tamponlarında sodyum fosfat dibazik dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (J.T.Baker (Hollanda)), potasyum fosfat monobazik p.a. (Acros (USA)), sodyum hidroksit (NaOH) (Fluka), asetik asit (%100) (Merck), sodyum bikarbonat (NaHCO_3) (Sigma) kullanılmıştır. Model izleyici olarak kullanılan riboflavin Acros (USA) firmasından sağlanmıştır.

3.2. Metod

3.2.1. Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile örneklerin modifikasyonu

Çalışmanın ilk aşamasındaki plazma modifikasyonlarında, pyrex cam reaktör (L= 19cm, 2r= 14cm) kullanılmıştır (March Plasmod RF Plasma Instrument (Concord, CA, USA)). Sentetik kuru havanın (% 99.999) reaktöre beslenmesi, 16 ml/ min akış hızında yürütülmüştür. 0.99 mbar basınçta homojen bir hava plazması (13.6 MHz) elde edilmiştir. 75 ve 125 Watt boşalım gücünde 20, 30 ve 40 dakika çalışılmıştır.

Daha sonra, Na-aljinatın düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifikasyonu sonrası akıllı jel olarak performansının incelenmesine yönelik plazma modifikasyonları ise Diener Pico RF (Rotary Drum) (L= 30cm, 2r= 15cm) plazma sisteminde yürütülmüştür. Sistemde vakum, Leybold Trivac D4B ($\leq 10^{-4}$), Almanya vakum pompası ile sağlanmıştır. % 99.999 oksijen gazı ile, 0.4 mbar basınçta homojen bir oksijen plazması (13.6 MHz) elde edilmiştir. 75 ve 100 Watt boşalım gücünde 20, 30 ve 40 dakika çalışılmıştır.

Plazma deneylerinde genel olarak şu basamaklar izlenmiştir.

- Örnekler reaktör içine yerleştirildikten sonra, reaktör kapağı sızdırmazlık sağlanacak şekilde kapatılıp, vakum pompası çalıştırılmıştır.

- Reaktör içinde istenilen vakum (0.1 mbar) elde ettikten sonra 3 saat daha beklenmiştir.
- Reaktörden Argon gazı geçirilerek reaksiyona girebilecek oksijen ve azot gazları ortamdaki uzaklaştırılmıştır.
- 15 dakikalık Argon gaz beslemesinden sonra başlangıçtaki vakum değerine ulaşmak için tekrar beklenmiştir.
- Sistemde istenilen hızda gaz akışı, iğne vana yardımı ile ayarlanmıştır. Reaktöre yaklaşık 0.1 mbar basınçta 15 dakika süreyle gaz beslenmiştir.
- Homojen bir ortam elde edildikten sonra RF jeneratörü açılarak boşalım gücü ayarlanmış ve elektriksel boşalım sağlanmıştır.
- Plazma modifikasyonu için 20, 30, 40 dakikalık sürelerde çalışılmıştır.
- Modifikasyon süresi sonunda RF jeneratörü kapatılıp gaz beslemesi kesilmiştir. Reaktörde kalabilecek gazın uzaklaştırılabilmesi ve yüzeydeki aktif grupların söndürülmesi için 15 dakika süre ile argon gazı geçirilmiştir. Bu şekilde ortamın inertliği sağlandıktan sonra argon akışı kesilerek sistem 30 dakika süre ile vakumda bırakılmıştır. Bu süre sonunda vakum pompası kapatılarak işleme son verilmiştir.
- Reaktör kapağı açıldıktan sonra toz örnekler şişelere konup, hava almayacak şekilde kapatılarak karanlık ortamda saklanmıştır.

3.2.2. Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiş örneklerin karakterizasyonu

Düşük basınçlı plazma tekniğinin örneklerin kimyasal yapıları üzerindeki etkilerini belirlemek amacı ile FTIR spektroskopisi, X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS); yüzeyde oluşan farklılıkları incelemek için Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM), ısı davranışlarındaki değişiklikleri incelemek için Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) tekniklerinden yararlanılmıştır. Ayrıca sulu çözeltilerde pH ve viskozite ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Bunlara ek olarak, akıllı jel olarak kullanılacak biyopolimerlerin yük boşalımı öncesi ve sonrası performanslarını incelemek için şişme ve salım özellikleri incelenmiştir. Riboflavin model izleyici

kullanılarak modifiye edilmiş Na-aljinatların kontrollü salım davranışları incelenmiş ve doğal haliyle hazırlanan jeller arasındaki davranış farkları belirlenmiştir.

3.2.2.1. Yüzey analiz teknikleri

3.2.2.1.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR)

Örneklerin IR spektrumlarını elde etmek için Bruker Tensor 27 Spectrometre (Bruker Optik GmbH, Madrid, İspanya) kullanılmıştır. IR spektrumları ile işlem görmemiş örneklerin kimyasal yapıları belirlenmiş, düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin kimyasal yapıya etkisini incelemek amacı ile bu spektrumlar farklı koşullarda modifiye edilmiş örneklerin spektrumları ile karşılaştırılmıştır.

Spektrumlar için toz halindeki örneklerin KBr peletleri hazırlanmıştır. Veriler transmisyon modunda 4 cm^{-1} çözünürlükte, $4000\text{--}500\text{ cm}^{-1}$ frekans aralığında 100 taramayla alınmıştır.

3.2.2.1.2. X-ışın Fotoelektron Spektroskopisi (XPS)

İşlem görmüş örnekler üzerindeki kimyasal modifikasyonlar VG Scientific Microtech Multilab spektrometre ile (Mg- K_{α} X-ışın kaynağı (1253.6 eV), 15 keV ve 300 W) incelenmiştir. X-ışınları yüzeye 45° lik açıyla gönderilmiştir. Analizler 0.0000067 Pa iç basınçta gerçekleştirilmiştir. Her örnek için $0\text{--}1200\text{ eV}$ bölgesini içine alan bir tarama elde edilmiştir. Öncelikle her örnek için bu bölgeyi içine alan bir tarama yapılmıştır. Tüm piklerin yüksek çözünürlükte spektrumları 20 eV aralığında elde edilmiştir. Atomik konsantrasyonlar VGX900-W sistemi ile hesaplanmıştır.

3.2.2.1.3. Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM)

Örneklerin mikrografiklerini karşılaştırmak üzere taramalı elektron mikroskopisi (Hitachi S- 3000N_ 20 kV değişken basınç modlu, Japonya), kullanılmıştır. Toz örnekler, çift taraflı iletken bantlarla sabitlenmiştir.

3.2.2.2. pH ölçümleri

Plazma sonrası örneklerdeki pH değişimini izlemek üzere $\% 0.5$ 'lik (w/v) sulu çözeltiler hazırlanmıştır. pH ölçümleri Mettler Toledo MP 120 pH metre ile gerçekleştirilmiştir.

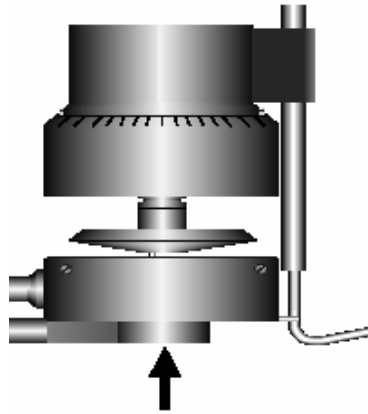
3.2.2.3. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC)

Örneklerin ısı davranışları Q-100 TA (TA Instruments, Newcastle, UK) DSC cihazı ile incelenmiştir. 10 mg ağırlığındaki toz örnekler, TA Instruments Sample Encapsulating Press (TA Instruments) ile sıkıştırılmış ve alüminyum panlar hermetik olarak kapatılmıştır. Pan üzerinde suyun dışarı çıkmasına izin verecek bir delik açılmıştır. Boş bir pan referans olarak cihaza yerleştirilmiştir.

Sıcaklık 5°C/ dk hızda -80°C den 250°C' ye artırılmıştır. Soğutma amaçlı kullanılan sıvı nitrojenin basıncı 50 kPa, akış hızı ise 50 ml/ dk dır.

3.2.2.4. Viskozite ölçümleri

Plazma işlemi görmemiş örneklerle hazırlanan jellerin viskoziteleri, farklı koşullarda düşük basınçlı yük boşaltımı tekniği ile modifiye edilmiş örneklerle hazırlanmış jellerin viskoziteleri ile karşılaştırılmıştır. Standart ölçümler elde etmek amacı ile farklı konsantrasyonlarda jeller hazırlanmıştır. Bu konsantrasyon değerleri ksantan ve κ -karajenan için % 1, aljinat için % 4.5 olarak belirlenmiştir. 25°C sabit sıcaklıkta, 100 rpm dönüş hızında çalışılmıştır.



Şekil 3.1.Koni-plaka modeli Brookfield Cone/Plate Model Viscometer DV-I+

Su banyosunda istenilen sabit sıcaklığa ulaşıldıktan sonra, ölçüm için 2 ml jel, örnek kabına enjekte edilir, koniye değmemeye özen gösterilerek kapatılır. İstenilen dönüş hızında viskozite değerleri kaydedilir.

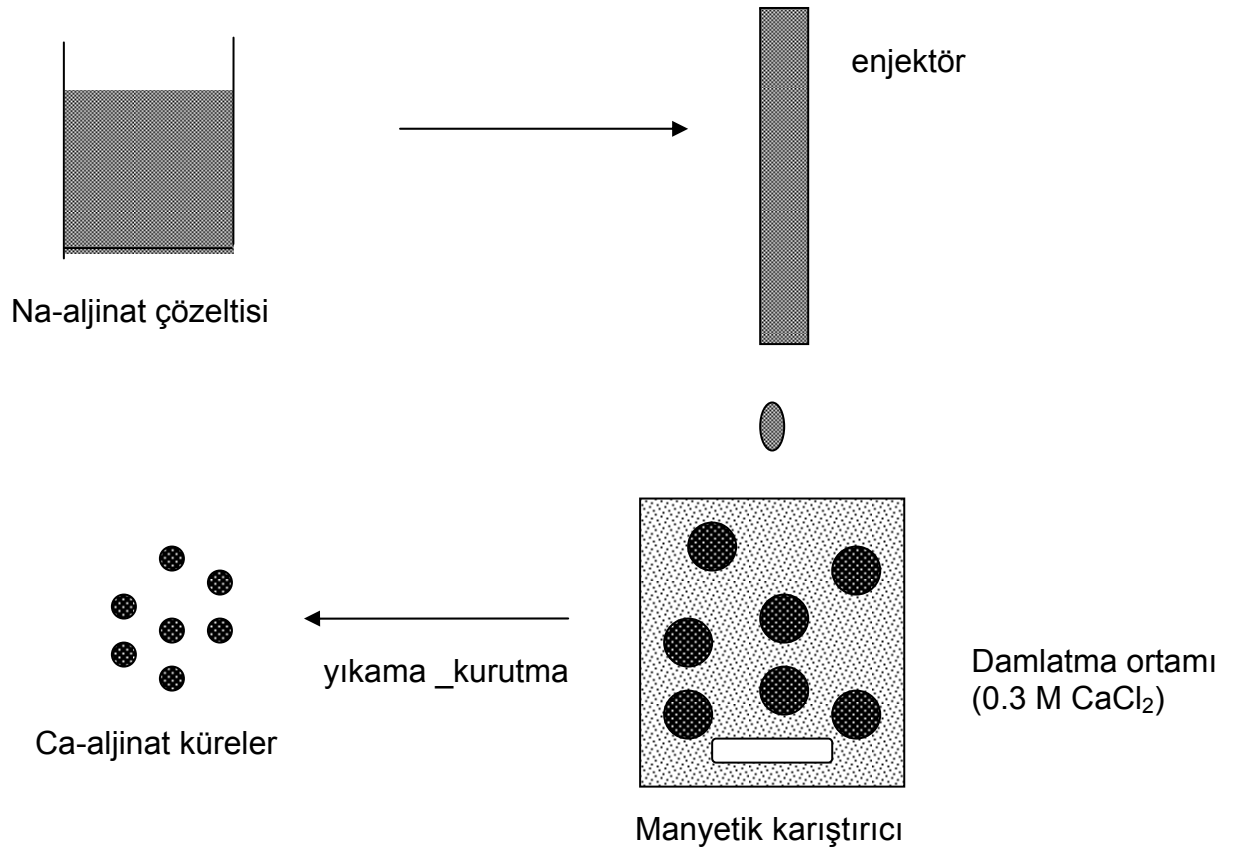
3.2.2.5. Ca-aljinat kürelerin şişme ve salım deneyleri

3.2.2.5.1. Ca-aljinat jel kürelerin hazırlanması

Ca-aljinat küreleri dış yüzey iyon değişim yöntemiyle hazırlanmıştır (Kierston et al., 1982).

Toz haldeki Na-aljinat 10 ml distile su içinde %2.5 (w/v) oranında çözülmüştür. Çözme işlemi için 1800 rpm'de vorteks karıştırıcı kullanılmıştır.

Damlatma ortamı olarak 0.3 M 30 ml CaCl_2 çözeltisi kullanılmıştır. Hazırlanan Na-aljinat çözeltileri enjeksiyon pompası ile (Kent Scientific Corporation, USA), 30ml/saat hızda CaCl_2 çözeltisine damlatılmıştır. İşlem sırasında damlatma ortamı manyetik karıştırıcı ile 200 rpm sabit hızda karıştırılmıştır.



Şekil 3.2. Ca-aljinat kürelerin hazırlanması

Na-aljinat çözeltisinin konsantrasyonu, damlatma ortamının CaCl_2 konsantrasyonu, damlatma yüksekliği, damlatma kabının boyutları, damlatma

ortamının karıştırma hızı, karıştırma süresi oluşan kürelerin yapısını etkilediği için sabit tutulmuştur.

Jel küreler 3 saat süreyle karıştırılmalı damlatma ortamında bekletilmiştir. Daha sonra distile su ile yıkanmış ve oda şartlarında 24 saat süreyle kurumaya bırakılmıştır.

Kurutma sonrasında yaklaşık 1.5-2 mm çapında küreler elde edilmiştir.

3.2.2.5.2. Dinamik şişme deneyleri

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiş ve edilmemiş Na-aljinalardan Ca-aljinat küreler hazırlanmış, Ca-aljinat kürelerin farklı pH (4, 7, 9) ve sıcaklıklarda (4, 15, 25, 37°C) dinamik şişme davranışları saptanmıştır.

Deneyler çalkalamalı su banyosunda (Stuart Shake Bath SBS30) 75 devir/dak sabit hızda gerçekleştirilmiştir. 25°C'nin altındaki sıcaklıklara, +/- 0.1°C sıcaklık kontrollü sirkülasyonlu su banyosuna bağlı bir serpantinle ulaşılmıştır.

Şişme ortamı olarak pH 4 için asetat, pH 7 için fosfat, pH 9 için karbonat tamponları kullanılmıştır.

0.01g Ca-aljinat küre karıştırılmalı şişirme ortamına (25 ml tampon çözeltisi) konulmuş, her 30 dakikada bir küreler hassas terazide tartılmış, ağırlıklar kaydedilmiştir. Ağırlık dengeye ulaşınca kadar tartım işlemi sürdürülmüş, belli bir süre sonunda kürelerin denge şişme ağırlıklarına ulaşmıştır. Kürelerin % şişme değerleri aşağıdaki gibi hesaplanmıştır.

$$\% \text{ şişme} = ((m - m_0) / m_0) * 100 \quad (3.1)$$

m_0 = kuru ağırlık (mg)

m = son ağırlık (mg)

3.2.2.5.3. Riboflavin salım deneyleri

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiş ve edilmemiş Na-aljinatlardan 15 mg riboflavin/ 10ml su oranında riboflavin içeren Ca-aljinat küreler hazırlanmış, Ca-aljinat kürelerin 37°C sabit vücut sıcaklığında, farklı pH değerlerinde (4, 7) riboflavin salım davranışları saptanmıştır.

Farklı pH değerlerinde tampon çözeltilerine ait kalibrasyon eğrileri ekte verilmiştir.

Deneyler çalkalamalı su banyosunda (Stuart Shake Bath SBS30) 75 devir/dak sabit hızda gerçekleştirilmiştir.

Salım deneylerinde şişme deneylerinde kullanılan tamponlarla çalışılmıştır.

Ca-aljinat kürelerden riboflavin salımını izlemek için Agilent 8453 Spectrophotometer kullanılmıştır. Ölçümler 445 nm dalga boyunda alınmıştır. Farklı pH değerlerindeki şişme ortamlarına ait kalibrasyon eğrileri çıkarılmıştır.

0.01g Ca-aljinat küre 100 ml tampon içeren karıştırılmalı ortama konmuş, 30 dakika aralıklarla 2 ml örnek alınarak spektrofotometrik ölçüm yapılmış, absorbans değerleri kaydedilmiştir. Kalibrasyon denkleminde yararlanarak kaydedilen absorbans değerine karşılık konsantrasyon değeri bulunmuştur. Riboflavin konsantrasyonu dengeye gelinceye kadar deney sürdürülmüştür. % salım oranları aşağıdaki gibi hesaplanmıştır.

$$\% \text{ salım} = (m_t / m_{\infty}) * 100 \quad (3.2)$$

m_t = herhangi bir t anında salınan ilaç miktarı (mg)

m_{∞} = salınan toplam ilaç miktarı (mg)

4. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Sunulan çalışmanın temel amacı, düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile akıllı materyaller üretmek amacıyla yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerin yığın özelliklerini modifiye etmektir.

Yapılan çalışmalar,

- Materyallerin düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifikasyonu.
- Düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin örnekler üzerindeki fiziksel ve kimyasal etkilerinin belirlenmesi.
- Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiş malzemelerin akıllı jel performanslarının incelenmesi şeklinde özetlenebilir.

Çalışmanın ilk aşamasında, düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmek üzere model bileşik olarak κ -karajenan, ksantan ve Na-aljinat denenmiştir. Yüksek molekül ağırlıklı bu biyopolimerler, farklı boşalım gücü ve farklı sürelerde düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiştir.

İkinci aşamada, hava plazmasının, κ -karajenan, ksantan ve Na-aljinat örneklerinin kimyasal yapıları üzerindeki etkilerini belirlemek için ATR-IR Spektroskopisi, X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS); yüzeyde oluşan farklılıkları incelemek için Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM), ısı davranışlarındaki değişiklikleri izlemek için Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) tekniklerinden yararlanılmıştır. Ayrıca sulu çözeltilerde pH ve viskozite ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Son aşamada ise, düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin akıllı jel materyallerinin performanslarına etkisi incelenmiştir. Farklı parametrelerde oksijen plazması ile modifiye edilmiş Na-aljinat örneklerinden hazırlanan Ca-aljinat kürelerin farklı pH ve sıcaklıklarda şişme ve salım davranışları izlenmiştir.

4.1. Yüzey analiz sonuçları

4.1.1. FTIR Spektroskopisi Sonuçları

FTIR tekniği ile düşük basınçlı yük boşalımı tekniği sonrası örneklerin kimyasal yapılarındaki değişimler incelenmiştir. FTIR spektrumları, bu tür değişimleri incelemek için kullanılan nitel bir analizdir.

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin örneklerin kimyasal yapıları üzerindeki etkilerini incelemek üzere, modifiye edilmiş örnekler ile plazma işlemi görmemiş örneklerin FTIR spektrumları karşılaştırılmıştır. Farklı parametrelerde (75, 125 W yük boşalım gücü; 20, 30, 40 dk plazma süreleri) plazma sonrası örneklerin spektrumları, plazma işlemi görmemiş örneklerinki ile birlikte şekillerde verilmiştir. Öncelikle örneklerin spektrumda görülen temel bantları tanımlanmış, sonra bunlar üzerindeki farklar üzerine çalışılmıştır. Plazma işlemi görmemiş örneklerle yapılan çalışmada, görülen dalga boyları ve bunların kimyasal yapıdaki hangi karakteristik banda denk geldiği çizelge 4.1, 4.2, 4.3'te verilmiştir.

Çizelge 4.1. Plazma işlemi görmemiş κ -karajenanın FTIR spektrumunda görülen piklerin dalga boyları (cm^{-1}) ve bunlara karşılık gelen bantlar

Dalgaboyu (cm^{-1})	Bant
3427	$\nu(\text{OH})$
2935	$\nu(\text{CH})$
1613	$\nu_{\text{asym.}}(\text{COONa})$
1418	$\nu_{\text{sym.}}(\text{COONa})$
1320	$\nu(\text{C-O})$
1127	$\nu(\text{C-C})$
1096	$\nu(\text{C-O})$
1030	$\nu(\text{C-O-C})$ Glikozidik bağ
948	$\nu(\text{C-O})$

Farklı plazma parametreleri ile spektrumlardaki bazı piklerin intensitelerinde değişim görülmüştür. Boşalım gücü ve plazma süresindeki değişimlerin kimyasal

yapıya etkisini incelemek için -CH, -OH, C-O-C, -C=O piklerinin intensitelerinin oranları kullanılmıştır.

Şekil 4.1’de görüldüğü gibi, düşük basınçlı plazma ile modifiye edilmiş κ -karajenan, plazma işlemi görmemiş κ -karajenan ile karşılaştırıldığında, 1648 ve 2907 cm^{-1} dalgaboyunda görülen $\delta(\text{OH})/\nu(\text{CH})$ bantlarının intensite oranı, 75 W boşalım gücünde 20, 30, 40 dakikalık plazma süreleri ile artış göstermiştir. $\delta(\text{OH})/\nu(\text{CH})$ bantlarının intensite oranı 30 dakikaya kadar zamanla lineer olarak artmıştır. 40 dakikalık plazma sonrası spektrumdaki artış ise, diğer plazma görmüş karajenan örneklerinin spektrumları ile karşılaştırıldığında, çok düşüktür.

Buna ek olarak, plazma öncesi ve sonrası IR spektrumları karşılaştırıldığında, 1070-1060 cm^{-1} aralığında görülen $\nu(\text{C-O-C})_{\text{linkage}}$ glikozidik bağının intensitesi, yaklaşık 1648 cm^{-1} dalgaboyunda görülen OH bağınıninkine oranla azalmaktadır. İntensite oranındaki azalma, 40 dakikalık plazma süresinde, diğer plazma görmüş örneklerin spektrumları ile karşılaştırıldığında, benzer bir davranış göstermiştir.

Bu sonuçlara göre, hava plazması κ -karajenayı okside etmiş ve depolimerizasyona neden olmuştur, 40 dakikalık plazma süresinde oksidasyon ve depolimerizasyon oldukça düşük miktardadır.

Çizelge 4.2. Plazma işlemi görmemiş Na-aljinatın FTIR spektrumunda görülen piklerin dalga boyları (cm^{-1}) ve bunlara karşılık gelen bantlar

Dalgaboyu (cm^{-1})	Bant
3436	$\nu(\text{OH})$
2963	$\nu(\text{CH})$
2907	$\nu(\text{CH})$
1648	$\delta(\text{OH})$
1379	$\delta(\text{CH}_2)$
1266	$\nu(\text{S=O})$ Ester sülfat
1069	$\nu(\text{C-O-C})$ glikozidik bağ
1042	$\nu(\text{C-O-C})$ glikozidik bağ
929	$\nu(\text{C-O})$ 3.6-anhidro-D-galaktoz
847	$\nu(\text{C-O-S})$ D-galaktoz-4-sülfat

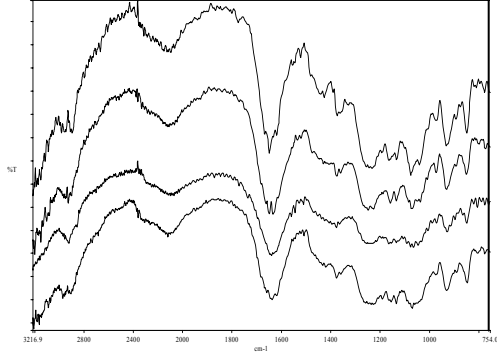
Çizelge 4.3. Plazma işlemi görmemiş ksantanın FTIR spektrumunda görülen piklerin dalga boyları (cm^{-1}) ve bunlara karşılık gelen bantlar

Dalgaboyu (cm^{-1})	Bant
3428	$\nu(\text{OH})$
2934	$\nu(\text{CH})$
2894	$\nu(\text{CH})$
1735	$\nu(\text{COOH})$
1622	$\nu(\text{C=O}), \delta(\text{OH})$
1412	$\nu_{\text{sym}}(\text{COONa})$
1273	$\delta(\text{CH})$
1160	$\nu(\text{C=O})$ glukoz birimi
1051	$\nu(\text{C-O}), \nu(\text{C-C}), \delta(\text{COH})$
1021	$\nu(\text{C-O}), \nu(\text{C-C}), \delta(\text{OH})$

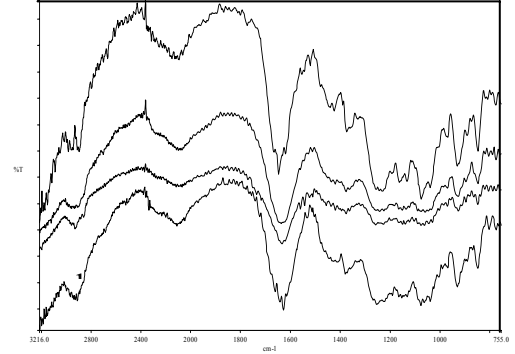
125 W boşalım gücünde 20, 30, 40 dakikalık plazma sonrası κ -karajenan örneklerinin spektrumları, plazma işlemi görmemiş örneklerinki ile karşılaştırıldığında 1069 ve 1049 cm^{-1} 'de görülen $\nu(\text{C-O-C})_{\text{linkage}}/\delta(\text{OH})$ intensite oranında azalmalar görülmüştür (Şekil 4.2). Bu sonuçlarda, düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin örnekler üzerinde depolimerizasyon etkisi olduğunu göstermiştir.

Şekil 4.3' te de görüldüğü gibi, 75 W boşalım gücünde 40 dakikalık hava plazması sonrasına ait spektrumlar, plazma işlemi görmemiş aljinat örneklerinin spektrumları ile karşılaştırıldığında, 2935 cm^{-1} ve 1613 cm^{-1} 'de görülen $\nu(\text{CH})/\nu_{\text{asym}}(\text{COONa})$ bantlarının intensite oranında bir düşme saptanmıştır. Metil grubundaki azalma, 40 dakikalık plazma sonrası aljinat örneklerinin okside olduğunu göstermektedir.

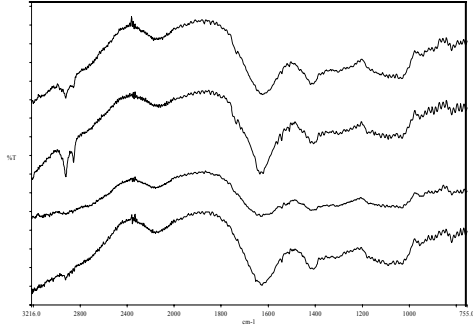
Bununla birlikte, şekil 4.3 ve 4.4'te, 75 ve 125 W boşalım güçlerinde 20, 30, 40 dakikalık plazma sonrası Na-aljinalara ait spektrumlar, plazma işlemi görmemiş Na-aljinalarinki ile karşılaştırıldığında $\nu_{\text{asym}}(\text{COONa})/\nu(\text{C-O-C})_{\text{linkage}}$ (1030 cm^{-1}) intensite oranının arttığı gözlenmiştir. Buna göre, düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile aljinat örneklerin depolimerizasyonu sağlanmıştır



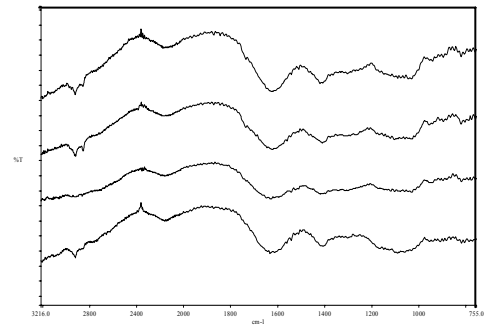
Şekil 4.1. Plazma öncesi ve 75W boşalım gücünde 20 dk, 30 dk, 40 dk plazma sonrası κ -karajenanın ATR-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya)



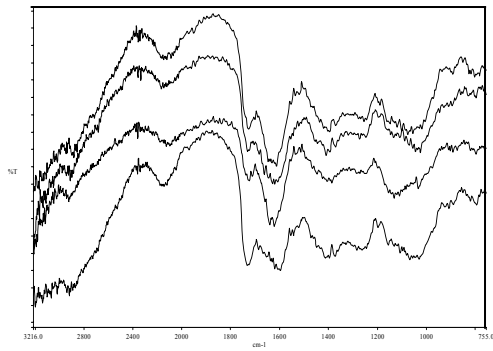
Şekil 4.2. Plazma öncesi ve 125W boşalım gücünde 20 dk, 30 dk, 40 dk plazma sonrası κ -karajenanın ATR-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya)



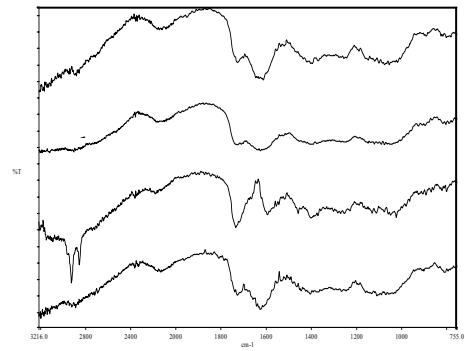
Şekil 4.3. Plazma öncesi ve 75W boşalım gücünde 20 dk, 30 dk, 40 dk plazma sonrası Na-aljinatın ATR-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya)



Şekil 4.4. Plazma öncesi ve 125W boşalım gücünde 20 dk, 30 dk, 40 dk plazma sonrası Na-aljinatın ATR-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya)



Şekil 4.5. Plazma öncesi ve 75W boşalım gücünde 20 dk, 30 dk, 40 dk plazma sonrası ksantanın ATR-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya)



Şekil 4.6. Plazma öncesi ve 125W boşalım gücünde 20 dk, 30 dk, 40 dk plazma sonrası ksantanın ATR-IR spektrumları (yukarıdan aşağıya)

75 W boşalım gücünde, 20, 30, 40 dakikalık sürelerde hava plazması görmüş ksantan örneklerine ait FTIR spektrumları, işlem görmemiş ksantan örneklerinin spektrumları ile karşılaştırıldığında belirgin bir fark görülmemiştir (Şekil 4.5).

Bununla birlikte, 125 W boşalım gücünde, 2934 cm^{-1} and 1735 cm^{-1} 'de görülen $\nu(\text{CH})/\nu(\text{COOH})$ bantlarının intensite oranlarında 20 ve 40 dakikalık plazma işleminden sonra azalma görülmüştür (Şekil 4.6). İşlem görmemiş ksantan örneği ile karşılaştırıldığında, intensite oranındaki bu azalma, plazma sonrası ksantanın okside olduğunu ve bununla beraber karboksilik grupların miktarının arttığını göstermiştir.

Bunlara ek olarak, şekil 4.6'da görüldüğü gibi, 125 W boşalım gücünde 30 dakikalık plazma sonrası ksantan spektrumlarında $\nu(\text{CH})$ bantlarının intensitesinde bir artış olmaktadır. Bu durum, 125 W boşalım gücünde 30 dakika hava plazmasının ksantan örnekleri üzerinde 20 ve 40 dakikalık plazmaların tersi etki yarattığı şeklinde yorumlanabilir.

4.1.2. X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS)

XPS tekniği plazma ile modifiye edilmiş polimeri yüzeylerini karakterize etmek için en uygun kimyasal analiz tekniğidir. (Ratner, 1996). plazma öncesi ve sonrası örneklerin yüzey kimyası daha ayrıntılı olarak analiz edilmiş, IR sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir.

Plazma işlemi görmemiş κ -karajenanın yüksek oranda karbon (% 43.8), oksijenden (% 30.4) oluştuğu (Çizelge 4.4a), yüksek oranlarda klor ve potasyum içerdiği bulunmuş, düşük oranlarda sodyum ve kalsiyuma rastlanmıştır. Bağlanma enerjilerine bakıldığında, KCl, NaCl ve CaCl_2 tuzları gözlenmiştir. Çizelge 4.4b' de görüldüğü gibi, işlem görmemiş örneklerdeki karbon oksijen bağları ve farklı plazma parametreleri sonrası durumları verilmektedir.

Plazma sonrası, oksidasyona bağlı olarak karbon yüzdesinde bir azalma, oksijen yüzdesinde ise bir artma, dolayısıyla da O/ C oranında bir artma görülmüştür. Yine oksidasyona bağlı olarak C-H ve C-C bağlarında bir azalma, oksijen içeren C-OH, $(\text{CH}_2-\text{C}^*\text{H}_2)_2\text{-O}$ gruplarının yüzdesinde bir artma olmuştur. (Çizelge 4.4b).

Çizelge 4.4a. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası κ-karajenan örneklerinde elementlerin atomik yüzdeleri

Element	Bağlanma enerjisi (eV)	Plazma öncesi (%)	Plazma sonrası (%)			
			75W-20dak	75W-40 dak	125W-20 dak	125W-40 dak
C	285.0	43.8	40.6	37.3	35.6	38.2
O	531.0	30.4	31.6	31.9	30.8	30.5
N	399.0	1.3	0.6	0.4	1.0	0.4
K	292.0	9.9	10.9	11.7	12.9	12.3
S	163.0	2.8	3.5	3.9	3.8	3.5
Na	1071.0	1.8	2.1	2.7	3.1	2.9
Ca	348.0	1.0	1.7	2.1	2.3	2.2
Cl	198.0	9.0	9.0	10.0	10.5	10.0
O/C		0.7	0.8	0.9	0.9	0.8

Çizelge 4.4b. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası κ-karajenan örneklerinde C1s eğrisinden elde edilen fonksiyonel grupların yüzdeleri

Element	Bağlanma enerjisi (eV)	Plazma öncesi (%)	Plazma sonrası (%)			
			75W-20 dak	75W-40 dak	125W-20 dak	125W-40 dak
(C*H ₂ -CH ₂) _n	283.3	16.9	17.9	20.9	26.9	25.7
C-H, C-C	285.0	65.8	58.1	59.0	44.2	53.8
C-OH, (CH ₂ -C*H ₂) ₂ -O	286.9	17.3	24.0	20.1	28.9	17.4

Cl, K, Na ve Ca yüzdelerindeki artış, plazma sonrası örneklerde organik kısmın azaldığı anlamına gelmektedir. Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile gerçekleştirilen bu modifikasyonlar, boşalım gücü ve zamanla doğru orantılıdır. Ayrıca, plazma sonrası C=O çift bağında da oksidasyona bağlı olarak belirgin bir azalma görülmüştür. C1s eğrisi, O1s eğrisine göre daha fazla daha fazla bağ içerdiğinden, C=O bağı (%) için O1s eğrisinden elde edilen değerler kullanılmıştır.

Çizelge 4.4c. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası κ -karajenan örneklerinde O1s eğrisinden elde edilen fonksiyonel grupların yüzdeleri

Element	Bağlanma enerjisi (eV)	Plazma öncesi (%)	Plazma sonrası (%)			
			75W-20 dak	75W-40 dak	125W-20 dak	125W-40 dak
C=O	531.8	55.4	48.1	46.3	39.8	50.0

Çizelge 4.5a. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası Na-aljinat örneklerinde elementlerin atomik yüzdeleri

Element	Bağlanma enerjisi (eV)	Plazma Öncesi (%)	Plazma sonrası (%)			
			75W-20 dak	75W-40 dak	125W-20 dak	125W-40 dak
C	285.0	56.4	51.4	50.3	51.4	50.2
O	531.0	38.3	38.8	39.3	39.4	39.1
N	399.0	0.4	0.5	0.5	0.4	0.8
K	292.0	-	-	-	-	-
S	163.0	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2
Na	1071.0	4.3	8.8	9.4	8.3	9.5
Cl	198.0	0.4	0.3	0.2	0.3	0.2
O/C		0.7	0.8	0.8	0.8	0.8

XPS sonuçlarına göre, plazma öncesi Na-aljinatın % 56.4 karbon, % 38.3 oksijenden oluştuğu (Çizelge 4.5a), % 4.3 sodyum içerdiği görülmüştür. Çizelge 4.5b'de görüldüğü gibi, işlem görmemiş örneklerde, temel olarak C-H, C-C, C-O, C=O, COO- bağları bulunmaktadır.

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile işlem görmüş olan Na-aljinat örneklerinde de, karbon yüzdesinde bir azalma, oksijen yüzdesinde bir artma, dolayısıyla oksidasyona bağlı olarak, O/C oranında bir artma belirlenmiştir. C-H, ve C-C bağlarının yüzdesi azalmış, C-O bağının ise artmıştır. Plazma sonrası, O1s eğrisinden elde edilen C=O çift bağı yüzdesinde oksidasyona bağlı olarak azalma

görülmüştür. COO⁻ gruplarında ise boşalım gücü ve zamanla doğru orantılı bir artış görülmüştür.

Çizelge 4.5b. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası Na-aljinat örneklerinde C1s eğrisinden elde edilen fonksiyonel grupların yüzdeleri

Element	Bağlanma enerjisi (eV)	Plazma Öncesi (%)	Plazma sonrası (%)			
			75W-20 dak	75W-40 dak	125W-20 dak	125W-40 dak
C-H, C-C	285.0	41.0	32.5	28.9	26.8	28.4
C-Cl, C-O,	286.3	29.4	27.3	24.6	30.6	24.2
C=O	287.7	22.8	29.4	34.0	31.6	33.8
COO ⁻	290.0	6.8	10.8	12.5	11.0	13.6

Çizelge 4.5c. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası Na-aljinat örneklerinde O1s eğrisinden elde edilen fonksiyonel grupların yüzdeleri

Element	Bağlanma enerjisi (eV)	Plazma Öncesi (%)	Plazma sonrası (%)			
			75W-20min	75W-40min	125W-20min	125W-40min
C=O	531.8	58.1	41.7	40.0	42.8	39.8

Plazma öncesi XPS sonuçları, ksantan örneklerinin % 56.3 karbon, % 41.2 oksijen içerdiğini göstermiştir. (Çizelge 4.6a). Çizelge 4.6b' de görüldüğü gibi, işlem görmemiş örneklerde, temel olarak C-H, C-C, C-O, C=O, COO⁻ bağları bulunmaktadır.

Çizelge 4.6a' da görüldüğü gibi, hava plazması sonrası ksantan örneklerinde, karbon yüzdesinde bir azalma, oksijen yüzdesinde bir artma, dolayısıyla oksidasyona bağlı olarak, O/C oranında bir artma belirlenmiştir. Plazma sonrası C=O çift bağında da oksidasyona bağlı olarak belirgin bir azalma görülmüştür.

Çizelge 4.6a. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası ksantan örneklerinde elementlerin atomik yüzdeleri

Element	Bağlanma enerjisi (eV)	Plazma Öncesi (%)	Plazma sonrası (%)			
			75W-20 dak	75W-40 dak	125W-20 dak	125W-40 dak
C	285.0	56.3	54.9	54.5	52.1	54.1
O	531.0	41.2	42.6	42.6	43.7	42.8
N	399.0	1.1	0.9	0.9	1.6	1.1
K	292.0	0.7	0.8	1.1	1.4	0.8
S	163.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Na	1071.0	0.5	0.6	0.7	1.0	0.9
Cl	198.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
O/C		0.7	0.8	0.8	0.8	0.8

Çizelge 4.6b. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası ksantan örneklerinde C1s eğrisinden elde edilen fonksiyonel grupların yüzdeleri

Element	Bağlanma enerjisi (eV)	Plazma Öncesi (%)	Plazma sonrası (%)			
			75W-20 dak	75W-40 dak	125W-20 dak	125W-40 dak
C-H, C-C	285.0	38.3	40.6	38.5	38.3	47.7
C-Cl, C-O,	286.3	38.8	33.7	36.8	39.0	27.9
C=O	287.7	22.9	25.7	24.7	22.7	24.4

Çizelge 4.6c. Plazma öncesi ve farklı parametrelerde hava plazması sonrası ksantan örneklerinde O1s eğrisinden elde edilen fonksiyonel grupların yüzdeleri

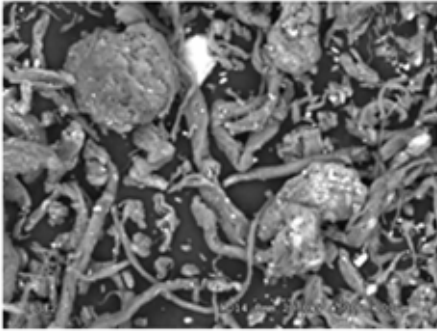
Element	Bağlanma enerjisi (eV)	Plazma Öncesi (%)	Plazma sonrası (%)			
			75W-20 dak	75W-40 dak	125W-20 dak	125W-40 dak
C=O	531.8	75.8	67.5	73.8	64.0	65.5

4.1.3 Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM)

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile örneklerin morfolojisi de değişmiştir. Plazma öncesi ve sonrası örneklerin SEM fotoğrafları (Şekil 4.7, 4.8, 4.9), fiber demetlerinde gözle görülür bir aşınma ve incelme olduğunu göstermektedir. Boşalım gücü ve plazma süresi arttıkça, oksidasyona bağlı olarak yüzeydeki aşınma da artmaktadır.



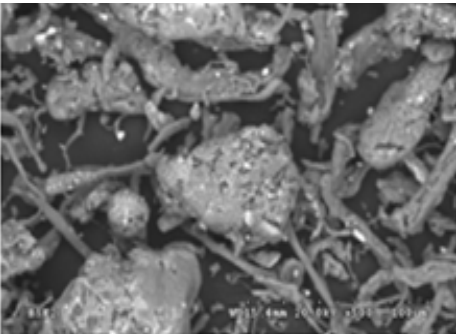
Şekil 4.7a. Plazma öncesi κ -karajenan (500*)



Şekil 4.7b. 75 W 20 dak plazma sonrası κ -karajenan (500*)



Şekil 4.7c. 75 W 40 dak plazma sonrası κ -karajenan (500*)



Şekil 4.7d. 125 W 20 dak plazma sonrası κ -karajenan (500*)



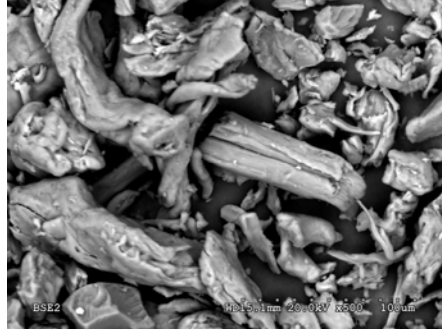
Şekil 4.7e. 125 W 40 dak plazma sonrası κ -karajenan (500*)



Şekil 4.8a. Plazma öncesi Na-aljinat (500*)



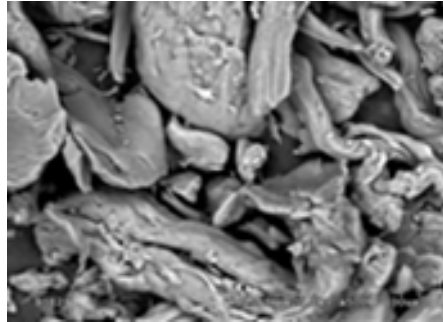
Şekil 4.8b. 75 W 20 dak plazma sonrası Na-aljinat (500*)



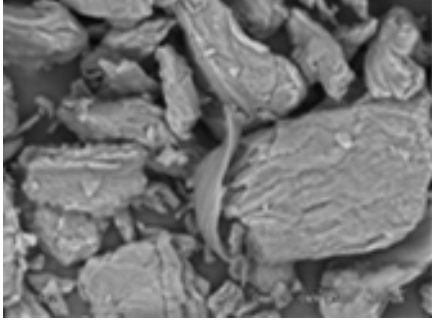
Şekil 4.8c. 75 W 40 dak plazma sonrası Na-aljinat (500*)



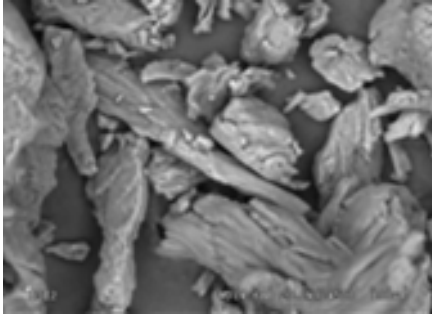
Şekil 4.8d. 125 W 20 dak plazma sonrası Na-aljinat (500*)



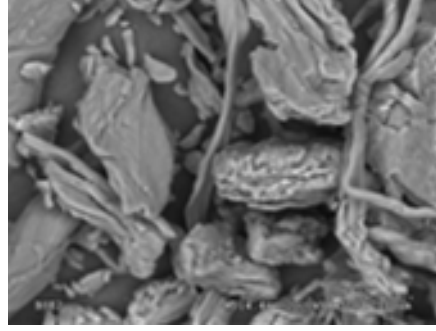
Şekil 4.8e. 125 W 40 dak plazma sonrası Na-aljinat (500*)



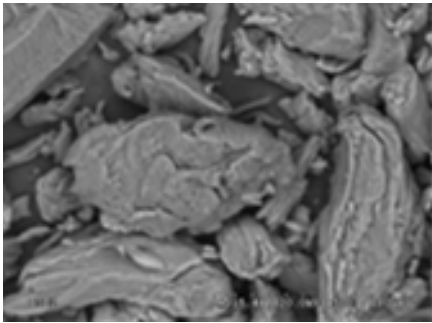
Şekil 4.9a. Plazma öncesi ksantan (500*)



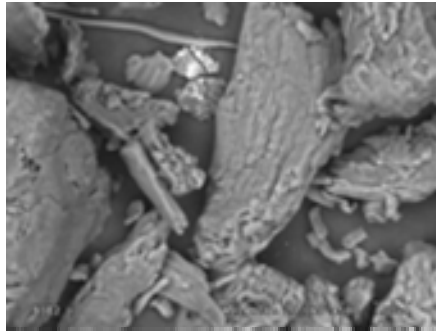
Şekil 4.9b. 75 W 20 dak plazma sonrası ksantan (500*)



Şekil 4.9c. 75 W 40 dak plazma sonrası ksantan (500*)



Şekil 4.9d. 125 W 20 dak plazma sonrası ksantan (500*)

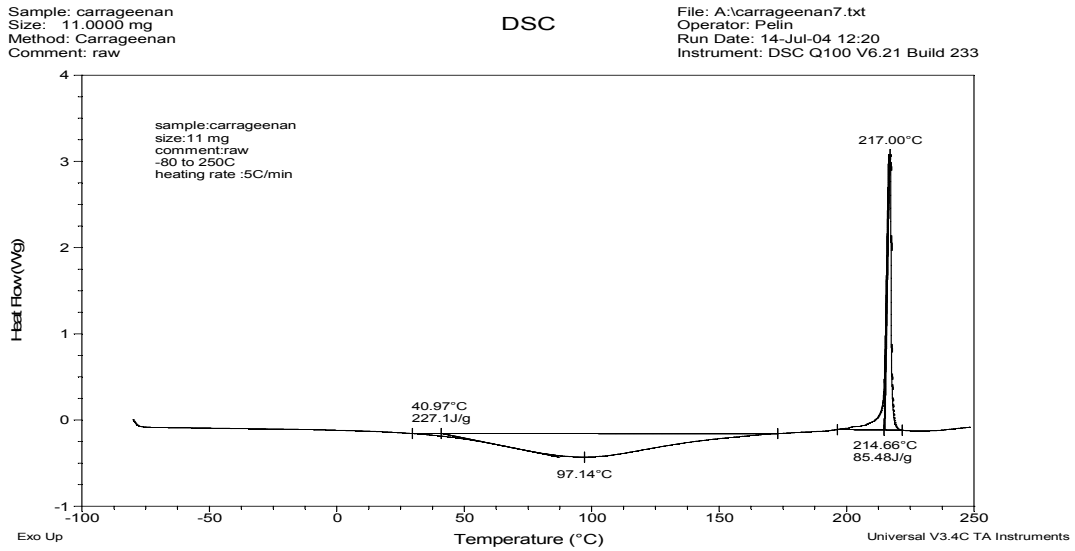


Şekil 4.9e. 125 W 40 dak plazma sonrası ksantan (500*)

4.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC)

Plazma öncesi ve sonrası örneklerin termal davranışlarını incelemek için DSC tekniği kullanılmıştır. İlk aşamada örneklerin ısı davranışları hakkında bilgi edinmek için, her örnek için iki tekrar eden ölçüm yapılmıştır. Sıcaklık önce 80°C'ye ayarlanmış ve 5°C/ dak hızla 300°C'ye artırılmış, sonra -80°C'ye ayarlanmış ve aynı hızla 250°C'ye artırılmıştır.

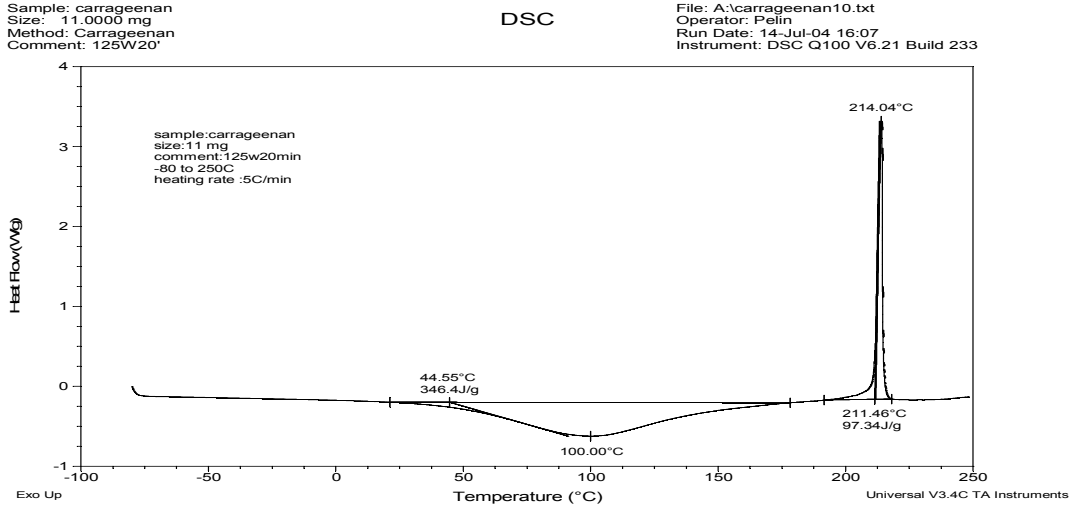
K-karajenan ve Na-aljinat örneklerinde, erime noktasından sonra kristalizasyona bağlı endotermik pikler görülmüştür. K-karajenan için kristalizasyon piki 210°C civarındadır, Na-aljinatta ise 236.06°C civarında bulunmuştur, 250°C'ye kadar alınan sıcaklık aralığında pik tamamlanmamıştır.



Şekil 4.10a. Plazma öncesi K-karajenanın DSC sonucu

Denemelerde, Na-aljinatın artan sıcaklıkla birlikte genişerek, alüminyum pandan taşıdığı görülmüştür. Örnek miktarını azaltmak taşmayı engellemediği için, çözüm olarak Na-aljinat örnekler 200°C'ye kadar ısıtılmıştır.

İşlem görmemiş K-karajenan için erime noktası 97.14°C, erime entalpisi 227.1 J/g olarak bulunmuştur. Farklı parametrelerde hava plazmasından sonra, en düşük erime noktası 91.70°C, en yüksek entalpi ise 370 J/g olarak kaydedilmiştir. Plazma sonrası, kristalizasyon piki daha düşük sıcaklıklarda görülmüştür. Kristalizasyon pikindeki değişim, plazma işlemine doğrusal olarak ilişkilendirilememiştir.



Şekil 4.10b. 125 W 20 dakika hava plazma sonrası κ-karajenanın DSC sonucu

Plazma görmemiş Na-aljinatın erime noktası 106.9°C, erime entalpisi 337.7 J/g olarak bulunmuştur. Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiş örneklerde κ-karajenandakilere benzer değişimler görülmüştür, ama DSC sonuçları ile plazma süresi ve boşalım gücü arasında doğrusal bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Ksantan örneklerinde ise, 250°C sıcaklığa kadar herhangi bir kristalizasyon görülmemiştir. İşlem görmemiş ksantanın erime noktası 102.85°C, erime entalpisi ise 290.5 J/g bulunmuştur. Hava plazması ile modifikasyon sonrası, erime noktasında azalma görülmüştür. En fazla azalma, 75 W 20 dakika ve 125 W 40 dakikalık plazma sonrası ksantan örneklerinde görülmüştür.

Sonuç olarak, farklı boşalım güçlerinde ve sürelerde düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiş örnekler, işlem görmemiş örneklerle karşılaştırıldığında hem erime noktalarında hem de entalpilerinde bir değişim gözlenmiştir.

Çizelge 4.7a. κ -karajenanın ısı davranışının hava plazması ile değişimi

κ -karajenan	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)	T_c (°C)	ΔH_c (J/g)
Plazma öncesi	97.14	227.1	217	85.48
75 W 20 dak hava plazması	95.91	320.2	214.32	80.22
75 W 40 dak hava plazması	95.67	317.8	213.41	76.95
125 W 20 dak hava plazması	100	346.4	214.04	97.34
125 W 40 dak hava plazması	91.7	370	215.82	89.01

Çizelge 4.7b. Na-aljinatın ısı davranışının hava plazması ile değişimi

Na-aljinat	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)
Plazma öncesi	106.99	337.73
75 W 20 dak hava plazması	113.32	275.2
75 W 40 dak hava plazması	102.28	452.6
125 W 20 dak hava plazması	93.60	536.9
125 W 40 dak hava plazması	97.27	551.8

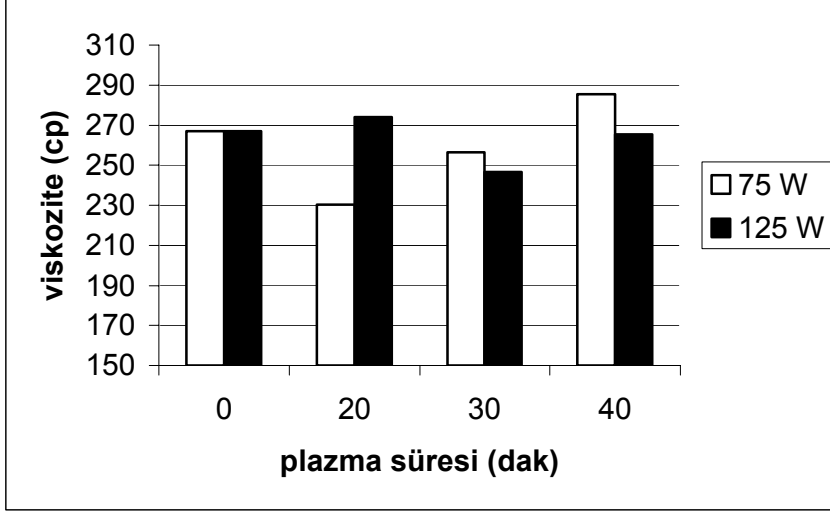
Çizelge 4.7c. Ksantanın ısı davranışının hava plazması ile değişimi

Ksantan	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)
Plazma öncesi	102.85	290.7
75 W 20 dak hava plazması	99.18	205.4
75 W 40 dak hava plazması	86.65	390.83
125 W 20 dak hava plazması	91.52	345.2
125 W 40 dak hava plazması	96.79	207.1

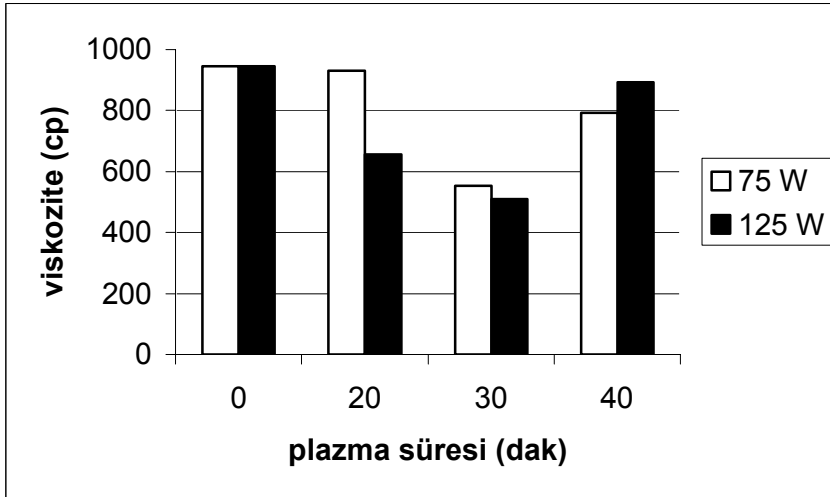
4.3. Viskozite ölçümleri

Spesifik yüzey alanı (m^2/g), materyalin şekline ve büyüklüğüne bağlı olduğundan, toz materyal çeşitli matrikslere katıldığında, yüzeyin kimyasal ve fiziksel özellikleri önem kazanmaktadır. Dispersiyon, mukavemet gibi reolojik ve mekanik özelliklerin çoğu, tozların yüzey özelliklerine bağlıdır (Ihara, T., 1997).

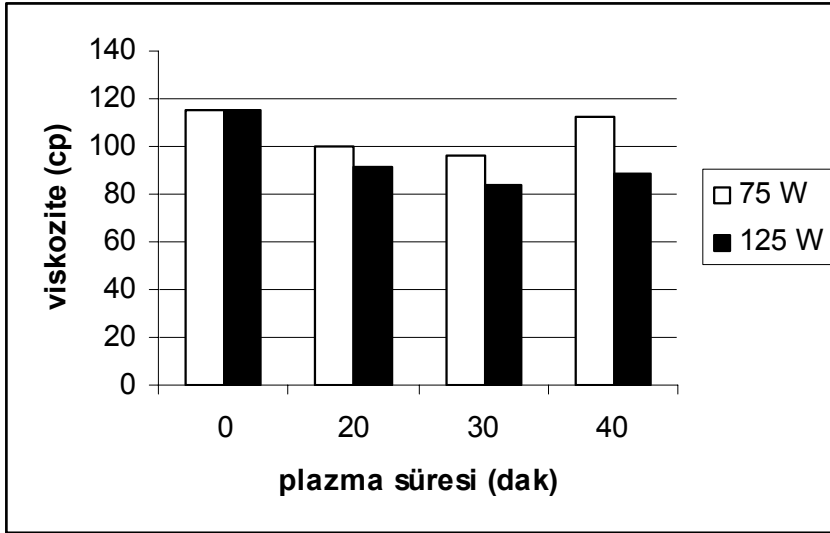
Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği, depolimerizasyona bağlı olarak örneklerin viskozitesinde değişime yol açmıştır (Şekil 4.11). Genel olarak bakılırsa, hava plazması sonrası viskozitede bir düşme olmuştur. Süre artırıldığında ise, yeniden çapraz bağlı bir yapının oluştuğunu ifade eden bir artış gözlenmiştir.



Şekil 4.11a. κ -karajenanın viskozitesinin hava plazması ile değişimi



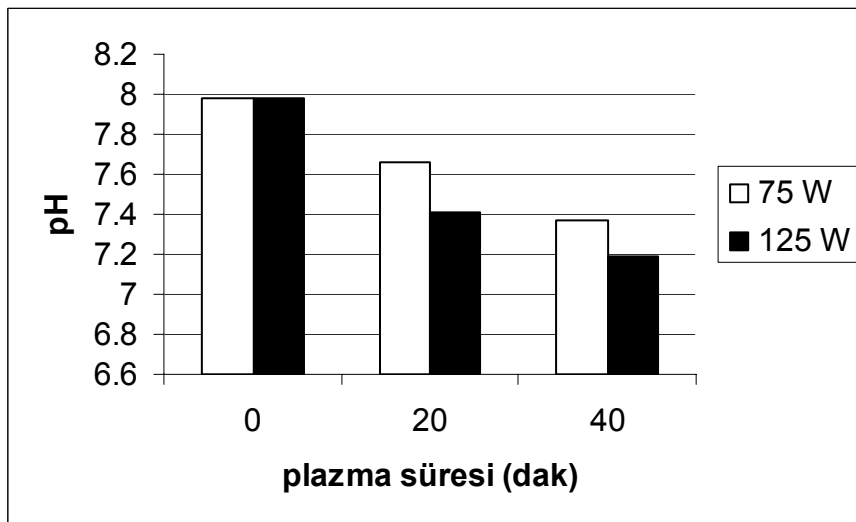
Şekil 4.11b. Na-aljinatın viskozitesinin hava plazması ile değişimi



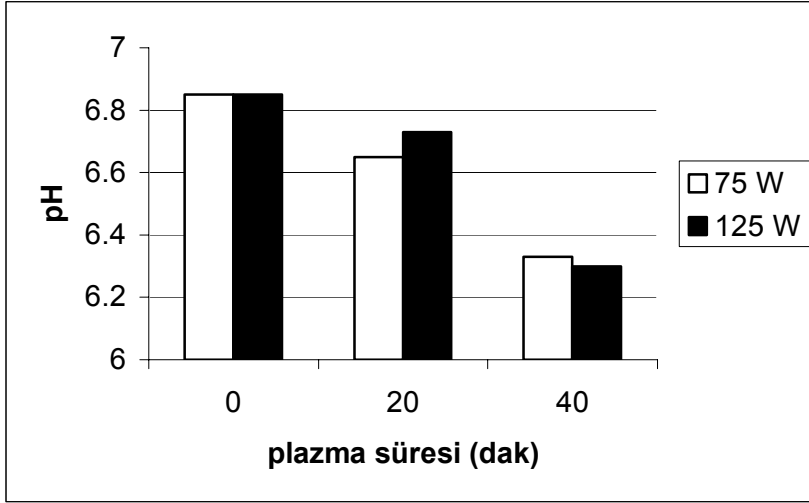
Şekil 4.11c. Ksantanın viskozitesinin hava plazması ile değişimi

4.4. pH ölçümleri

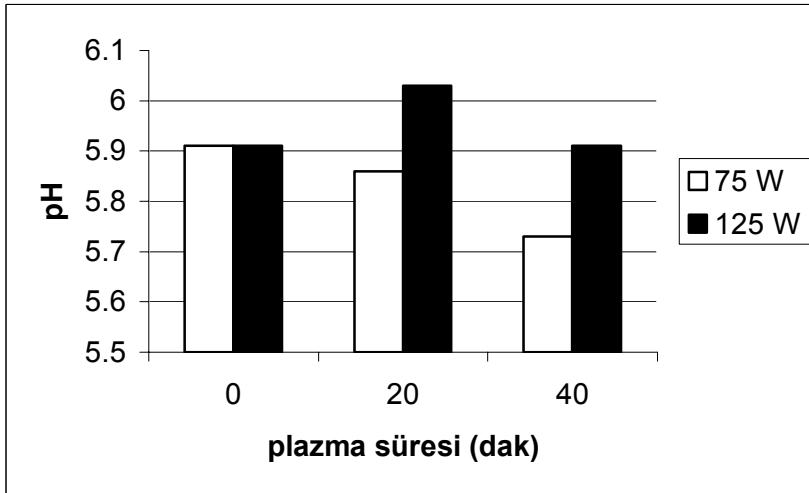
Plazmanın oksidasyon etkisini dolaylı yoldan görebilmek için pH ölçümleri yapılmıştır. Şekil 4.12'de de görüldüğü gibi, genel olarak, düşük basınçlı yük boşalımı tekniği, boşalım gücü ve zamanla doğru orantılı olarak pH değerlerinde azalmaya neden olmuştur. pH sonuçları, FTIR, XPS sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.



Şekil 4.12a. Plazma öncesi ve sonrası κ -karajenan sulu çözeltilerinin pH değerleri



Şekil 4.12b. Plazma öncesi ve sonrası Na-aljinat sulu çözeltilerinin pH değerleri



Şekil 4.12c. Plazma öncesi ve sonrası ksantan sulu çözeltilerinin pH değerleri

4.5. Ca-aljinat kürelerin şişme ve ilaç salım davranışları

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiş ve edilmemiş Na-aljinalardan Ca-aljinat küreler hazırlanmış, Ca-aljinat kürelerin farklı pH (4, 7, 9) ve sıcaklıklarda (4, 15, 25, 37 °C) dinamik şişme davranışları saptanmıştır.

Yine, düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiş ve edilmemiş Na-aljinalardan 150 mg riboflavin/ 100ml su oranında riboflavin içeren Ca-aljinat küreler materyal metod kısmında belirtilen Ca-aljinat küre hazırlama yöntemi ile

hazırlanmış, Ca-aljinat kürelerin 37°C sabit vücut sıcaklığında, farklı pH değerlerinde (4, 7) riboflavin salım davranışları saptanmıştır.

4.5.1. Plazma ile modifiye edilmemiş Na-aljinattan hazırlanmış Ca-aljinat kürelerin şişme davranışları

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin, akıllı jellerin performansına etkisini incelemek amacı ile, farklı parametrelerde modifiye edilmiş Na-aljinat örnekleri kullanılmıştır. 75, 100 W boşalım gücünde, 20, 30, 40 dakika oksijen plazması görmüş Na-aljinat örneklerden materyal metod bölümünde belirtildiği gibi Ca-aljinat küreler hazırlanmıştır. Hazırlanan kürelerin farklı sıcaklık ve pH değerlerindeki şişme ve salım davranışları, plazma işlemi görmemiş Na-aljinattan hazırlanan Ca-aljinat örnekleri ile karşılaştırılmıştır.

Şişme ortamı olarak materyal metod kısmında belirtilen tampon çözeltileri kullanılmış, pH 4, 7 ve 9 ortamlarında, 4, 15, 25, 37°C sıcaklıklarda kürelerin şişme davranışları incelenmiştir.

Öncelikle, literatür bilgileri ve yapılan ön deneylerden yola çıkılarak, Ca-aljinat jellerin hazırlanma koşullarına karar verilmiştir. Na-aljinat konsantrasyonu, Na-aljinatın damlatma hızı ve yüksekliği, damlatma ortamının karıştırma hızı ve CaCl_2 konsantrasyonu, kürelerin damlatma ortamında bekleme süresi Ca-aljinat kürelerin şişme ve salım davranışlarını belirler.

Bu çalışmada, düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin akıllı jeller üzerindeki etkisini incelemek amacı ile, her bir plazma parametresi ile modifiye edilmiş Na-aljinat örnekleri için jeller hazırlanmış, farklı sıcaklıkta ve pH'da şişme ve salım davranışları izlenmiştir. Bu aşamada, tüm kürelerin aynı yöntemle, aynı değerler kullanılarak hazırlanması önem kazanmıştır.

Na-aljinat jelinin konsantrasyonu (% 2.5 w/v), damlatma yüksekliği ve hızı (30ml/saat), toplam damlatma miktarı (10 ml), damlatma ortamı hacmi (30 ml), ve CaCl_2 konsantrasyonu (0.3 M), kürelerin damlatma ortamında bekletme süresi (3 saat) ve karıştırma hızı (200 rpm) oluşan kürelerin yapılarında farklılık yaratacağından sabit tutulmuştur.

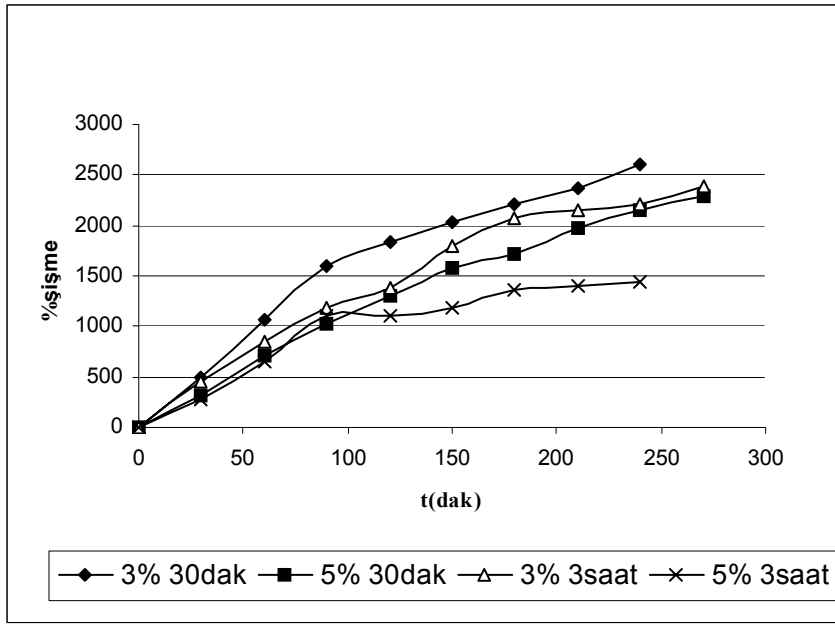
Kürelerin hazırlanmasında oluşabilecek farklılıkları ortadan kaldırarak, sadece farklı boşalım güçleri ve sürelerde oksijen plazmasının akıllı jel performanslarına etkisini inceleyebilmek üzere, yukarıda değinilen koşullara tamamen uyulmuştur.

0.01g Ca-aljinat küre/ 25 ml tampon çözeltisi ile karıştırılmalı ortamda çalışılmış, 30 dakika aralıklarla kürelerin hassas terazide tartımı yapılarak ağırlıkları kaydedilmiştir. Ağırlık, dengeye ulaşınca kadar tartım işlemi sürdürülmüştür. Kürelerin % şişme değerleri Eşitlik (3.1) ile hesaplanmıştır.

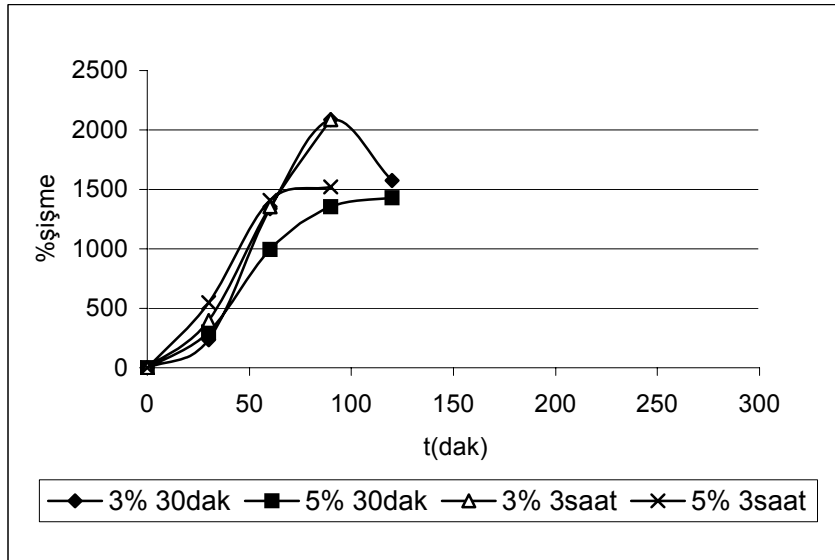
4.5.1.1. Plazma ile modifiye edilmemiş Na-aljinattan hazırlanmış Ca-aljinat kürelerin şişmesine CaCl_2 etkisi

Damlatma ortamındaki CaCl_2 konsantrasyonu ve damlatma ortamında bekletme süresi, Ca-aljinat kürelerinin yapılarındaki çapraz bağ yoğunluğunu etkilemektedir. Jel kürelerin şişme ve salım davranışlarını incelerken, en uygun CaCl_2 konsantrasyonu ve bekletme süresini elde etmek için çeşitli denemeler yapılmıştır.

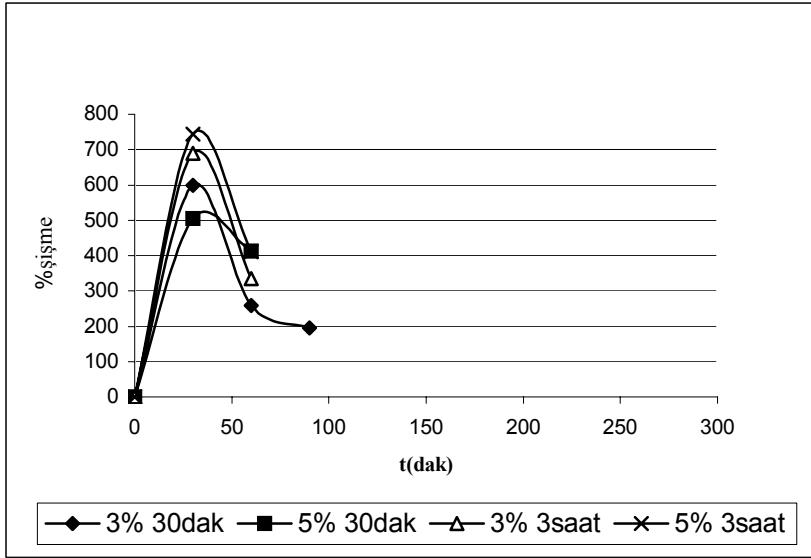
İlk denemelerde küreler, %1 (w/v) CaCl_2 çözeltisinde 30 dakika süre ile bekletilmiştir (Gümüşderelioğlu, 1988). Hazırlanan kürelerin, özellikle 37°C sıcaklıkta, pH 7 ve 9 ortamlarında çok kısa sürede küre özelliklerini kaybederek çözündükleri gözlenmiştir. İstenilen özellikte küreler elde etmek amacı ile, %3, 5 (w/v) konsantrasyonlarında CaCl_2 çözeltileri hazırlanmış; küreler karıştırılmalı damlatma ortamlarında 30 dakika ve 3 saatlik sürelerde bekletilmiştir. Farklı CaCl_2 konsantrasyonlarında ve bekletme sürelerinde hazırlanan Ca-aljinat kürelerinin 37°C sıcaklıkta, farklı pH 4, 7 ve 9 değerlerinde şişme davranışları şekillerde (4.13) verilmiştir.



Şekil 4.13a. Farklı CaCl_2 konsantrasyonları ve bekletme sürelerinde hazırlanmış Ca-aljinat kürelerin 37°C , pH 4 şişme ortamında şişme davranışları



Şekil 4.13b. Farklı CaCl_2 konsantrasyonları ve bekletme sürelerinde hazırlanmış Ca-aljinat kürelerin 37°C , pH 7 şişme ortamında şişme davranışları



Şekil 4.13c. Farklı CaCl_2 konsantrasyonları ve bekletme sürelerinde hazırlanmış Ca-aljinat kürelerin 37°C , pH 9 şişme ortamında şişme davranışları

Şekillerde de görüldüğü gibi, 37°C 'de, pH 7 ve 9'da Ca-aljinat kürelerin sıcaklığa dayanıklılığı oldukça düşüktür. Farklı CaCl_2 konsantrasyonları ve bekletme sürelerinde hazırlanan küreleri, sıcaklığın etkisi ile hızla şişmekte ve bir süre sonra parçalanıp dağılmaktadır. Özellikle pH 7'de, fosfat tamponunun etkisi ile jel küre yapısı dağılmaktadır.

CaCl_2 çözeltisinde bekletme süresi ve CaCl_2 konsantrasyonu arttıkça, çapraz bağların yoğunluğuna bağlı olarak, kürelerin daha yavaş ve az şişme davranışı gösterdiği görülmüştür. Yapılan denemelerden alınan sonuçlara dayanarak, % 3'lük (w/v) CaCl_2 çözeltisinde 3 saatlik bekletme bu çalışma için en uygun Ca-aljinat küre hazırlama yöntemi olarak belirlenmiştir.

Daha yüksek CaCl_2 konsantrasyon değerleri ve bekletme süreleri, yapıda çok fazla çapraz bağlanma ile sonuçlanacaktır, bu durum şişme ve salım davranışlarındaki plazma modifikasyonu sonrası değişimlerin gözlenmesini zorlaştırabilir. Ayrıca, daha uzun bekletme süreleri riboflavinli kürelerin hazırlanmasında riboflavinin damlatma ortamına difüzyonunu artıracaktır.

4.5.1.2. Plazma ile modifiye edilmemiş Na-aljinattan hazırlanmış Ca-aljinat kürelerin şişmelerine sıcaklığın etkisi

Zincir elastikliği, her bir polimer zincirinin, çekme ya da sıkıştırmaya karşı gösterdiği direnci ifade eder. Her bir zincir, ısı enerjisi nedeniyle, başlangıçta yapıda belirli bir konuma sahiptir. Sıcaklığa bağlı olarak, zincirlerin konumu değişmekte ve bu etki zincirin büzülmesi ya da gevşemesi şeklinde görülmektedir. Zincir elastikiyeti mutlak sıcaklıkla doğru orantılı olup, sıcaklık şiddetini etkilemektedir (Gümüşderelioğlu, 1988).

%3'lük (w/v) CaCl_2 çözeltisinde 3 saat bekletilerek hazırlanan Ca-aljinat kürelerinin, sabit pH'larda (4, 7, 9) ve farklı sıcaklıklarda (4, 15, 25, 37°C) şişme davranışları incelenmiştir. Kontrollü ilaç salımı hedeflendiğinden, vücut sıcaklığının üzerine çıkılmamıştır.

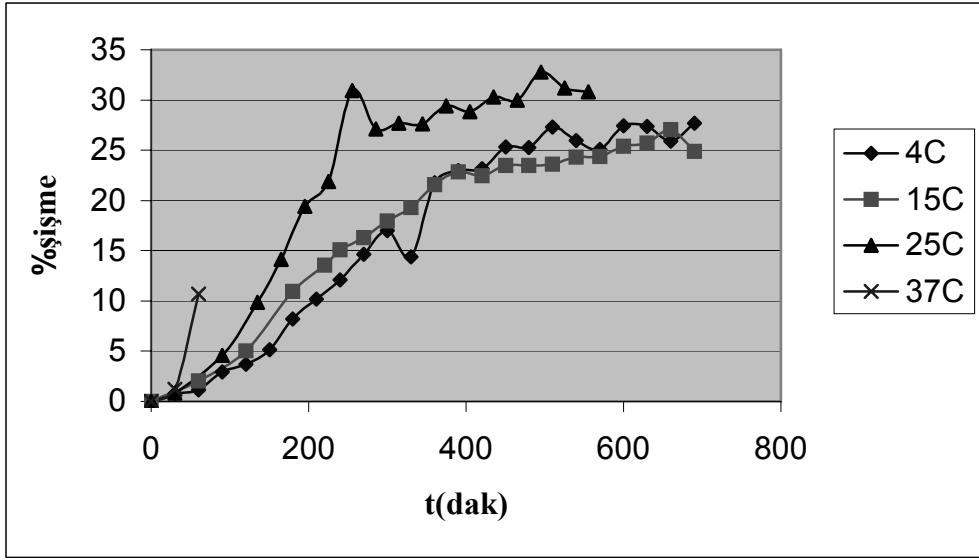
Sıcaklığın etkisi ile şişme hızı önemli oranda artmaktadır. Özellikle 37°C sıcaklıkta, pH 7 ve pH 9'da küreler, sıcaklığın etkisiyle hızla şişmekte ve dağılmaktadır. Yüksek sıcaklıklarda, şişme davranışı en rahat pH 4'te gözlenmiştir.

Yüksek sıcaklıkta şişme durumunda ısı hareketlilikleri artan aljinat zincirleri arasındaki kalsiyum köprüleri kolaylıkla kırılmakta ve moleküller yeterli enerjiye sahip olduklarından çözeltiye difüze olmaktadır. Sonuç olarak da jel küre yapısı dağılmaktadır.

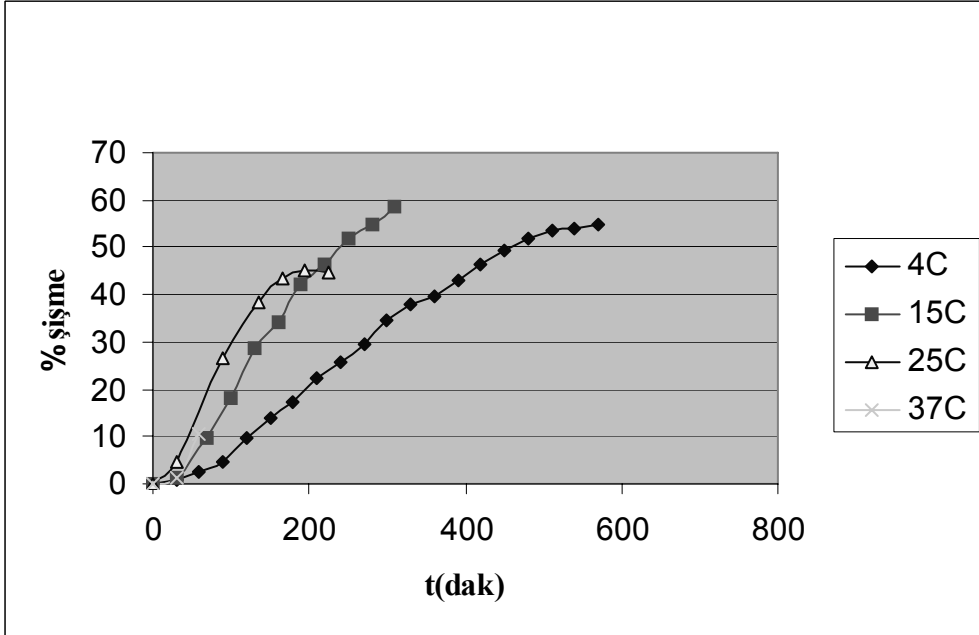
Sıcaklık değeri düştükçe, şişme miktarı artmış ve şişme davranışları daha uzun süreler boyunca izlenebilmiştir.

pH 4 şişme ortamında, 4°C ve 15°C sıcaklıklarda birbirine yakın şişme değerleri, 25°C'de ise en yüksek şişme değeri gözlenmiştir. pH 7'de ise, 4°C'den 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda, sıcaklık arttıkça şişme hızlanmıştır, denge ağırlığına ulaşma süresi ise kısalmıştır. pH 9'da da en yüksek şişme değeri 4°C sıcaklıkta gözlenmiştir.

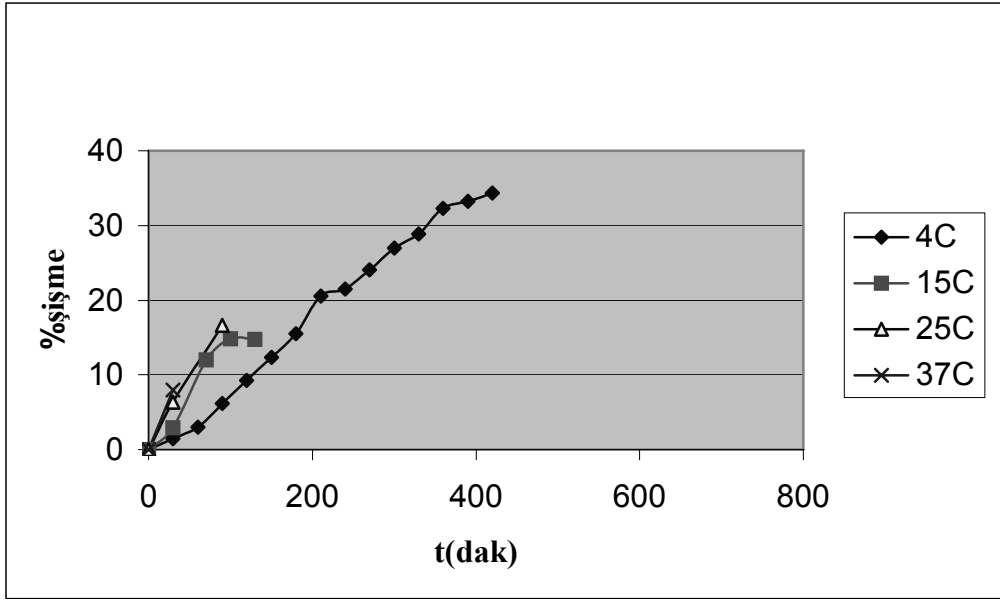
Plazma işlemi görmemiş Na-aljinatlardan hazırlanan Ca-aljinat kürelerin sabit pH ortamlarında, değişen sıcaklıklara bağlı olarak şişme davranışlarındaki değişim şekillerinde verilmiştir (Şekil 4.14).



Şekil 4.14a. Farklı sıcaklıkların pH 4'te Ca-aljinat kürelerin şişme davranışlarına etkileri



Şekil 4.14b. Farklı sıcaklıkların pH 7'de Ca-aljinat kürelerin şişme davranışlarına etkileri



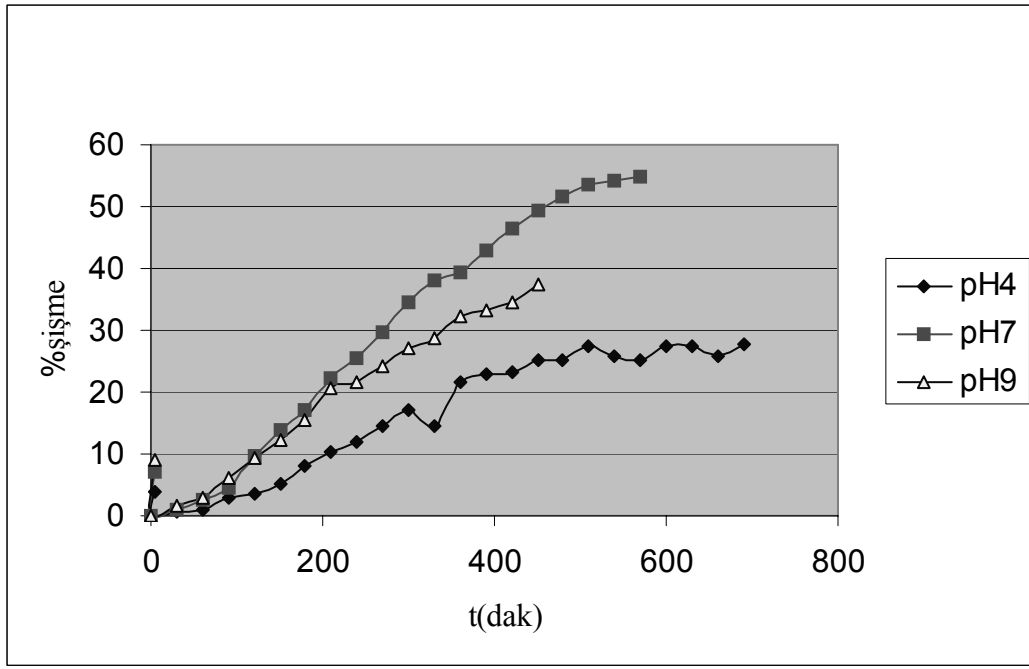
Şekil 4.14c. Farklı sıcaklıkların pH 9'da Ca-aljinat kürelerin şişme davranışlarına etkileri

4.5.1.3. Plazma ile modifiye edilmemiş Na-aljinalardan hazırlanmış Ca-aljinat kürelerin şişmelerine pH etkisi

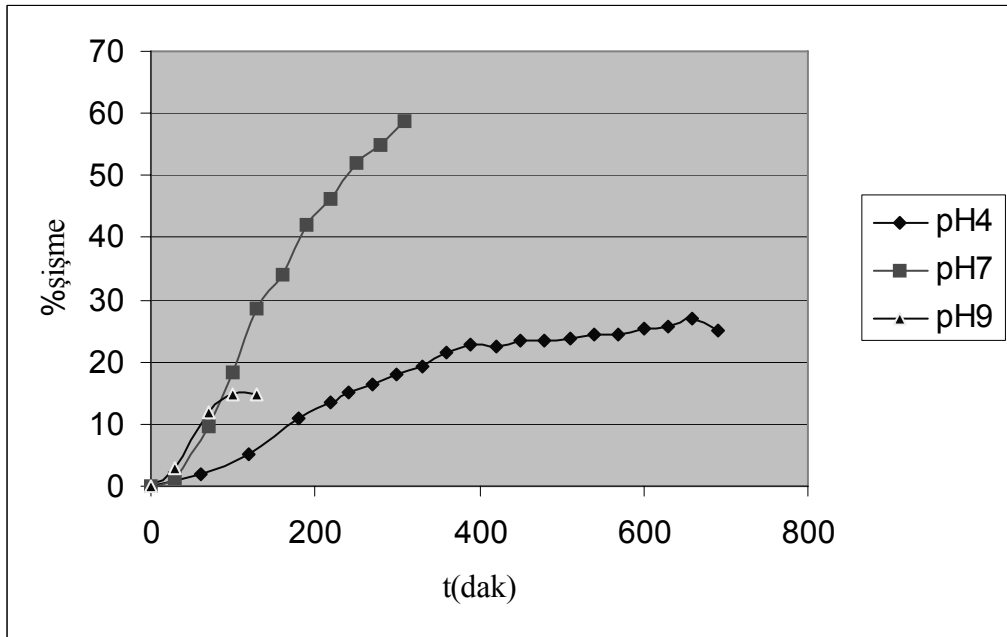
Aljinat jel oluşumu, ortamda yeterli miktarda Ca veya diğer polivalent metal katyonlarının varlığında veya asidik çözelti ortamında gerçekleşir. Oluşan jeller, şeffaf ve oda sıcaklığında erimeyen yapıdadırlar (Martinsen, A., et al., 1989). Ancak, Ca-aljinat yapısındaki jeller, ortamda bulunabilecek fosfat iyonlarından etkilenecek, bu ortamlarda bozunurlar (Gümüşderelioğlu, 1988). Buna göre, Ca-aljinat kürelerdeki çözünme ve dağılma fosfat tamponundan kaynaklanmaktadır.

37°C hariç diğer sıcaklıklarda, farklı pH ortamları şişme hızlarına göre değerlendirildiğinde, en yüksek şişme hızı pH 7'de, sonra pH 9'da, son olarak da pH 4'te görülmektedir. En uzun süre şişme davranışları, tüm sıcaklıklarda pH 4'te gözlenmiştir.

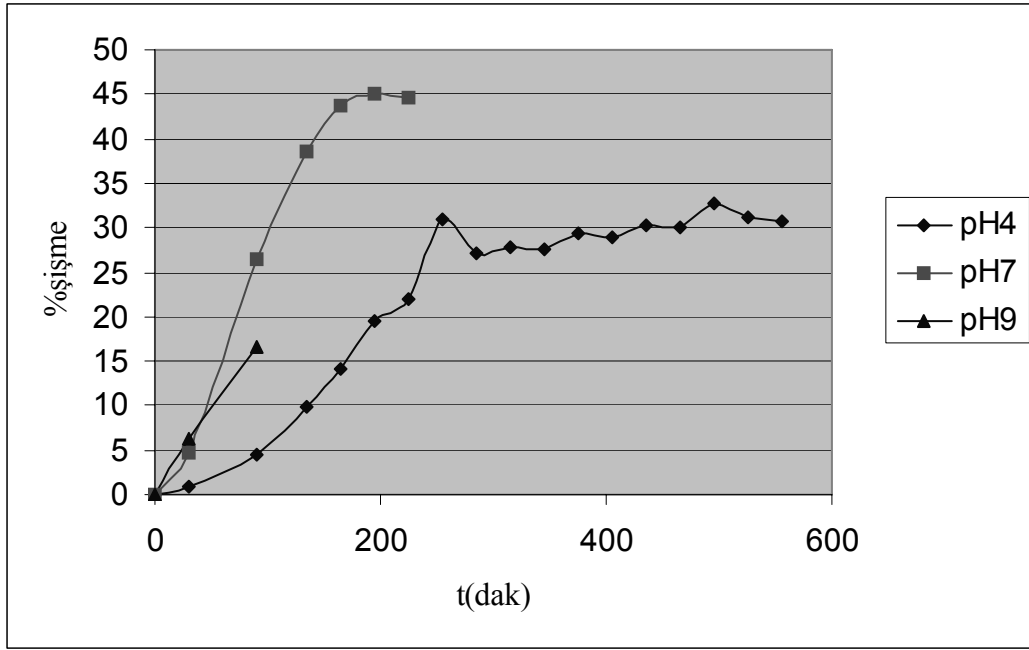
Ca-aljinat kürelerin 4, 15, 25, 37°C sabit sıcaklıklarda, farklı pH değerlerine sahip ortamlardaki şişme davranışları verilmiştir (Şekil 15 a,b,c,d).



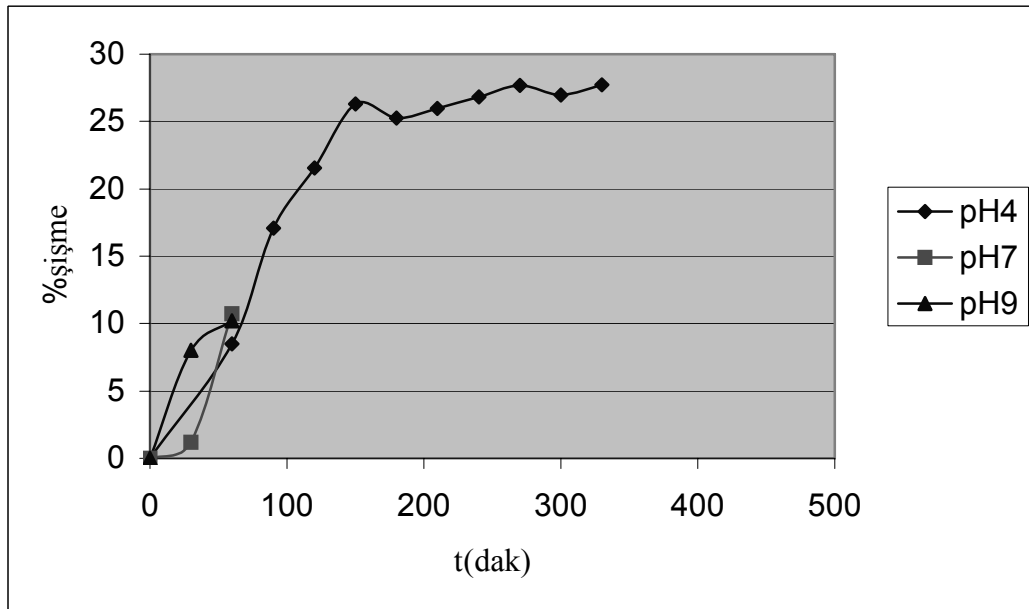
Şekil 4.15a. Ca-aljinat kürelerin 4°C’de, farklı pH ortamlarında şişme davranışları



Şekil 4.15b. Ca-aljinat kürelerin 15°C’de, farklı pH ortamlarında şişme davranışları



Şekil 4.15c. Ca-aljinat kürelerin 25°C’de, farklı pH ortamlarında şişme davranışları



Şekil 4.15d. Ca-aljinat kürelerin 37°C’de, farklı pH ortamlarında şişme davranışları

4.5.2. Plazma ile modifiye edilmiş Na-aljinattan hazırlanan Ca-aljinat kürelerin şişme davranışları

Mekanik dayanıklılıkları yüksek, çözünmez jeller elde etmek için polimerik yapıda çapraz bağlar elde etmek gereklidir. Bu bağlar birincil, kovalent bağlardır. Böyle yapılar hiçbir çözücünde çözünmez, polimer-çözücü etkileşme şiddetine bağlı olarak değişen miktarlarda şişerler. Çözücü ve polimerin kimyasal yapıları benzer ise şişme yüksektir. Polimerin molekül ağırlığı arttıkça, yani polimer zincirleri uzayıp, griftlik (entanglement) fazlalaştıkça şişme zorlaşır ve azalır.

Polimerik yapıdaki şişme amorf bölgeler üzerinden gerçekleşir. Başka bir ifade ile, kristalin bölgeler şişmeyi engeller. Polimerik jelin şişmesini kontrol eden en önemli parametre, yapıdaki çapraz bağ yoğunluğudur. Çapraz bağ yoğunluğu ne kadar fazla ise şişme o kadar düşük olacaktır. (Öncü, 1989)

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği, pek çok polimerizasyon uygulamalarında kullanıldığı gibi yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerin depolimerizasyonunda da kullanılabilir. Bu bileşiklerin parçalanması plazma sırasında oluşan elektronların, iyonların, radikallerin; sıcaklık artışının ve oksitlenmenin bir sonucudur (Lii, C. et al., 2002).

Yüksek molekül ağırlıklı polisakkaritlerle akıllı jel hazırlanması daha önceki çalışmalarda denenmiş ve örnekler doğal halleriyle çalışılmıştır. Yük boşalımı tekniği ile bu materyallerin akıllı jel performanslarının artırılması hedeflenmiştir.

13.56 MHz frekansta çalışan plazma sistemine yerleştirilen Na-aljinatla, farklı boşalım gücü ve farklı zaman aralıklarında çalışılmış, bu parametrelerin etkileri incelenmiştir.

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin, akıllı jellerin üzerindeki etkilerini incelemek amacı ile, Na-aljinat farklı parametrelerde oksijen plazması ile modifiye edilmiştir. 75, 100 W boşalım gücünde, 20, 30, 40 dakika plazma sonrası Na-aljinat örneklerinden, Ca-aljinat küreler hazırlanmıştır. Hazırlanan kürelerin farklı sıcaklık ve pH değerlerindeki şişme ve salım davranışları, plazma işlemi görmemiş Na-aljinattan hazırlanan Ca-aljinat örneklerinininkiler ile karşılaştırılmıştır.

Şişme ortamı olarak materyal metod kısmında belirtilen tampon çözeltileri kullanılmış, pH 4, 7 ve 9 ortamlarında, 4, 15, 25, 37°C sıcaklıklarda kürelerin şişme davranışları incelenmiştir (Şekil 4.16- 4.27).

Çalışmanın ön aşamasında elde edilen FTIR ve XPS kimyasal analiz sonuçlarına, SEM fotoğraflarına, viskozite ve pH değişimlerine dayanarak, düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin örnekler üzerinde oksitleyici ve parçalayıcı etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Oksijen plazması ile modifiye edilmiş Na-aljinat örneklerindeki depolimerizasyona bağlı olarak, kalsiyum klorür ortamında yapılan şekillendirme işleminde daha fazla çapraz bağ olduğu düşünülmüştür. Plazma sonrası elde edilen Ca-aljinat kürelerde griftlik ve çapraz bağ yoğunluğunun arttığı şeklinde bir yorum yapılmıştır. Böyle bir durumda, ortam pH'sındaki değişim, matrikste daha az şişmeye neden olmuştur.

4.5.2.1. Plazma ile modifiye edilmiş Na-aljinattan hazırlanan Ca-aljinat

kürelerin şişme davranışlarına sıcaklığın etkisi

Daha önce de değinildiği gibi, yüksek sıcaklıkta şişme durumunda ısı hareketlilikleri artan aljinat zincirleri arasındaki kalsiyum köprüleri kolaylıkla kırılmakta ve moleküller yeterli enerjiye sahip olduklarından çözeltiye difüze olmaktadır. Sonuç olarak da jel küre yapısı dağılmaktadır. Özellikle 37°C sıcaklıkta, pH 7 ve pH 9'da küreler, sıcaklığın etkisiyle hızla şişmekte ve dağılmaktadır.

Farklı boşalım güçleri ve plazma süreleri ile modifiye edilmiş Na-aljinat örneklerden hazırlanan Ca-aljinat kürelerde de, plazma görmemiş örneklerdeki gibi sıcaklığın etkisi ile şişme hızı artmaktadır. Yüksek sıcaklıklarda, şişme davranışı en uzun süre pH 4'te gözlenmiştir. Ancak, oksijen plazması ile modifikasyon sonrası, kürelerin yüksek sıcaklıklarda daha uzun süre yapılarını koruyabildikleri gözlenmiştir.

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiş Na-aljinatlardan hazırlanan Ca-aljinat kürelerin sabit pH ve değişen sıcaklıklara bağlı olarak şişme davranışlarındaki değişim şekil 14'te verilmiştir.

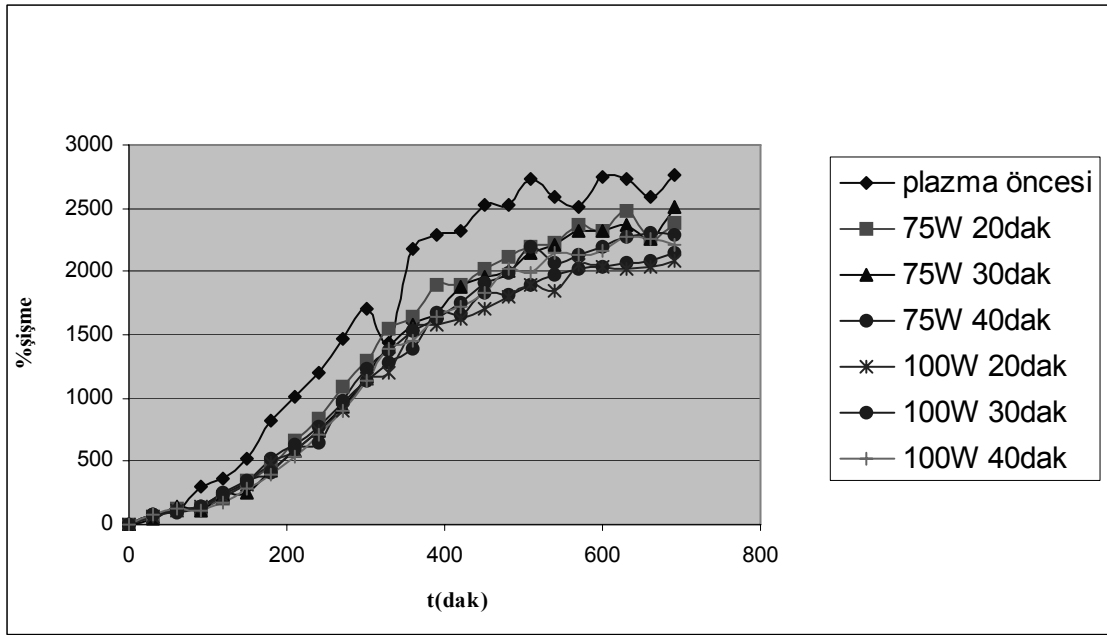
Sıcaklığın artması ile şişme hızı artmaktadır. Sıcaklık artışı ile aljinat matrikste polimer moleküllerin hareketliliği artmakta, dolayısıyla moleküller kolaylıkla gevşemekte, buna bağlı olarak da küreler daha hızlı şişmektedir.

Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifikasyon sonucu hazırlanan Ca-aljinat kürelerin farklı pH ve sıcaklıklardaki şişme hızlarına genel olarak bakıldığında, oksijen plazması görmemiş örneklerle karşılaştırıldığında bir artma olmuştur. Plazma sonrası, pH 7 ve pH 9 ortamlarında plazma işleminden önce Ca-aljinat kürelerde görülen çözünme ve dağılmada azalma olmuş, şişme sürelerinde genel bir artış görülmüştür. Bu durum oksijen plazmasının Na-aljinat üzerindeki depolimerizasyon ve oksidasyon etkisinden kaynaklanmaktadır. Na-aljinattaki depolimerizasyon, Ca-aljinat kürelerde çapraz bağ yoğunluğunun artmasına neden olmuştur.

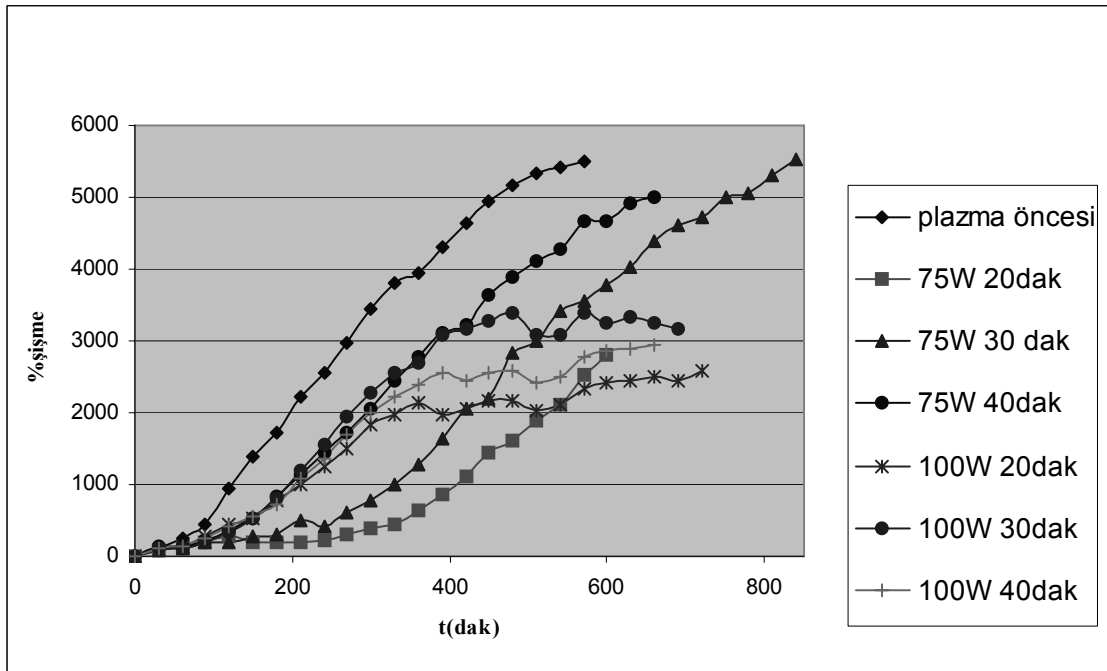
4.5.2.2. Plazma ile modifiye edilmiş Na-aljinattan hazırlanan Ca-aljinat kürelerin şişme davranışlarına pH'nin etkisi

4°C sıcaklıkta farklı pH değerlerindeki % şişme oranlarına bakılırsa, pH 4 ve 7'de oksijen plazması sonrası, şişme denge değerlerinde ve şişme hızlarında artış görülmüştür. pH 7'de plazma öncesi % 5488 olan % şişme değeri, 100 W 20 dakika oksijen plazması sonrası % 2594'ye kadar düşmüştür. pH 4'teki şişme miktarları daha azdır, şişmedeki azalma da daha az olmuştur. 100 W 20 dakika plazma sonrası, % şişme değeri % 2770'den % 2090'e düşmüştür.

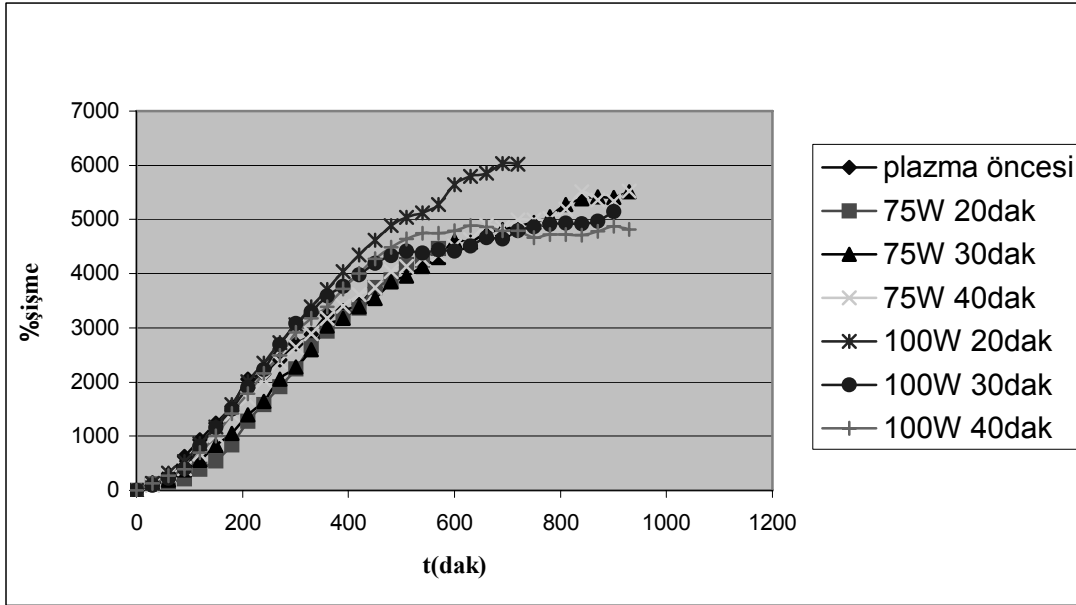
pH 9'da plazma öncesi şişme çok hızlı olmuştur. 450 dakikada % 3742 şişme ile ağırlık dengeye ulaşmıştır, bu değerlerden sonra kürelerde aşırı şişmeden dolayı çatlaklar görülmüştür, dolayısıyla grafiğe alınmamıştır (Şekil 4.18). Plazma modifikasyonu sonrası şişme sürelerinde artış olmuştur. Küreler 900-930 dakika sürelerle çatlama olmadan, yapılarını koruyarak şişmeye devam etmişlerdir. % şişme ise, 100 W 20 dakika oksijen plazması sonrası 4°C'de, % 6461'e kadar çıkmıştır.



Şekil 4.16. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 4°C, pH 4 ortamında şişme davranışlarına etkileri



Şekil 4.17. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 4°C, pH 7 ortamında şişme davranışlarına etkileri



Şekil 4.18. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 4°C, pH 9 ortamında şişme davranışlarına etkileri

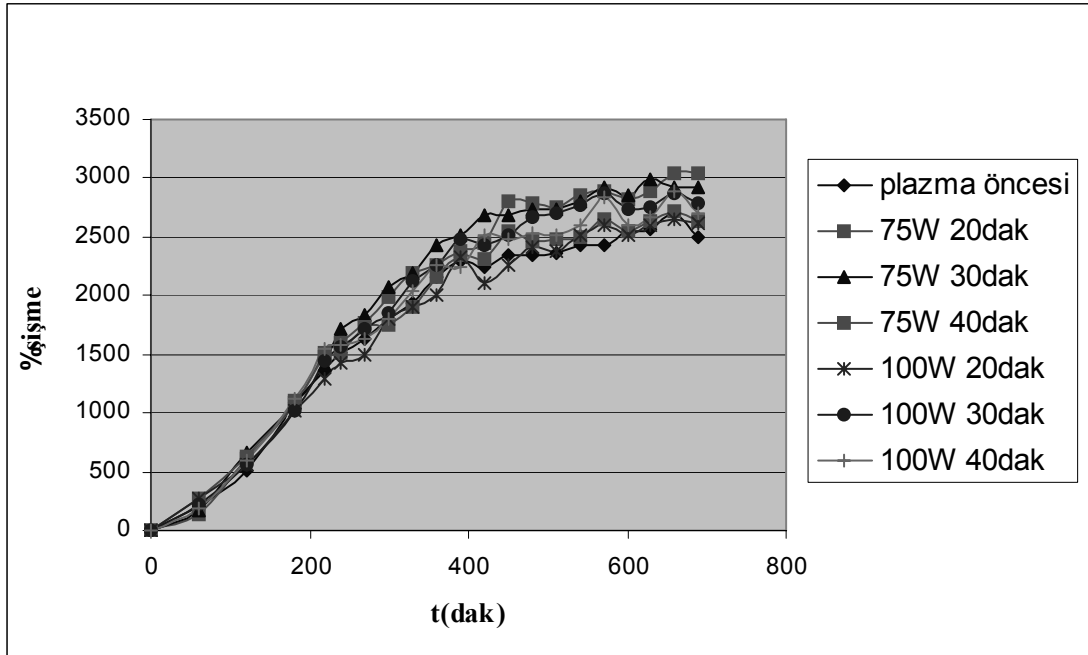
15°C'de farklı pH'lardaki şişme davranışları, şekillerde verilmiştir (Şekil 4.19, 4.20, 4.21). pH 4'te plazma öncesi 2489 olan % şişme oranı, 75 W 20 dakikalık plazmadan sonra % 3037'ye çıkmıştır, diğer plazma parametrelerinde ise en düşük % 2611'den başlayan % şişme değerleri görülmüştür. PH 7'de ise, 4°C'de olduğu gibi, şişme hızında ve miktarında azalma olmuştur. 75 W 30 dakikalık modifikasyon sonrası, 460 dakikaya kadar şişme devam etmiştir. % 5876'luk % şişme oranı, 100 W 40 dakikalık plazma ile % 4421'e düşmüştür. pH 9'da da plazma ile modifiye edilmiş Na-aljinattan hazırlanan kürelerde, şişme hızında ve miktarında azalma görülmüştür.

25°C sıcaklıkta pH 7 ve 9'da şişme deneylerinde de 15°C'dekine benzer şişme davranışları elde edilmiş (şekil 4.22, 4.23, 4.24), % şişme oranları ve hızları 15°C'deki değerlere göre artmıştır. 15°C'de 75 W 30 dakikada görülen uzun süreli şişme, 25°C 'de 75 W 20 dakikalık plazma sonuçlarında görülmüştür. % 4362 şişme oranı, 100 W 40 dakikalık plazmadan sonra % 3636'e düşmüştür.

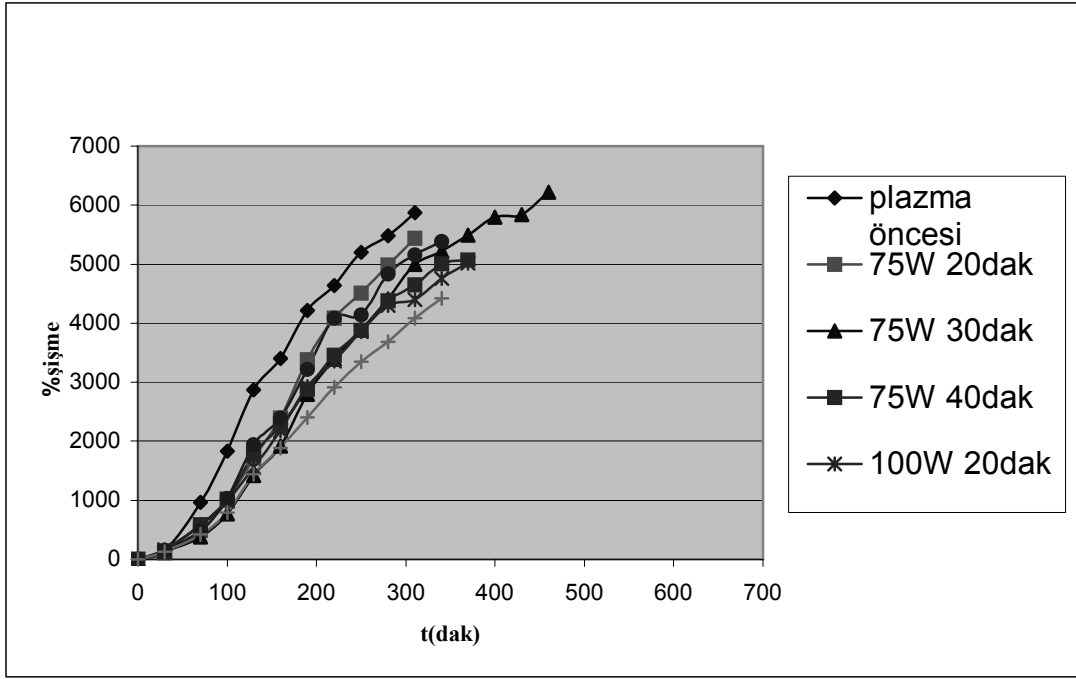
37°C'de pH 4, 7 ve 9'da farklı boşalım güçleri ve sürelerde modifikasyon sonrası görülen değişimler verilmiştir (Şekil 4.25, 4.26, 4.27). pH 4'te % 3221 olan salım oranı, 75 W 40 dakikalık plazma sonrası % 2455'e, 100 W 40 dakikalık plazma

sonrası ise % 2426'ye düşmüştür. 100 W 40 dakikalık modifikasyon sonrası, küreler şişmelerini 300 dakikaya kadar sürdürmüşlerdir. Dengeye gelme süresi, 420 dakikadan 300 dakikaya kadar kısalmıştır. 37°C, pH 9'da diğer sıcaklıklarda olduğu gibi şişme hızı ve miktarı azalmıştır.

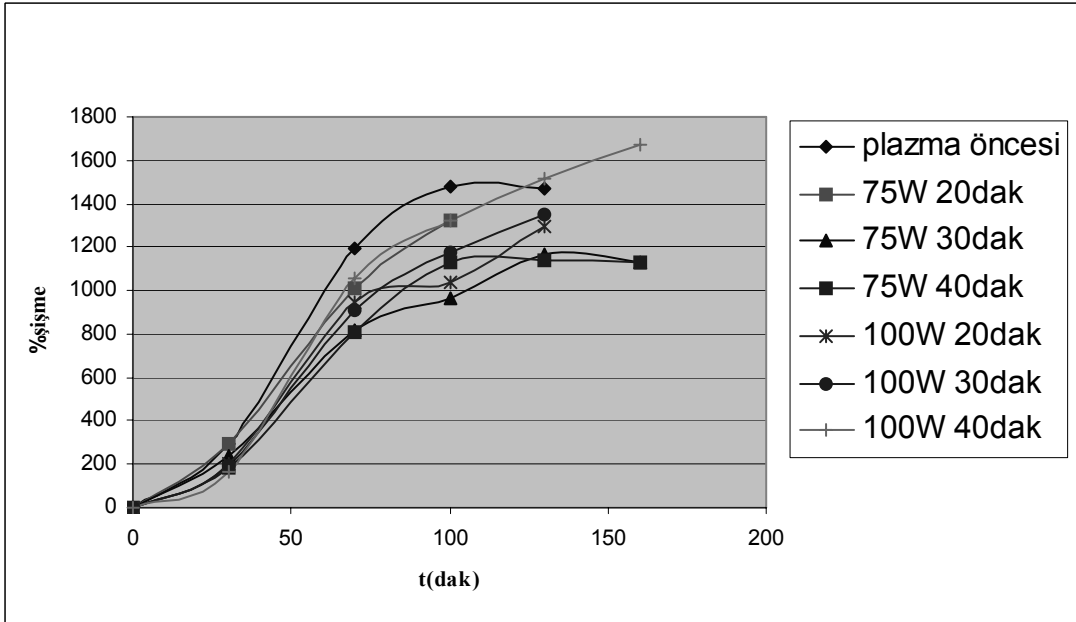
Farklı plazma parametrelerinin sabit pH'larda, değişen sıcaklık değerlerindeki % şişme oranlarına dikkat edilecek olursa, genel olarak 4°C'den 25°C'ye kadar sıcaklık arttıkça % şişme oranı da artmaktadır. 37°C'de ise yüksek sıcaklıktan dolayı kürelerin dağılması söz konusu olduğu için, % şişme oranı daha düşük kalmıştır.



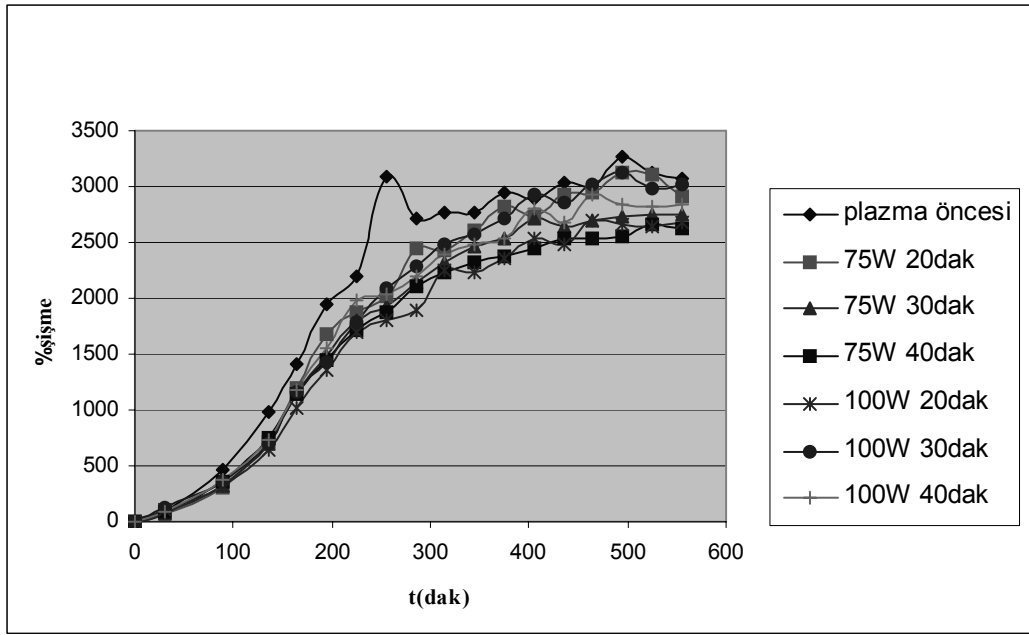
Şekil 4.19. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 15°C, pH 4 ortamında şişme davranışlarına etkileri



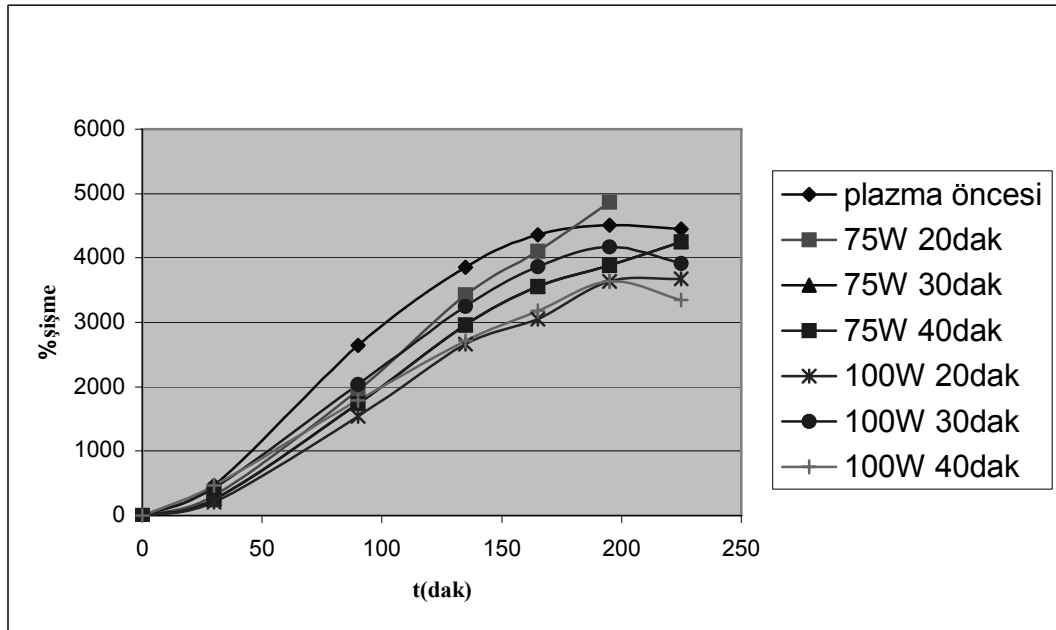
Şekil 4.20. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 15°C, pH 7 ortamında şişme davranışlarına etkileri



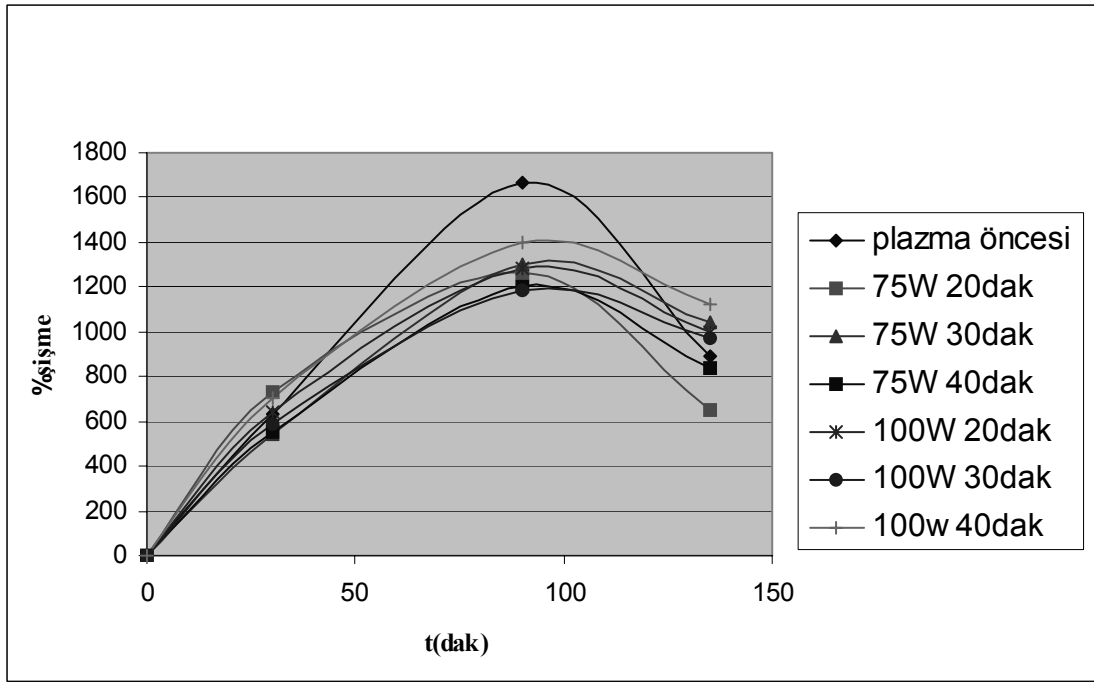
Şekil 4.21. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 15°C, pH 9 ortamında şişme davranışlarına etkileri



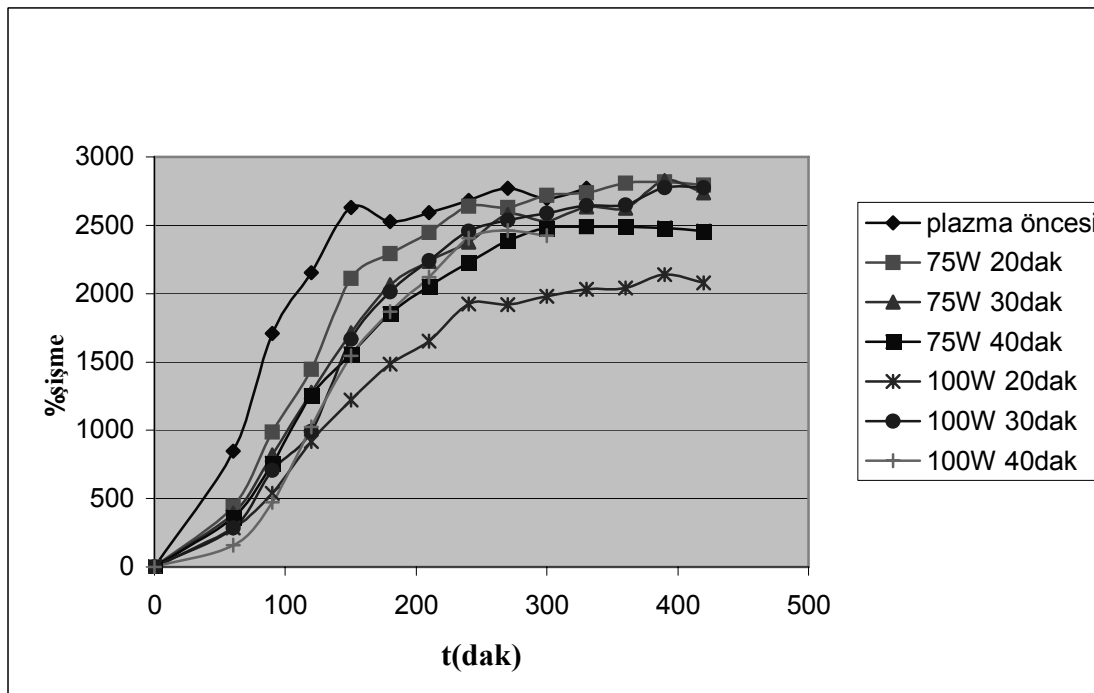
Şekil 4.22. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 25°C, pH 4 ortamında şişme davranışlarına etkileri



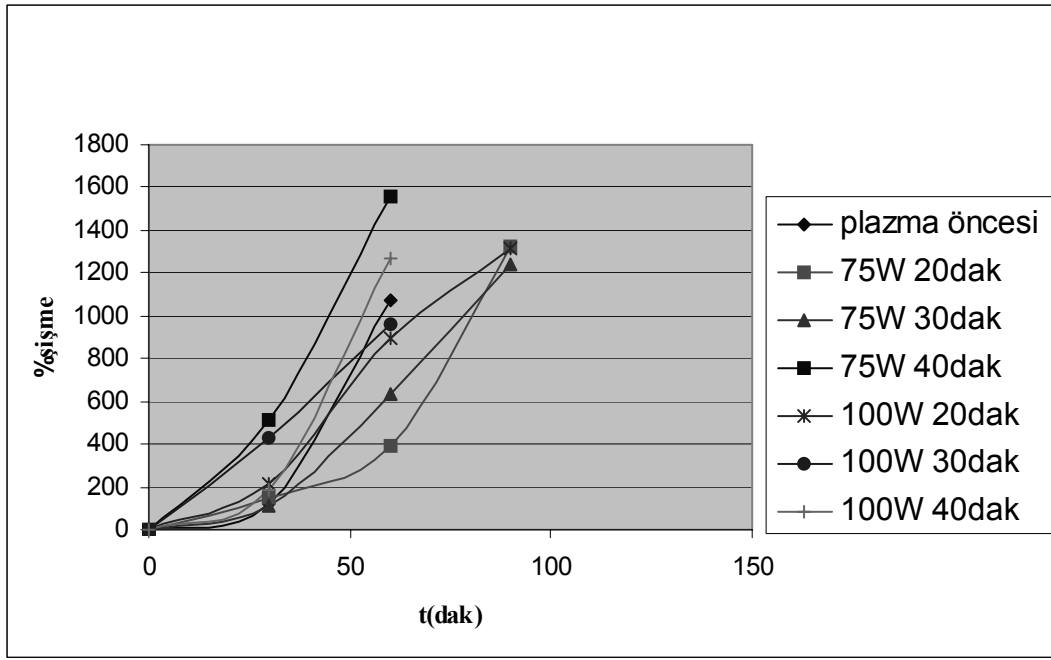
Şekil 4.23. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 25°C, pH 7 ortamında şişme davranışlarına etkileri



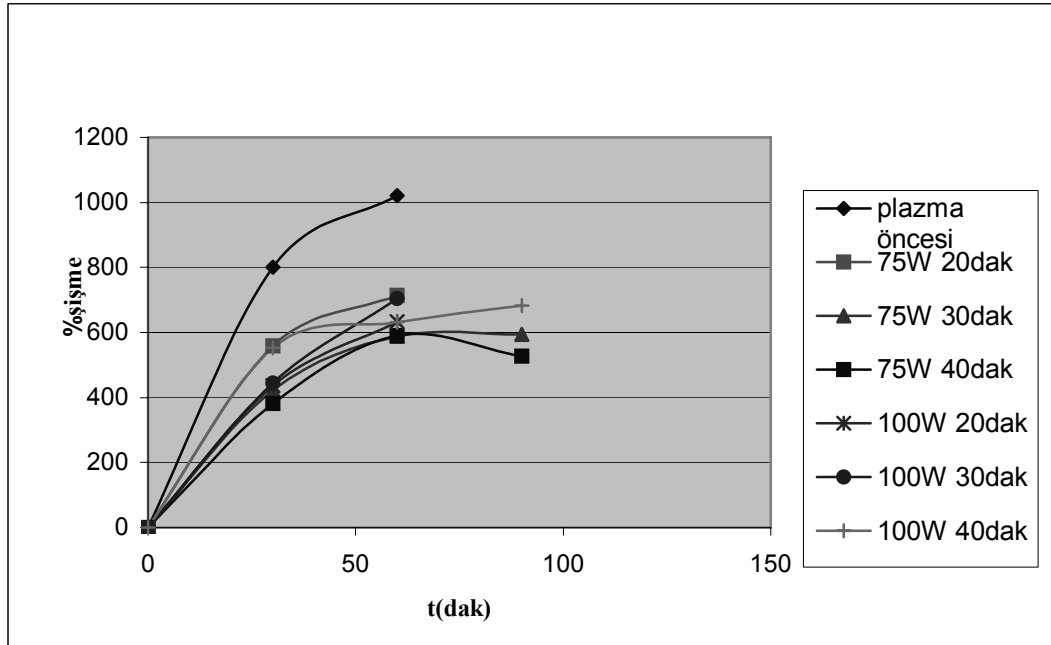
Şekil 4.24. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 25°C, pH 9 ortamında şişme davranışlarına etkileri



Şekil 4.25. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 37°C, pH 4 ortamında şişme davranışlarına etkileri



Şekil 4.26. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 37°C, pH 7 ortamında şişme davranışlarına etkileri



Şekil 4.27. Farklı plazma parametrelerinin Ca-aljinat kürelerin 37°C, pH 9 ortamında şişme davranışlarına etkileri

4.5.3. İlaç salım deneyleri

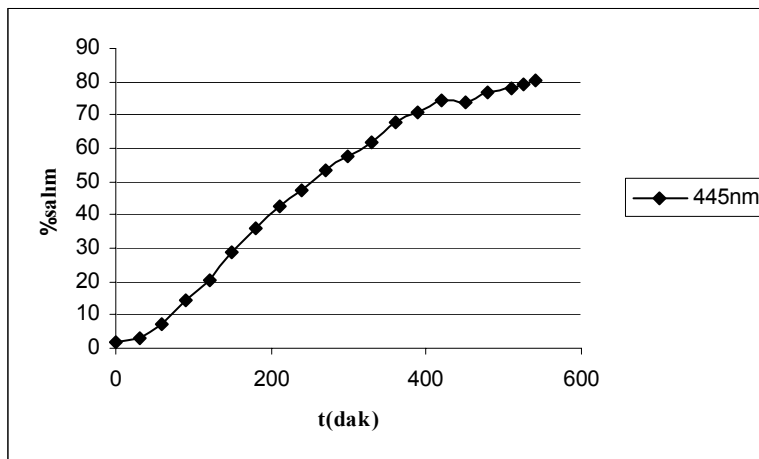
Düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile modifiye edilmiş ve edilmemiş Na-aljinatlardan 15 mg riboflavin/ 10ml su oranında riboflavin içeren Ca-aljinat küreler materyal metod kısmında belirtilen yöntemi ile hazırlanmış, Ca-aljinat kürelerin 37°C sabit vücut sıcaklığında, farklı pH değerlerinde (4, 7) riboflavin salım davranışları saptanmıştır.

Salım deneylerinde şişme deneylerinde kullanılan tamponlarla çalışılmıştır. Farklı pH değerlerinde tampon çözeltilerine ait kalibrasyon eğrileri ekte verilmiştir.

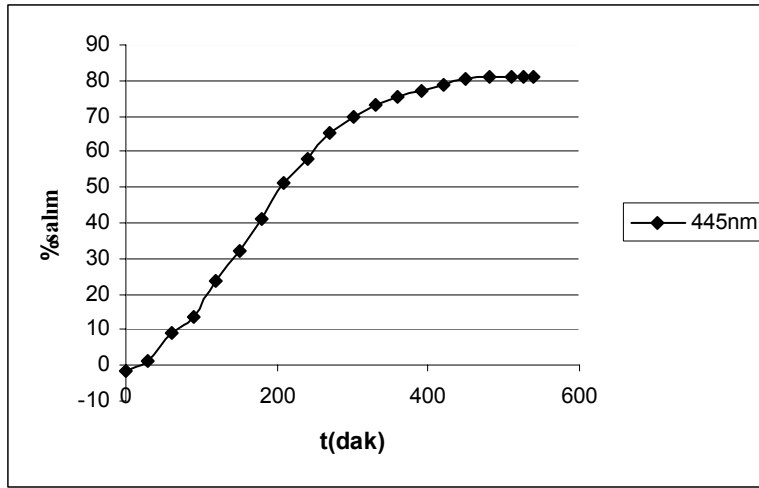
Salım ortamının hacmine karar vermek için 100 ve 200 ml hacimde denemeler yapılmıştır. 200 ml hacimde sürücü güç daha fazla olduğundan, dengeye daha hızlı gelinmiştir. Fakat hacim fazla olduğundan, konsantrasyon değeri düşüktür. Denemelere ait salım grafikleri Şekil 4.28'de verilmiştir.

0.01g Ca-aljinat küre 100 ml tampon içeren karıştırılmalı ortama konmuş, 30 dakika aralıklarla 2 ml örnek alınarak spektrofotometrik ölçüm yapılmış, absorbans değerleri kaydedilmiştir. Riboflavin konsantrasyonu dengeye gelinceye kadar deney sürdürülmüştür.

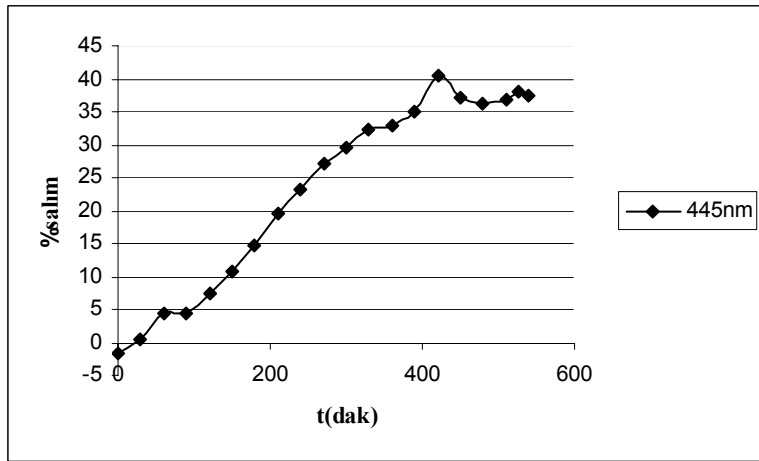
15mg/ 10ml riboflavin taşıyan Ca-aljinat kürelerin ilaç salımını ifade etmek için kullanılan yüzde salım değerleri Eşitlik (3.2) ile hesaplanmıştır.



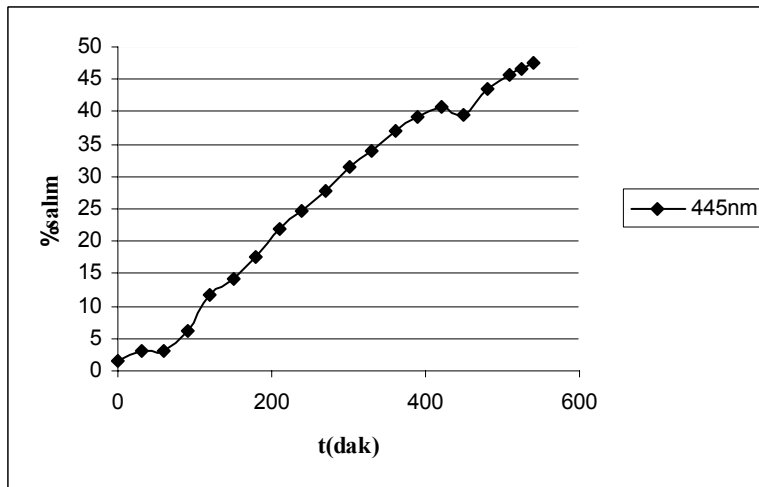
Şekil 4.28.a. Ca-aljinat kürelerden riboflavin salımı (pH 4, 100 ml, T=37°C)



Şekil 4.28.b. Ca-aljinat kürelerden riboflavin salımı (pH 7, 100 ml, T=37°C)



Şekil 4.28.c. Ca-aljinat kürelerden riboflavin salımı (pH 7, 200 ml, T=37°C)



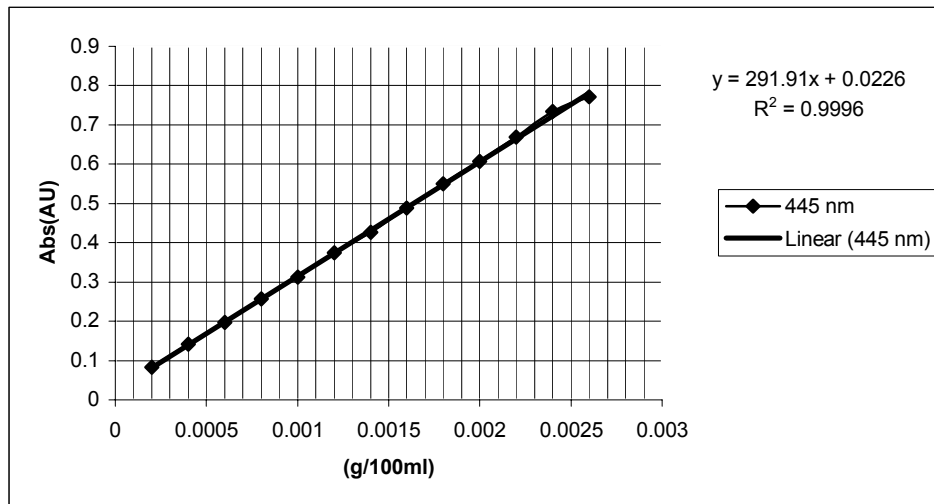
Şekil 4.28.d. Ca-aljinat kürelerden riboflavin salımı (pH 4, 200 ml, T=37°C)

Plazma ile modifiye edilmiş Na-aljinat örneklerden hazırlanan Ca-aljinat kürelerinin kontrollü ilaç salımında kullanılması hedeflendiği için, salım deneyleri 37°C sıcaklıkta yürütülmüştür.

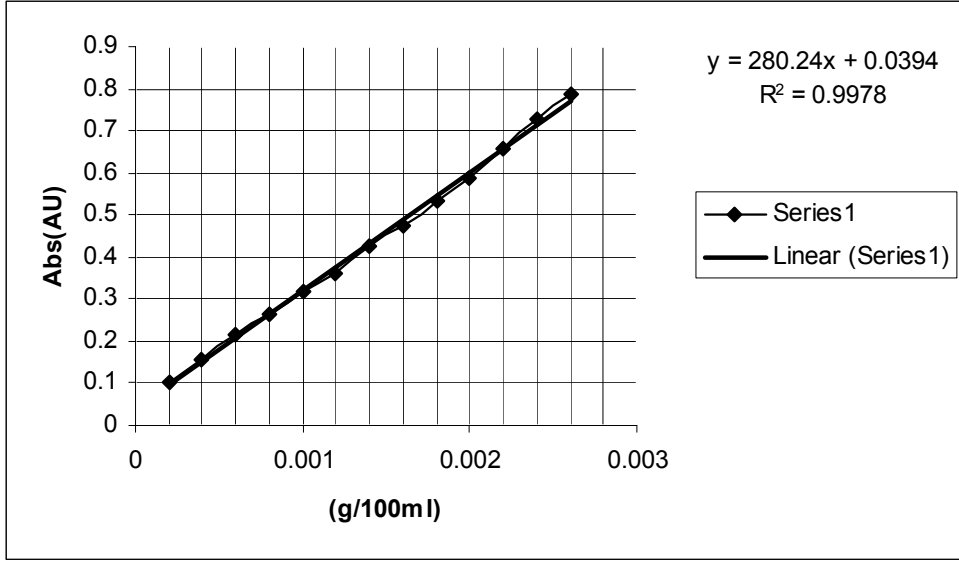
Sıcaklığın artması ile şişme hızı artmaktadır. Sıcaklık artışı ile aljinat matrikste polimer moleküllerin hareketliliği artmakta, dolayısıyla moleküller kolaylıkla gevşemekte, buna bağlı olarak da küreler daha hızlı şişmektedir. Buna bağlı olarak ilacın matriks içindeki etkin difüzyon katsayısı artmaktadır. Ayrıca, difüze olan ilaç moleküllerinin sıcaklıkla orantılı olarak hareketliliklerinin artması da salımın hızlanmasında rol oynamaktadır.

Matriks sistemlerin genel özelliği olarak, salım hızı belli bir değere kadar sabit kalmakta, daha sonra sürücü güç azalmasından dolayı yavaşlamaktadır. Matriks içindeki ilaç konsantrasyonunun zamanla azalması, dış ortamdakinin artması zamanla aradaki konsantrasyon farkının azalmasına neden olmaktadır.

Salım deneylerinde, 37°C sabit sıcaklıkta, iki farklı pH ortamı (pH 4 ve pH 7) ile çalışmıştır. Yapılan stabilite testlerinde, riboflavinin asidik ortamlarda, bazik ortamlara göre daha stabil kaldığı bulunmuştur (Bajpai S.K. and Sonkusley, J., 2003). Bu nedenle, çalışmada, pH 7'nin üzerindeki pH değerlerine çıkılmamıştır.



Şekil 4.29.a. Riboflavinin saf suda kalibrasyon grafiği (445 nm)



Şekil 4.29.b. Riboflavinin saf suda 5 saat sonrası kalibrasyon grafiği (445nm)

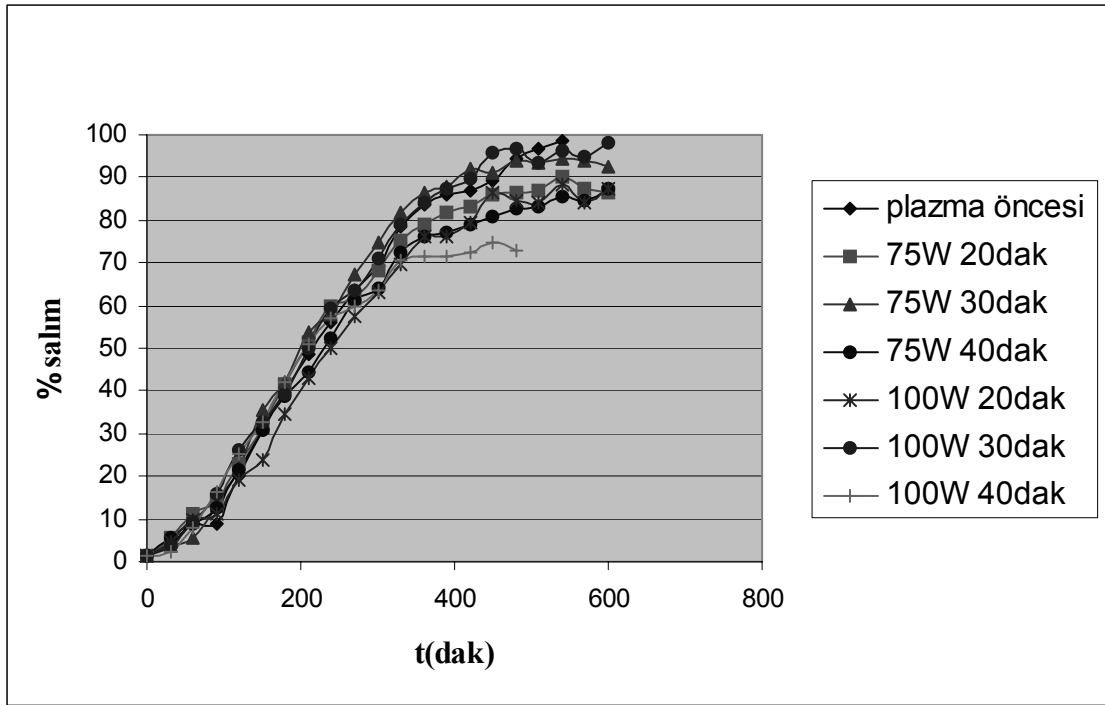
Riboflavinin ışığa karşı duyarlılığı göz önüne alınarak, riboflavinin ışıklı ortamda saf sudaki stabilitesine bakılmıştır. 5 saat sonra alınan absorbans değerleri, şekil 4.29'da verilmiştir.

Işığa bağlı olarak absorbans artışını engellemek amacı ile, salım deneyleri sırasında kapaklı kaplar kullanılmış, salım ortamı ışıktan korunmuştur.

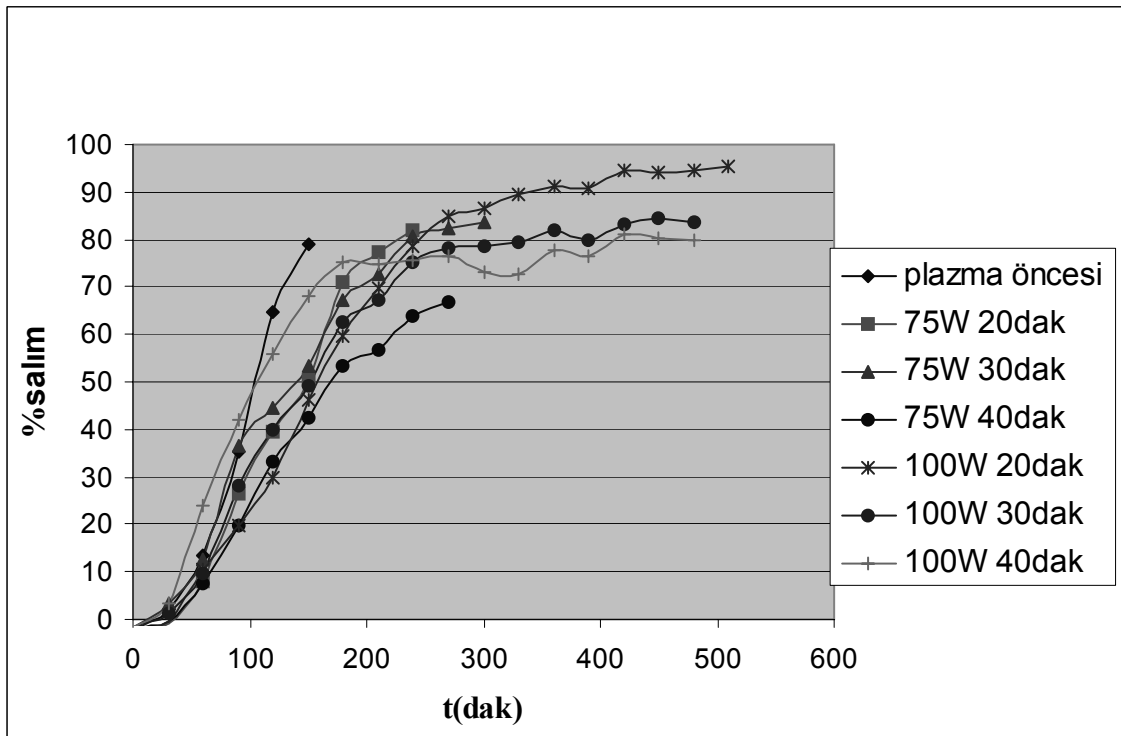
Ca-aljinat jeller pH= 2.6'da faz geçişi göstermekte ve bu değer altında hemen hemen hiç şişmemektedir. Ca-aljinat kürelerden ilaç salımı jel geçiş pH'sının (pH 2.6-2.8) altında yalnızca difüzyon, üstünde ise hem difüzyon hem de şişme kontrollüdür (Gümüşderelioğlu, 1988). Bu bilgiye dayanarak, bu çalışmada Ca-aljinat jellerin riboflavin salımının, şişme kontrollü gerçekleştiği, difüzyonun etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Şekillerde de görüldüğü gibi, pH 4 ve pH 7'deki salım davranışları kıyaslandığında, belirgin bir fark yoktur. Salım eğrileri önce yakın bir hızda devam etmekte, daha sonra farklı plato eğrilerine ulaşmaktadır (Şekil 4.30, 4.31).

Ca-aljinat küreler 37°C'de, pH 7'de hem yüksek sıcaklık hem de fosfat tamponundan dolayı kısa sürede gevşemekte dolayısıyla ilaç salımı daha hızlı olmaktadır.



Şekil 4.30. Farklı plazma parametrelerinin pH 4 ortamında Ca-aljinat kürelerin ilaç salımına etkileri



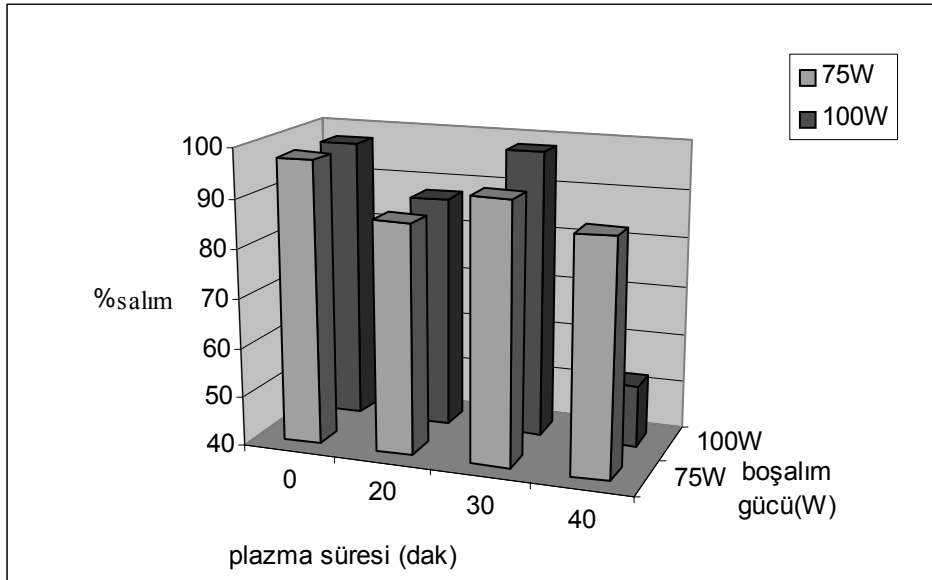
Şekil 4.31. Farklı plazma parametrelerinin pH 7 ortamında Ca-aljinat kürelerin ilaç salımına etkileri

Çalışmanın ön aşamasında elde edilen FTIR ve XPS kimyasal analiz sonuçlarına, SEM fotoğraflarına, viskozite ve pH değişimlerine dayanarak, düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin örnekler üzerinde oksitleyici ve parçalayıcı etkisi olduğu sonucuna varılabilir.

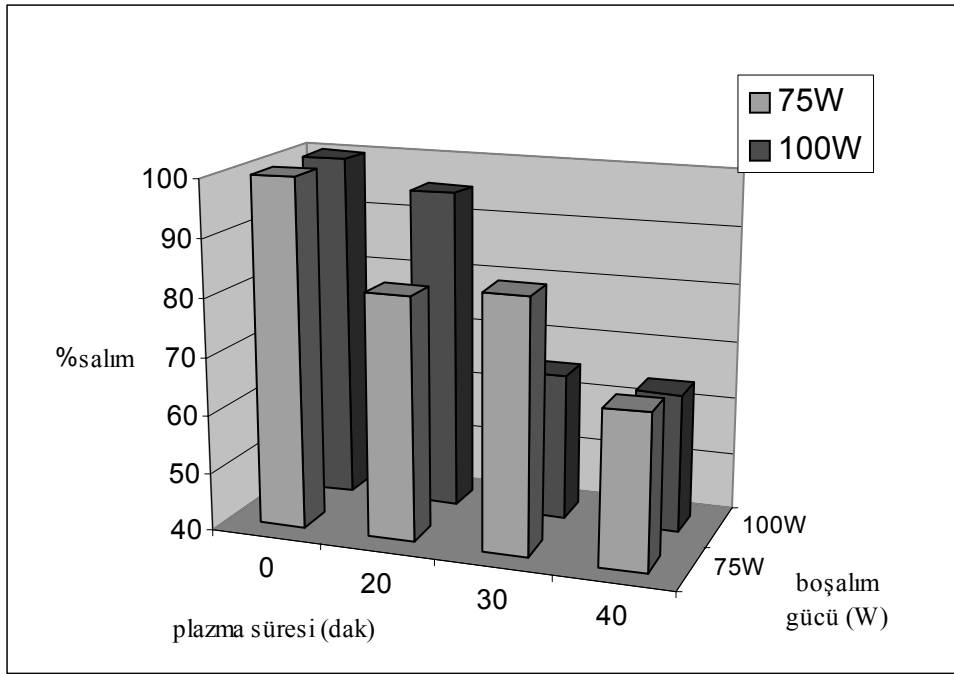
Buna göre, oksijen plazması ile modifiye edilmiş Na-aljinat örneklerindeki depolimerizasyona bağlı olarak, elde edilen Ca-aljinat kürelerde griftlik ve çapraz bağ yoğunluğunun arttığı şeklinde bir yorum yapılabilir. Böyle bir durumda, ortam pH'ındaki değişim sonrası şişme az, salım ise daha yavaş olmaktadır.

Şekil 4.32, 4.33' te farklı boşalım güçleri ve sürelerle yapılan düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin Ca-aljinat kürelerin % ilaç salımına etkileri verilmiştir. Genel olarak plazma sonrası, % salım değerlerinde bir azalma olmuştur.

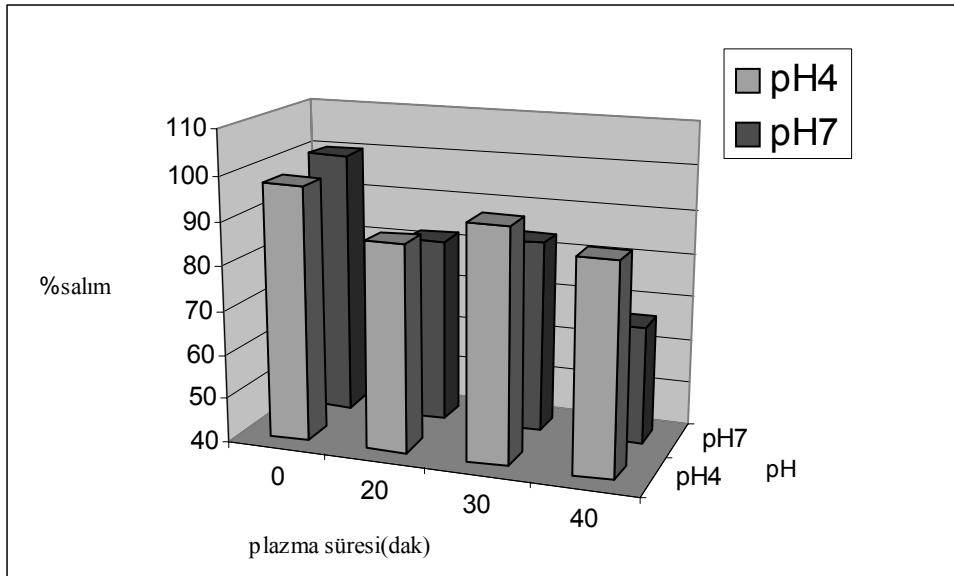
pH 4'te 75 W 40 dakikalık plazma sonrası, % salım % 87.8'e, 100 W 40 dakikalık plazma sonrası % 52.6'ya; pH 7'de 75 W 40 dakikalık plazma sonrası % 66.6'ya, 100 W 40 dakikalık plazma sonrası % 63.9'a kadar düşmüştür. Sabit boşalım güçlerinde plazma süresindeki artış ile %salım değerindeki azalma arasındaki ters ilişki daha belirgindir.



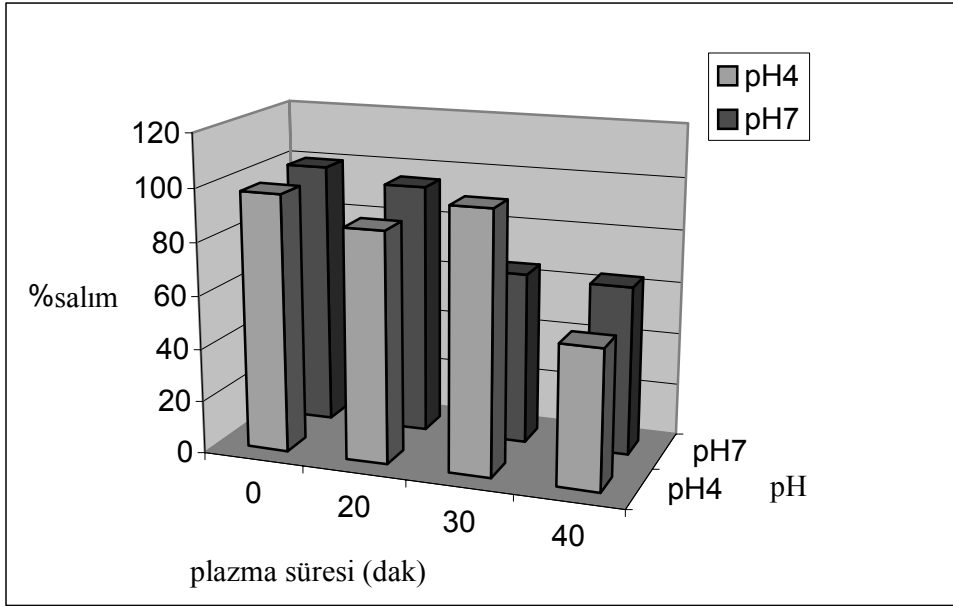
Şekil 4.32. Farklı boşalım güçleri ve plazma sürelerinin pH 4'teki % salıma etkisi



Şekil 4.33. Farklı boşalım güçleri ve plazma sürelerinin pH 7'deki % salıma etkisi



Şekil 4.34. 75 W boşalım gücünde farklı plazma sürelerinin, pH 4 ve pH 7'de % salım davranışlarına etkisi



Şekil 4.35. 100 W boşalım gücünde farklı plazma sürelerinin, pH 4 ve pH 7'de % salım davranışlarına etkisi

5. SONUÇLAR

Bu çalışmada düşük basınçlı yük boşalımı tekniği ile akıllı materyaller üretmek amacıyla yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerin yığın özelliklerinin modifiye edilmesi ve materyallerin performanslarının artırılması amaçlanmıştır. Düşük basınçlı yük boşalımının örnekler üzerindeki incelemek üzere yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- FTIR ve XPS sonuçlarında glikozidik bağlarda azalma, C/O oranında azalma gibi plazmanın örnekler üzerinde oksitleyici ve depolimerize edici etkisi olduğunu gösteren sonuçlar bulunmuştur. SEM tekniği ile plazmaya bağlı yüzeydeki aşınmaya bağlı değişimler görüntülenmiştir.
- Plazma işlemi ile örneklerin ısı davranışlarında değişiklik olmuştur.
- Plazma işlemi, boşalım gücü ve zamanla doğru orantılı olarak pH değerlerinde azalmaya neden olmuştur.
- Plazma işlemi, boşalım gücü ve zamanla doğru orantılı olarak viskozite değerlerinde azalmaya neden olurken, plazma süresi artırıldığında görülen viskozite artışı, yeni bir yapı oluşumu ortaya çıkmaktadır.
- Bu teknikle modifiye edilmiş Na-aljinat örneklerinin sıcaklık ve pH değişimlerine duyarlı akıllı jeller olarak kullanımı için şişme ve salım davranışları incelenmiş, değişimler elde edilmiştir. Plazma sonrası depolimerize olan Na-aljinatla hazırlanan Ca-aljinat kürelerde daha fazla çapraz bağ oluşmuştur. Buna bağlı olarak, şişme hızlarında bir azalma, denge değerine gelme süresinde bir artma görülmüştür. Salım deneylerinde de, çapraz bağ yoğunluğundaki artışa bağlı olarak, % salım değerlerinde azalma görülmüştür.
- Yukarıdaki bulgulara dayanarak, düşük basınçlı yük boşalımı tekniğinin farklı amaçlara yönelik akıllı materyaller üretmek amacıyla kullanılabileceği sonucuna varılabilir.

KAYNAKLAR

- Akman, M. A., 1993, Mechanical Properties of Plasma Surface Modified Calcium Carbonate/PP Composites, Master's Thesis, The Graduate School of Natural and Applied Science, Middle East Technical University, Ankara.
- Bae, B., Chun, B.-H., Kim, D., 2001, Surface characterization of microporous polypropylene membranes modified by plasma treatment, *Polymer*, 42, 7879-7885.
- Bajpai, S. K. and Sonkusley, J., 2003, Dynamic release of riboflavin from a colon-targeted delivery device: an in vitro study, *Reactive & Functional Polymers* 55, 197-210.
- Bogdanský, S., 1990, Natural polymers as drug delivery system, in *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems: M. Chasin and R. Langer, (eds.), Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 45, Marcel Dekker, New York.*
- Bouwstra, J. A. and Junginger, H.E., 1993, Hydrogels. In *Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology. J. Swarbrick and J.C., Boylan (eds.), Marcel Dekker, pp. 441-465.*
- Bronsted, H. and Kopecek, J., 1992, Properties, preparation and applications in Polyelectrolyte Gels. R.S. Harland, and R.K. Prud'homme (eds.), American Chemical Society, USA, pp. 285-304.
- Bruck, S. D., 1982, Pharmacological Basis of Controlled Drug Delivery, in *Controlled Drug Delivery. S. D. Bruck (eds.) Vol. 1 Basic Concepts, 2-13, CRC Press, Florida.*
- Chen, J. S., Lau, S. P., Sun, Z., Chen, G. Y., Li, Y. J., Tay, B. K., Chai, J. W., 2001, Metal-containing amorphous carbon films for hydrophobic application, *Thin Solid Films*, 398-399, 110-115.
- Cong, L., Dissing, U., Kaul, R., and Mattiasson, B., 1995, *Journal of Biotechnology*, 42, 75-84.
- Cortot, A., 1984, *Pharm.Int.*, 5, 228.
- Davis, S. S., 1985, *J. Controlled Release*, 2, 27.
- Desai, S. J., Simonelli, A. P. and Higuichi, W. I., 1996, *J.Pharma Sci.*, 54, 1469.
- Dhadwar, S. S., Bemman, T., Anderson W. A., Chen, P., 2003, Yeast cell adhesion on oligopeptide modified surfaces, *Biotechnology Advances*, 21, 395-406.
- Ersoy, E., Ertürk, K., Baysu, N. ve Üstal, M., 1979, *Biyokimya, A. Ü. Veteriner Fakültesi Yayınları*, No:358.

- Flosch, D., Clarotti, G., Geckeler, K. E., Schue, F., Gopel, W., 1992, Characterization of plasma-treated poly (hydroxybutyrate) membrane surfaces by ESCA and contact angle measurements, *Journal of Membrane Science*, 73, 163-172.
- Folkman, J. and Long, D. M., 1964, *J. Surg. Res.*, 4, 139.
- Galaev, I. Y. and Mattiason, B., 1999, Smart polymers and what they could do in biotechnology and medicine, *Tibtech*, 17, 335-340.
- Galaev, I. Y., Gupta, M. N. and Mattiason, B., 1996, *Chemtech Dec.*, 19-25
- Gancarz, I., Pozniak, G., Bryjak, M., Tylus, W., 2002, Modification of polysulfone membranes 5. Effect of n-butylamine and allylamine plasma, *European Polymer Journal*, 38, 1937-1946.
- Gehrke, S. H. and Lee, P. I., 1990, Hydrogels for drug delivery systems, in *Specialized Drug Delivery Systems*, P. Tyle (eds), Marcel Dekker, pp. 333-392.
- Gupta, M. N. and Mattiason, B., 1994, in *Highly Selective Separations in Biotechnology*. G. Street, (eds), Blackie Academic and Professional, pp. 7-33.
- Gümüşderelioğlu, H., 1988, Ca-aljinat Jellerin Uyarı-cevap Karakteristikleri ve Bu Jellerin Ağızdan Alınan Geciktirilmiş İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılabilirliğinin Araştırılması, Yük. M. Tezi.
- Harper, A. H., 1976, *Fizyolojik Kimyaya Bakış*, Tıp Fakültesi Yayınları No:100 (Çev. N. K. Menteş ve G. Menteş).
- Hennink, W. E. and van Nostrum. C. F., 2002, Novel Crosslinking methods to design hydrogels, *Advanced Drug Delivery Rev.*, 54, 13-36.
- Hoover, J. E., 1970, *Remington's Pharm. Sciences*, Fourteenth Edition, Mack Publishing Company, Easton.
- Hopfenberg, H. B. and Hsu, K. C., 1978, *Polym. Engi. Sci.*, 18, 1186.
- Hoshino, K., 1996, *Journal Ferment. Bioeng.* 82, 253-258.
- Hosoya, K. Kimata, K., Araki, T. and Tanaka, N., 1995, *Anal. Chemistry*, 67, 1907-1911.
- Hsieh, D. S. T., Langer, R., 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 1963.
- Ihara, T., 1997, Plasma treatments of powders, *Plasma Processing of Polymers*, R. D'agostino, P. Favia, F. Fracassi, (eds.) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp.395-409,
- Imanishi, Y. and Ito, Y., 1995, *Pure Appl. Chem.*, 67, 2015-2021.

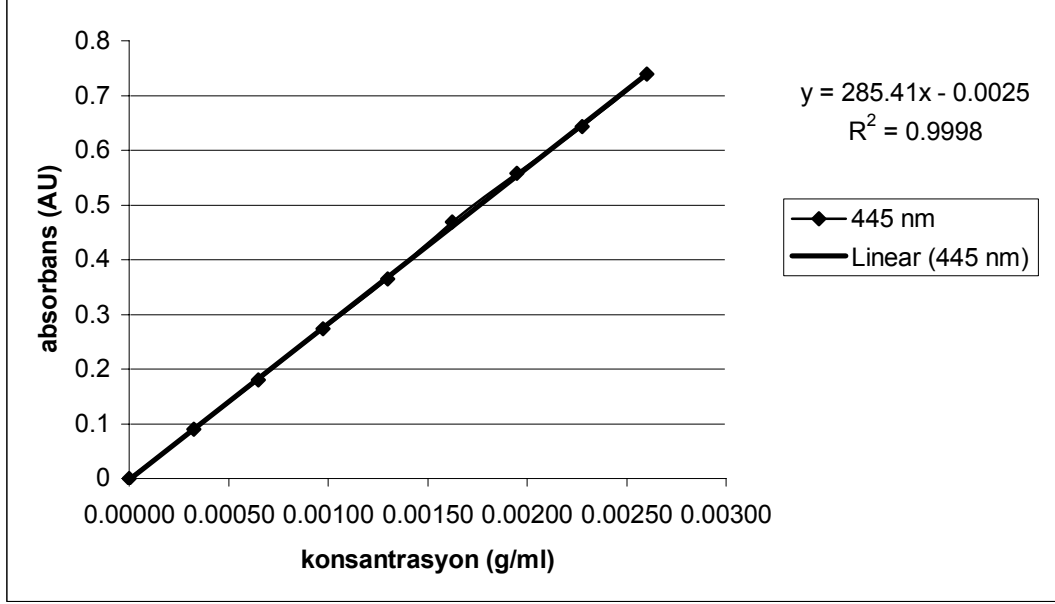
- Inagaki, N., Kishi, A., Katsura, K., 1982, Surface properties of polymers prepared from trimethylsilyldimethyl-amine and hexamethyldisilazane by glow discharge polymerization, *Int. J. Adhesion and Adhesives*, 233-238.
- Irie, M., 1993, in *Responsive Gels: Volume Transitions*. K. Dusek (eds.), Vol 2, 60-65, Springer-verlag.
- Jeong, B. and Gutawska A., 2002, Lessons from nature: stimuli responsive polymers and their biomedical applications, *Trends in Biotechnology*, 20, 7, 305-311.
- Kabanov, V. A., 1994, *Polymer Science*, 36, 143-156.
- Kajiyama, T., Nagata, Y., Washizu, S., 1982, *J. Membrane Sci.*, 11, 38.
- Kaminska, A., Kaczmarek, H., Kowalonek, J., 2002, The influence of side groups and polarity of polymers on the kind and effectiveness of their surface modification by air plasma action, *European Polymer Journal*, 38, 1915-1919.
- Kanazawa, H., 1997, *Anal Chemistry*, 69, 823-830.
- Kartal, A., 1994, Jelatin Matriksten Vitamin B₂'nin in-vivo Kontrollü Salımı ve Kan Plazma Seviyesine Etkisi, *Yük. M. Tezi*.
- Katchalsky, A., 1954, *Progr. Biophys. Chem.*, 4, 1.
- Kierston, M., Darcy, G. and Reilly, J., 1982, Studies on the characteristics of alginate gels in relation to their use in separation and immobilization applications, *Biotechnol. Bioeng.*, 24, 1507-1517.
- Kim, Y. H., Kwon, I. C., Bae, Y. H. and Kim, S. W., 1995, *Macromolecules*, 28, 939-944.
- Köksel, H., 1998, *Karbonhidratlar*, İ. Saldamlı (eds.) *Gıda Kimyası*, H. Ü. Yayınları, Ankara.
- Kuhn, W., Katchalsky, A., Eisenberg, 1950, H., *Nature*, 165, 514.
- Langer, R. and Folkman, J., 1976, *Nature*, 263, 797.
- Langer, R. J., Brem, H. and Tapper, D., 1981, *J. Biomed. Mat. Res.*, 15, 267.
- Li, R., Ya, L., Mai, Y. W., 1997, Application of plasma technologies in fibre-reinforced polymer composites: a review of recent developments, *Composites, Part A*, 28A, 73-86.
- Lii, C. Y., Liao, C. D., Stobinski, L., Tomasik, P., 2002, Behaviour of granular starches in low pressure glow plasma, *Carbohydrate Polymers*, 49, 499-507.

- Lii, C. Y., Liao, C. D., Stobinski, L., Tomasik, P., 2002, Effects of hydrogen, oxygen and ammonia low-pressure glow plasma on granular starches. *Carbohydrate Polymers*, 49, 449-456.
- Martinsen, A., Skjick Brick, G. and Smidsrod, 1989, Alginate as immobilization materials 1. Correlation between chemical and physical properties of alginate gel beads, *Biotechnol. Bioeng.*, 33, 79-89.
- Mattiason, B. And Kaul, R., 1994, *Biotechnology* 12, 1087-1089.
- Meyer, O., Papahadjopoulos, D. and Leroux, J. C., 1998, *FEBS Lett.*, 421, 61-64.
- Moosheimer, U., Bichler, C., 1999, Plasma treatment of polymer films as a key issue for high barrier food packagings, *Surface and Coating Technology*, 116-119, 812-819.
- Mutlu M., Mutlu S., Alp B., Boyacı İ. H., Pişkin E., 1997, Preparation of a single layer enzyme electrode by plasma polymerization technique, *Plasma Processing of Polymers*, NATO ASI Series, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp. 477
- Okahata, Y., Hachiya, S., Nakamura, G., 1982, *Chem. Lett.*, 1719.
- Okano, T., 1993, in *Responsive Gels: Volume Transitions*. K. Dusek (eds.), Vol 2, 180-197, Springer-verlag.
- Okuyama, Y. et al., 1995, in *Polymer Biomaterials in Solution, as Interfaces and as Solids*. S.L. Cooper, C.H. Bamford and T. Tsurutaeds (eds.), pp. 100-111, Springer-Verlag.
- Osada, Y., Takeuchi, Y., 1981, *J. Polym.Sci.Polym.Lett.*, Ed.19, 303.
- Osado, Y. and Gong, J., 1993, *Prog. Polymer Science*, 18, 187-226.
- Öncü, A., 1989, *Rektal Uygulamalar için Akrilik Bazlı Polimerik Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin geliştirilmesi ve Matematiksel Modellenmesi*, Doktora Tezi.
- Park, T. G. and Hoffman, A. S., 1990, *Biotechnolo. Bioeng.*, 35, 152-159.
- Park, Y. J., Kim, J. H., 2003, The use of ATR-FTIR to determine the effects of functional groups on interfacial crosslinking of reactive nanoparticles, *Journal of Dispersion Science and Technology*, 24, pp. 537-545.
- Pişkin, E., Gürsoy, A., Dortunç, B. ve Peppas, N. A., 1989, *Kontrollü İlaç Serbestleştiren Sistemler*, İstanbul, 325.
- Ratner, B. D., 1996, Surface diagnostics of plasma-treated materials. *Plasma Processing of Polymers*. R. d'Agostino, P. Favia, F. Fracassi (eds.), Kluwer Academic Publishers, Netherlands, pp. 211-220.

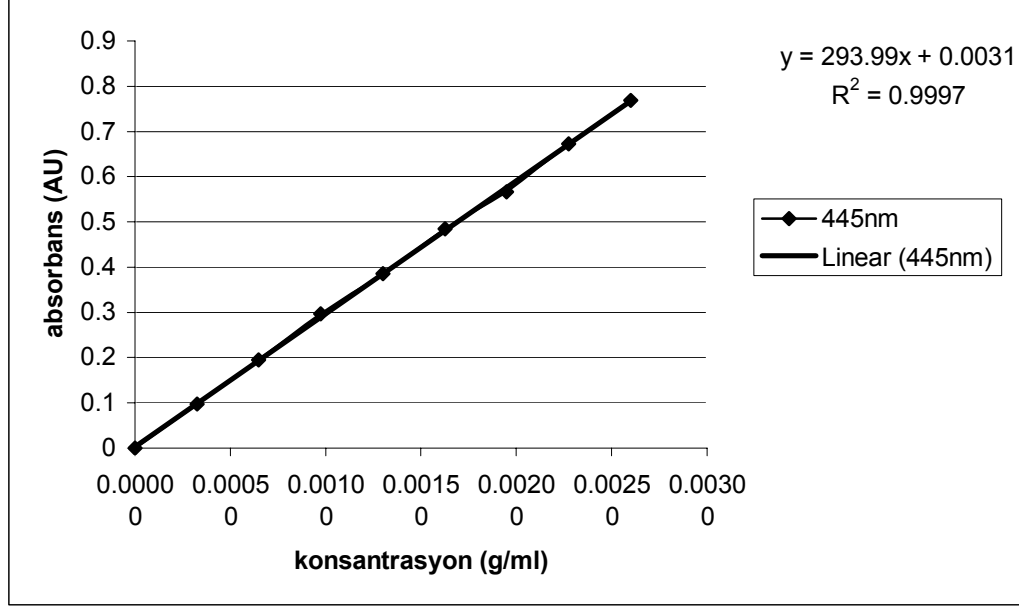
- Ratner, B. D., Hofmann, A. S., Schoen, F. J., Lemons, J. E., 1996, Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine, Academic Press, Inc., New York.
- Ringsdorf, H., Zentel, R., 1982, Makromol. Chem., 183, 1245.
- Robinson, J. R. and Lee, V. H. L., 1987, Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications. Drugs and Pharmaceutical Sciences, 2nd edition, Vol. 29, Marcel Dekker, New York.
- Sansinena, J. M., 1997, Chem. Commun., 2217-2218.
- Sato, T., Katayama, K., Suzuki, T. and Shiomi, T., 1998, Polymer, 39, 773-780.
- Semiz, B. D., 1990, İnsan Anatomisi ve Fizyolojisi, M.Ü.Yayınları, No:476, Fen Fak. Yayınları, No:115, İstanbul.
- Shiga, T., 1997, in Neutron Spin Echo Spectroscopy: Viscoelasticity, Rheology. A. Abe (eds.), pp. 133-163, Springer-Verlag.
- Shiga, T., Hirose, Y., Okada, A., and Kurachi, T., 1993, Journal of Int. Material System Structure, 4, 553-557.
- Tusek, L., Nitschke, M., Werner, C., Stana-Kleinschek, K., Ribitsch, V., 2001, Surface characterisation of NH₃ plasma treated polyamide & foils, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 195, 81-95.
- Urry, D. W., 1993, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 32, 819-841.
- Waitz, J. A., Olszewski, B. J. and Thompson, P.E., 1963, Science, 141, 723.
- Wertheimer, M.R., Bartnikas, R., 1996, Degradation effects of plasma and corona on polymers, in Plasma Processing of Polymers. R.d'Agostino, P. Favia and F. Fracessi (eds.) Kluwer Academic Publishers, Netherlands, pp. 435-450.
- Xu, R., Ding, H., Li, W., Wang, D., Xi, S., 1998, FTIR-ATR study of self-assembled thiol monolayers on gold, Supramolecular Science, 5, 607-609.
- Yasuda, H., 1984, Plasma polymerization for protective coatings and composite membranes, Journal of Membrane Science, 18, 273-284.
- Yıldız, A. ve Genç, Ö., 1993, Enstrümental Analiz Teknikleri, H. Ü. yayınları A-46, Ankara, 480s.
- Yocabi, A. and Walega, H. E., 1988, Oral Sustained Release Formulations: Design and Evaluation, Pergamon Press, 251 p.
- Yoshida, R., Sakai, K., Okano, T. and Sakurai, Y., 1993, Advanced Drug Delivery Rev., 11, 85-108.

Yuk, S. H., Cho, S. H. and Lee, S. H., 1997, *Macromolecules*, 30, 6856-6859.

EKLER

RİBOFLAVİN'İN KALİBRASYON EĞRİSİ (PH 4)

RİBOFLAVİN'İN KALİBRASYON EĞRİSİ (PH 7)



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Pelin Atillasoy

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Yılı : 1980

Medeni Hali : Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise 1991-1998 Adana Anadolu Lisesi

Lisans 1999-2003 Ortadoğu Teknik Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü

Yabancı Dil: İngilizce/ Almanca