



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**MANYETİK NANOPARTİKÜL İÇEREN
BİYOPARÇALANABİLEN İLAÇ SALINIM
SİSTEMLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

TUĞÇE BİÇER

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Organik Kimya Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nilhan KAYAMAN APOHAN

EŞ DANIŞMAN

Doç. Dr. Serap DEMİR

İSTANBUL, 2014



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**MANYETİK NANOPARTİKÜL İÇEREN
BİYOPARÇALANABİLEN İLAÇ SALINIM
SİSTEMLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

TUĞÇE BİÇER
520811005

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Organik Kimya Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nilhan KAYAMAN APOHAN

EŞ DANIŞMAN

Doç. Dr. Serap DEMİR

İSTANBUL, 2014

ÖNSÖZ

Bu Yüksek Lisans tez çalışması Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programında gerçekleştirilmiştir.

Gerek lisans, gerek yüksek lisans çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, karşılaştığım problemlerin çözümünde desteğini ve güler yüzünü esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Nilhan KAYAMAN APOHAN' a,

Tez aşaması sürecinde göstermiş olduğu yakın ilgi ve desteğinden dolayı sevgili hocam Doç. Dr. Serap DEMİR' e,

Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen tüm laboratuvar arkadaşlarıma,

Tüm eğitim, mesleki ve özel yaşantım boyunca bana maddi ve manevi büyük destek veren sevgili annem, babam, kardeşime,

Ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili eşime,

İçtenlikle teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Temmuz 2014

Tuğçe BİÇER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
SEMBOL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ	1
1.2.Tezin Amacı	2
1.3.HİDROJELLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER	3
1.3.1.Hidrojel Tanımı	3
1.3.2.Hidrojellerin Şişme Davranışı	3
1.3.3.Jellerin Faz Değişiminde Rol Alan Temel Etkileşimler	5
1.3.4.Hidrojellerin Kullanım Alanları	6
1.4.SENTETİK BİYOPOLİMERLERİN SINIFLANDIRILMASI	7
1.4.1.Biyoparçalanmayan Polimerler	7
1.4.2.Biyoparçalanabilen Polimerler	8
1.4.2.1.Poli(ε-kaprolakton) (PCL)	8
1.5.KONTROLLÜ SALINIM	9
1.6.NANOYAPILAR	11
1.6.1.Nanoyapıları Elde Etme Yöntemleri	13
1.6.1.1.Bottom-up Yöntemi	13
1.6.1.2.Top-down Yöntemi	13
1.6.2.MANYETİK NANOPARTİKÜLLER	14
1.6.3.MANYETİK ÖZELLİKLER	15
1.7.İLGİLİ LİTERATÜR IŞIĞI ALTINDA PROJENİN YERİ	17
2.MATERYAL VE YÖNTEM	20
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	20

2.2. Kullanılan Cihazlar	23
2.3. Deneysel Yöntemler	24
2.3.1. Poli (ϵ -kaprolakton)üretan diakrilat Sentezi	24
2.3.2. Magnetit Sentezi	25
2.3.3. Magnetit İçeren Biyoparçalanabilen Hidrojellerin Sentezi	28
2.3.4. İlaç Çözeltilerinin Hazırlanması	28
2.3.4.1. 0,01 M pH 7,4 Fosfat Tampon Çözeltisinin Hazırlanması	28
2.3.4.2. Rifampisin İlaç Çözeltisinin Hazırlanması	28
2.3.4.3. Tamoksifen İlaç Çözeltisinin Hazırlanması	29
2.3.4.4. Klaritromisin İlaç Çözeltisinin Hazırlanması	29
2.3.5. Hidrojellerin Karakterizasyonu	29
2.3.5.1. Ekstraksiyon Yöntemi ile Jel Yüzdesi Tayini	29
2.3.5.2. Şişme Ölçümleri	29
2.3.5.3. Bozunma Çalışmaları	30
2.3.5.4. İlaç Yükleme ve Salınımı	30
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	32
3.1. Poli (ϵ -kaprolakton) üretan diakrilat Sentezi ve Karakterizasyonu	32
3.2. Magnetit Sentezi ve Karakterizasyonu	33
3.3. STEM Sonuçları	34
3.3. Hidrojellerin Jel Yüzdeleri ve Denge Şişme Sonuçları	34
3.4. Bozunma Çalışmaları	35
3.5. SEM Sonuçları	36
3.6. VSM Sonuçları	40
3.7. İlaç Yükleme ve Salınım Sonuçları	41
3.7.1. Manyetik Alanda Yapılan İlaç Salınımı Sonuçları	47
4. SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR	52

ÖZET

Manyetik Nanopartikül İçeren Biyoparçalanabilen İlaç Salınım Sistemlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Hidrojeller çok miktarda su ve biyolojik sıvı absorplayabilen, polimerlerin kimyasal veya fiziksel çapraz bağlanmasıyla oluşan, üç-boyutlu, hidrofilik, ağ yapılı polimerlerdir. Hidrojeller pH, sıcaklık, manyetik alan değişimi gibi çevresel uyarılara karşı duyarlıdırlar ve bu uyarılara karşı şişip büzölmelerinden ilaç salınımında oldukça fazla yararlanılır, çünkü ilacın partiküllerden difüzyonu jelin durumuna bağlıdır. Ayrıca hidrojellerin biyoyumlu, biyobozunabilir olmaları ve çözücü taşınımının kolaylığı nedeniyle kontrollü ilaç salınımı sistemlerinde kullanımları gün geçtikçe artmaktadır. Hidrojeller, özellikle büyük ve karmaşık molekül yapısına sahip, yavaş salınan tedavi edici ajanların kontrollü salım çalışmaları için uygundur. Bunun yanında manyetik nanopartikül içeren hidrojellere duyulan ilgi günden güne artmaktadır. Bunun en önemli nedenleri bölge odaklı salınım yapması, biyoyumlu olması ve uyarıya hızlı tepki vermesidir.

Yaptığımız bu çalışmada manyetik nanopartikül gömülmüş biyoparçalanabilen nanokompozit hidrojeller sentezlenmiştir ve bu malzemeler ile ilacın manyetik alana duyarlı olarak kontrollü salınım yapması incelenmiştir.

PCL üreandiakrilat, PEG diakrilat, diallil karbonat, trimetilopropantris(3-merkaptopropiyonat) ile hidrojel formülasyonu hazırlandı ve magnetit partikülleri formülasyona eklenerek hidrojeller sentezlendi. Şişme davranışları ve ilaç salınım mekanizmaları incelendi.

İlk olarak, poli (ϵ -kaprolakton) üreandiakrilat, poli (ϵ -kaprolakton) diol'un IEM ile reaksiyonu ile sentezlendi. Biyodegradasyon ve biyoeliminasyon özellikleri olan PLC üreandiakrilat ve PEG diakrilat' dan oluşan formülasyona, biyoparçalanabilen karbonat grupları içeren diallil karbonat, tiol-en reaksiyonu ile çapraz bağlanmayı gerçekleştirecek trimetilopropantris(3-merkaptopropiyonat), magnetit partikülleri ve fotobaslatıcı eklendi ve UV ışınları altında kürlendi.

Farklı oranlarda manyetik nanopartikül içeren nanokompozit hidrojeller sentezlendi. Elde edilen hidrojellerin, şişme davranışları incelendi. İlaç salınımindaki

performanslarını tayin etmek amacıyla ilaç yükleme ve salınımı çalışmaları, pH 7.4' te 37°C' de yapıldı. Tamoksifen, rifampisin ve klaritromisin model ilaç olarak kullanıldı.

Temmuz, 2014

Tuğçe BİÇER

ABSTRACT

Synthesis and Characterization of Magnetic Nanoparticle Containing Biodegradable Drug Release Systems

Hydrogels are three-dimensional, hydrophilic, reticulated polymers which are capable of absorbing large amounts of water and biological fluids and formed by chemical or physical cross-linking of the polymers. Hydrogels are sensitive against environmental stimuli such as pH, temperature and magnetic field changes. Swelling and shrinkage against these stimuli are useful in drug release since diffusion of drug from particles depend on the state of gel. Furthermore use of hydrogels in controlled drug systems is increasing each day because of biocompatibility and biodegradability of hydrogels along with easeness of solvent transportation. Hydrogels, particularly those have big and complex molecular structure, are suitable for the controlled release studies of slow released therapeutic agents. Besides, the interest for hydrogels which contain magnetic nanoparticles is increasing each day. The most important reason for this trend is the region oriented release, biocompatibility and rapid reaction of hydrogels against stimuli.

In this study, biodegradable nanocomposite hydrogels embedded with magnetic nanoparticles were synthesized and magnetic field sensitivity of the drug was observed in controlled release with these substances. Hydrogel formulation was prepared with PCL urethane diacrylate, PEG diacrylate, diallyl carbonate, trimethylolpropanetriol (3-mercaptopropionate) and hydrogels were synthesized by adding magnetite particles to formulation. The swelling behavior and drug release mechanisms were examined. Initially, reaction of poly (ϵ -kaprolakton) urethanediacrylate and poly (ϵ -kaprolakton) diol with IEM was synthesized. Diallyl carbonate including biodegradable carbonate groups, trimethylolpropanetriol(3-mercaptopropionate) which perform cross linking with thiol-en reactions, magnetite particles and photoinitiator were added to formulation which was composed of biodegradable PLC PEG diacrylate with bioelimination feature and cured under UV lights. Nanocomposite hydrogels containing magnetic

nanoparticles with different ratios were synthesized. Swelling behaviours of resulting hydrogels were observed. Drug load and release studies were performed in pH 7.4 and 37°C to determine drug release performance. Tamoxifen, rifampicin and clarithromycin were used as model drugs.

July, 2014

Tuğçe BİÇER

SEMBOL LİSTESİ

Fe	: Demir
Hc	: Zorlayıcı alan
kOE	: Uygulanan manyetik alan
M_d	: Hidrojelin dengeye ulaştığındaki şişmiş ağırlığı
M₀	: Hidrojelin şişme deneyi öncesi kuru ağırlığı
M_s	: Mıknatıslanma
M_r	: Kalıcı mıknatıslanma
nm	: Nanometre
O	: Oksijen
W_{dt}	: Hidrojellerin degradasyon sonrası kuru ağırlıkları

KISALTMALAR

DBTDL	:Dibütülin dilaurat
EWC	:Hidrojellerde denge şişme oranı
FT-IR	:Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
IEM	:2-İzosiyanatoetil metakrilat
IRG 184	:1-Hidroksi sikloheksil fenil keton
LCST	:Lower critical solution temperature
PCL	:Poli(ε-kaprolakton)
PEG	:Poli(etilenglikol)
PEG-DA	:Poli (etilen glikol) diakrilat
PEO	:Polietilenoksit
PLLA	:Poli(L-Laktik asit)
PNVP	:Poli N-vinil-2-pirolidon
PVA	:Polietilenoksit
SEM	:Taramalı elektron mikroskobu
TDGA	:Tiodiglikolik asit
UV	:Mor Ötesi
VSM	:Titreşimli Örnek Manyetometresi (Vibrating Sample Magnetometer)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1.	Hidrojellerin Büzülmüş ve Şişmiş Halleri	4
Şekil 1.2.	Poli(ϵ -kaprolakton)'un tekrarlanan birimi	8
Şekil 1.3.	(a) Kütle degradasyonuna uğrayan sistemlerden ilaç salınımı, (b) Yüzey degradasyonuna uğrayan sistemlerden ilaç salınımı	11
Şekil 1.4.	Bir yüzey üzerine atomların teker teker dizilerek Atom Adam'ın Yapılması	11
Şekil 1.5.	Misel oluşumunun self-assembly mekanizması	13
Şekil 1.6.	Bottom-up ve Top-down üretim yöntemleri	14
Şekil 1.7.	Histerisiz Eğrisi	16
Şekil 1.8.	Tiol-en reaksiyonu mekanizması	18
Şekil 2.1.	Magnetit sentez şeması	25
Şekil 2.2.	Magnetit içeren biyoparçalanabilen hidrojel sentez şeması	27
Şekil 3.1.	(A) Poli (ϵ -kaprolakton) üreandiakrilat, (B) Poli (ϵ -kaprolakton) diol ve (C) IEM'e ait FTIR grafikleri	32
Şekil 3.2.	Modifiye edilmiş magnetit nanopartiküllerine ait FT-IR grafiği	33
Şekil 3.3.	Yüzeyi allil gruplarıyla modifiye edilmiş magnetit nanopartiküllerin 50000x büyütmedeki STEM görüntüsü	34
Şekil 3.4.	Hidrojellere ait zamana karşı kütle kaybı grafiği	36
Şekil 3.5.	Magnetit içermeyen (NP0) hidrojin 10000 büyütmedeki SEM Görüntüsü	37
Şekil 3.6.	%0,5 Magnetit İçeren (NP1) Hidrojin 1000 VE 50000 büyütmedeki SEM görüntüsü	38
Şekil 3.7.	%2 Magnetit İçeren Hidrojin (NP3) 50000 ve 100000 büyütmedeki SEM görüntüsü	39
Şekil 3.8.	Magnetit nanopartikülleri içeren hidrojellerin VSM grafiği	41
Şekil 3.9.	Tamoksifenin kalibrasyon grafiği	43
Şekil 3.10.	Rifampisinin kalibrasyon grafiği	43
Şekil 3.11.	Klaritromisinin kalibrasyon grafiği	44

Şekil 3.12.	Tamoksifenin % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği	44
Şekil 3.13.	Rifampisinin % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği	45
Şekil 3.14.	Klaritromisinin % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği	45
Şekil 3.15.	Tamoksifenin Manyetik Alan İçindeki% Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği	47
Şekil 3.16.	Rifampisinin Manyetik Alan İçindeki% Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği	47
Şekil 3.17.	Klaritromisinin Manyetik Alan İçindeki% Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Farklı Oranlarda Magnetit İçeren Hidrojellerin Formülasyonu	27
Tablo 3.1.	Hidrojellerin % Jel Oranı ve % Denge Şişme Değerleri	34
Tablo 3.2.	Tamoksifenin Hidrojellere Yüklenme Değerleri (mg ilaç/ g kuru jel) ve Bağlanma Yüzdeleri	41
Tablo 3.3.	Tamoksifenin Hidrojellere Yüklenme Değerleri (mg ilaç/ g kuru jel) ve Bağlanma Yüzdeleri	41
Tablo 3.4.	Klaritromisin Hidrojellere Yüklenme Değerleri (mg ilaç/ g kuru jel) ve Bağlanma Yüzdeleri	41
Tablo 3.5.	Hidrojellere Yüklenmiş Olan Toplam Tamoksifen Miktarı ve Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar	45
Tablo 3.6.	Hidrojellere Yüklenmiş Olan Toplam Rifampisin Miktarı ve Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar	45
Tablo 3.7.	Hidrojellere Yüklenmiş Olan Toplam Klaritromisin Miktarı ve Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar	45
Tablo 3.8.	Hidrojellere Yüklenmiş Olan Toplam Tamoksifen Miktarı ve Manyetik Alan İçindeki Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar	47
Tablo 3.9.	Hidrojellere Yüklenmiş Olan Toplam Rifampisin Miktarı ve Manyetik Alan İçindeki Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar	48
Tablo 3.10.	Hidrojellere Yüklenmiş Olan Toplam Klaritromisin Miktarı ve Manyetik Alan İçindeki Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar	48

1.GİRİŞ

1.1.Giriş

Son yıllarda ilaç salınımı uygulamaları için biyomateryal üretimi ve bunların geliştirilmesi büyük ilgi görmektedir. İlaç salınımında kontrolün sağlanması, geleneksel oral ya da enjeksiyon formülasyonlarının kullanılmadığı durumlarda çok önemli bir faktör olabilir. Dozajdan düzgün ilaç salınımı tedavi edici etkiyi artırmak açısından büyük önem taşır. Hedef bölgeye belirli bir zaman zarfında gereksinim duyulan miktarda ilacın götürülebilmesi için taşıyıcı materyaller geliştirilmektedir[1].

Çevreden gelen uyarılara cevap olarak şişme-büzülme davranışı gösteren hidrojellere “akıllı hidrojeller” denir[2]. Bu tip hidrojellerin pH, iyonik kuvvet, sıcaklık, ışık, enzim ve manyetik alan değişimlerine tepki verdiği bilinir[3-7].

Manyetik (Fe_3O_4) nanopartikül gömülmüş hidrojeller biyoyumluluğu, hızlı cevap vermesi ve uygulanan dış manyetik alana duyarlılığı nedeniyle ilgi çekmektedir[8]. Manyetik hidrojeller tıpta, eczacılıkta, biyoloji ve su arıtma gibi alanlarda kullanılır[5-7]. Manyetik demir oksitlerin polimer matrisler içinde kullanımı 1970’lerde başladı. Çalışmaların çoğunluğu enzim immobilizasyonu, tedavi edici ajanların spesifik salınımı ve spesifik hücre bağlama ajanlarının izolasyonu konularında olmuştur.

Manyetik alan duyarlılığına sahip hidrojellerin kontrollü ilaç salınımı uygulamalarında, tedavi edici içeriğin uzun bir periyotta salınımı amaçlanır. Bu sistemler geleneksel salınım sistemlerinin toksik yan etkilerini minimize ederek sağlıklı hücreler ve dokular için tedavi edici özelliğin artmasını sağlarlar. Manyetik hedefli sistemlerde, ilaç, manyetik taşıyıcılar ve biyoyumlu/biyoparçalanabilir polimer ile birleştirilir. Bu şekilde ilaç manyetik nanopartiküller ile vücudun istenen yerine taşınır[9].

Manyetik nanopartiküllerin hidrojel yapısına eklenmesiyle oluşan malzeme eşsiz özelliklere sahip olur[10,11]. Özellikle manyetik alana duyarlı hidrojel nanokompozitlerin uzaktan etkinleştirmeye yanıt verme gibi özellikleri barındırdığı bilinmektedir[10-12].

1.2.Tezin Amacı

Bu tez çalışmasının amacı; yeni manyetik biyoparçalanabilen hidrojeller sentezleyerek hem uzaktan kontrol edilebilen salınım sistemi hem de genel kullanıma yönelik bir manyetik biyomalzeme geliştirmektir. Bu amaçla manyetik nanopartiküller sentezlendi ve yüzeyleri modifiye edilerek thiol-ene reaksiyonları ile biyoparçalanabilir nanokompozit hidrojeller hazırlandı. Farklı oranlarda manyetik nanopartikül içeren hidrojellerin sentezi yapıldı. Manyetik özellikleri, parçalanma kinetiği takip edildi. İlaç yüklemesi ve salınım kinetiği incelendi.

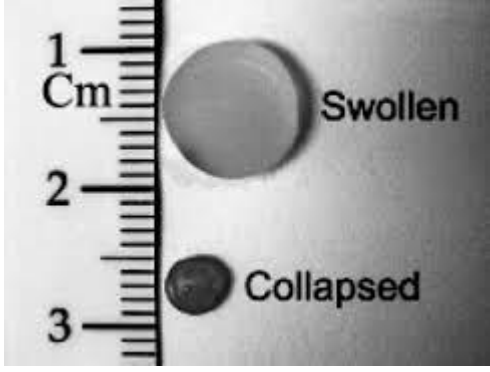
1.3.HİDROJELLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

1.3.1.Hidrojel Tanımı

Hidrojeller, kendi kuru ağırlıklarının % 10-20 katı kadar suyu bünyelerinde tutabilen, hidrofilik polimer ağ yapılarıdır. Kimyasal olarak kararlı olan jeller olduğu gibi biyobozunabilen ve elimine olabilen jeller bulunmaktadır. İyonik, hidrojen bağı ya da hidrofobik kuvvetler gibi ikincil kuvvetlerle meydana gelen jeller tersinir ya da fiziksel jellerdir. Kovalent-çapraz bağı ağ yapıda olan hidrojellere kalıcı ya da kimyasal jeller denir. Kimyasal hidrojeller, suda çözünebilen mono ve multi fonksiyonel monomerlerin çapraz bağlanarak polimerleştirilmesiyle elde edilir. Fiziksel hidrojeller gibi, kimyasal hidrojeller de homojen değildirler. Genellikle, kümeler olarak adlandırılan yüksek çapraz bağ yoğunluğu ve düşük şişme gösteren bölgeler içerirler. Bazı durumlarda, solid konsantrasyonuna, sıcaklığa ve çözücü kompozisyonuna bağlı olarak, jel formülasyonu boyunca faz ayrılmaları oluşabilir ve su dolu boşluklar ya da makroporlar oluşabilir[13].

1.3.2.Hidrojellerin Şişme Davranışı

Hidrojellerin karakteristik özelliği, su varlığında şişerken suyun noksanlığında büzülmesidir. Polimer zincirinin hidrofillik özelliği ve çapraz bağ yoğunluğu, hidrojin şişmesinde kontrolü sağlayan en önemli iki faktördür. İstenilen özellikte hidrojel hazırlayabilmek için, ağ yapının iskeletine çevresel uyarılara duyarlı komonomer ya da asılı gruplar ilave edilebilir. Bu gibi hidrojeller şişme, büzülme, eğilme ve hatta parçalanma yeteneğine sahiptirler. Bu çevresel uyarılara duyarlı hidrojellere akıllı hidrojeller denir. Çevre şartlarında meydana gelen ufak değişimlerle dönüşümsel olarak şişebilir ve büzülebilirler. Hidrojellerin, hacimlerindeki ani değişikliğe neden olan çevresel faktörlere pH, sıcaklık, elektrik alan, iyonik kuvvet ve tuz etkisi örnek olarak verilebilir[13].



Şekil 1.1.Hidrojellerin Büzülmüş ve Şişmiş Halleri[14]

Polimer ağı ve çevresindeki sulu fazın arasındaki kimyasal potansiyel farkı şişmeye neden olan faktördür. Çapraz bağlı polimerler esas olarak çapraz bağ yoğunluğuna bağlı olarak bulundukları çözücü içerisinde denge şişmeye ulaşırlar[13]. Bir başka deyişle, polimer ağını içine difüzlendi çözücünün polimer zincirleri ile etkileşimi sırasında ortaya çıkan osmotik basınç şişmeye neden olur [13]. Jelin bir çözücü ortamından diğerine aktarıldığında, ısıtıldığında veya soğutulduğunda, hacmindeki ani değişikliğin sebebi polimer ağ yapısı üzerine uygulanan üç kuvvet ile açıklanabilir: Kauçuk elastisitesi, polimer-polimer etkileşimi ve hidrojen iyonu basıncı. Jel üzerine etkiyen osmotik basınç bu üç bileşenin toplamıdır. Kauçuk elastisitesi, ağ yapısı içindeki polimer zincirlerinin gerilmeye veya sıkışmaya karşı dirençlerinden ortaya çıkar. Şişmiş bir jelde, tüm polimer zincirleri gerilmiş durumdadır ve kauçuk elastisitesi jelin büzülmesi yönündedir.

Tersine büzülmüş jel ise kauçuk elastisitesi etkisiyle genişlemeye çalışır. Bu durumda polimer zinciri üzerine etkiyen yönlendirilmiş kuvvet, tüm jel üzerinde bir basınç oluşturur. Eğer basınç pozitif ise jel şişmeye, basınç negatif ise büzülmeye eğilimlidir. Kauçuk elastisitesinin büyüklüğü sıcaklığa bağlıdır. Jel üzerine etkiyen ikinci kuvvet, polimer-polimer etkileşimi, polimer zincirleri ile çözücünün etkileşimine bağlıdır. Eğer polimer kendisi için kötü bir çözücü içinde ise polimer zincirleri birbirlerini çekerler ve negatif bir basınç oluşturarak jelin büzülmesini sağlarlar. Jel üzerinde oluşan kuvvet sıcaklıktan bağımsızdır ve çözücü konsantrasyonu arttıkça artar. Osmotik basıncı etkileyen son bileşen hidrojen iyonu konsantrasyonudur. Polimer ağ yapısı içine iyonik gruplar eklendiğinde ortamda H^+ iyonu konsantrasyonu artar ve bu iyonlar birbirlerini iterek, jelin şişmesine sebep olurlar. Polimer ağ yapıya bağlı olan zıt

yüklü iyonlar yük merkezlerini nötr hale getirirler ve böylece jelin parçalanmasını önlerler. Hidrojen iyonu basıncı sıcaklığa ve iyon sayısına bağlıdır[15].

Hidrojellerde denge şişme oranı (EWC) (Equilibrium water content) hidrojellerin denge şişme değerine ulaştığı anda kuru ya da sentez sonrası ıslak jel temel alınarak gravimetrik olarak ölçülen şişme deneylerinden hesaplanabilir[16].

$$EWC = [(M_d - M_0) / M_0] \times 100 \quad (1.1)$$

Bu denklemde, M_d hidrojin dengeye ulaştığındaki şişmiş ağırlığı, M_0 hidrojin şişme deneyi öncesi kuru ağırlığıdır.

1.3.3.Jellerin Faz Değişiminde Rol Alan Temel Etkileşimler

Makromoleküllerin yapısını ve belirli fonksiyonlarını belirlemekte önemli rol oynayan dört tane moleküler etkileşim bulunmaktadır. Bunlar; Van der Waals, hidrofobik, hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşimlerdir. Jel, bir makroskopik molekül olabilir. Bu sebeple, jelin büyüklüğü moleküler etkileşimdeki değişikliklere duyarlıdır. Bu yüzden de, jelin dış kaynaklı sıcaklık, pH, çözücü kompozisyonu gibi fonksiyonlara bağlı olan boyutunun ölçülmesiyle polimer zincirinin yerel çevresini incelemek mümkün olmaktadır. Polimer zincirlerinin çapraz bağlanmasıyla elde edilen jeller, moleküler etkileşimlerin incelenmesi için çok uygun sistem olmaktadır[17].

Van der Waals Etkileşimleri:

Kısmi hidroliz edilmiş poliakrilamid jeli su/aseton karışımında faz geçişi gösterir[18]. Polimer-polimer ilgisi Van der Waals etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Aseton, apolar zayıf çözücü, suya katılarak polimerler arasındaki çekici etkileşimin artmasını sağlar ve faz geçişinin gerçekleşmesine sebep olur. Geçiş ayrıca sıcaklığın değiştirilmesiyle de gözlemlenebilir. Bunun için çözücü karışımının geçiş başlangıç sıcaklığına yakın bir sıcaklıkta olması gereklidir. Jel yüksek sıcaklıkta şişer, düşük sıcaklıkta büzülür.

Hidrofobik Etkileşimler:

Saf suda hacim faz geçişi gösteren jelle çalışabilmek için, daha hidrofobik yan gruplara sahip N-isopropilakrilamid kullanılmıştır. Artan sıcaklıkta, yaklaşık olarak 33.2°C'de

jelin çökerek geçiş yaptığını gözlemlenmiştir[19]. Jellerin düşük sıcaklıkta şişme yüksek sıcaklıkta büzülme eğilimi göstermesi ilginçtir. Sıcaklığa bağlı bu değişikliğin nedeni polimer ağı ve su arasındaki hidrofobik etkileşimlerdir. Yüksek sıcaklıkta polimer ağı büzülerek daha düzenli hale gelir.

Hidrojen Bağı:

Hidrojen bağı etkisiyle hacim faz geçişini, birbirinden bağımsız iki ağın birbirine karışmasıyla oluşan iç içe girmiş polimerik ağlar (IPN) üzerinden açıklayabiliriz. Bir bileşeni poli(akrilik asit) bir diğer bileşeni poli(akrilamid) olan ağları örnek verebiliriz[20].

Okano ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, düşük sıcaklıkta su içinde büzülen ve sıcaklık arttıkça hacmi artan jeli bulunmuş ve dizayn edip geliştirilmiştir. 300°C’de keskin ama devam eden hacim değişikliği görülmektedir. Bu araştırmacılar ana etkileşimin hidrojen bağı olduğunu söylemişlerdir ve iki polimer arasındaki mevcut doğal kooperatif etkileşimlerin olduğunu vurgulamışlardır[21].

Elektrostatik Etkileşim:

Elektrostatik etkileşim uzun-mesafeli etkileşimlerdir. Elektrostatik etkileşim, ortamın dielektrik sabiti ile doğru orantılıdır. Sentetik polimerlerde, kopolimerizasyon veya kısmi iyonizasyon ile polimer zincirine giren pozitif ya da negatif yükler güçlü bir itici etkiye sebep olur. Polimer zincirinde karışık konumda bulunan yüklerin serbest hareket etmesine imkan olmadığından elektro nötrallığı korumak için karşıt yükler polimer zincirine yakın yerleştirilmelidirler. Bunun sonucunda osmotik basıncın artması nedeniyle jelin içi ve dışında Donan potansiyeli oluşur[17].

1.3.4.Hidrojellerin Kullanım Alanları

Hidrojellerin bazı kullanım alanları aşağıda verilmiştir.

- Süperabsorban malzemeler
- Kontrollü ilaç salınım sistemleri
- Kontakt lensler
- Doku bariyeri (operasyon sonrası dokuların birbirine yapışmasını engelleyebilmek amacı ile kullanılır)

- Yapay kan damarları
- Yumuşak doku süstitüsüyonu

Hidrojellerin; başarılı birer biyomateriyal olmaları, canlı dokuya benziyor olmalarına ve içerdikleri yüksek su oranının, kendilerini çevreleyen dokuya zarar verme yüzdesini azaltmasına bağlıdır. Hidrojellerin diğer avantajları ise, toksik ve alerjik olmayışlarıdır. Jel ağının; yüksek su içerikli, küçük molekülleri geçirgen ve çapraz bağlı yapısı reaksiyona girmeden kalan monomerlerin ve başlatıcıların kullanım öncesi ekstrakte edilmesiyle dışarıya çıkarılmasını sağlar. Yüksek çözücü geçirgenliği sayesinde hidrojel, kontrollü ilaç salınımı alanında ideal materyallerdir.

1.4.SENTETİK BİYOPOLİMERLERİN SINIFLANDIRILMASI

1.4.1.Biyoparçalanmayan Polimerler

Biyoparçalanmayan polimerler biyolojik ortamlarda (enzimatik veya hidrolitik yollarla) parçalanmazlar. Bu polimerler hidrofil veya hidrofob yapıda olurlar. Hidrofil polimerler hidrojel olarak adlandırılırlar. Bu tip çapraz bağlı polimerler suda çözünmez ancak şişerler. Hidrofob polimerler suda çözünmez ve suda şişmezler. En çok kullanılan hidrojel arasında; Polivinilalkol (PVA), Polietilenoksit (PEG veya PEO), Poli N-vinil-2-pirolidon (PNVP) sayılabilir[22].

Hidrojellerin ilk uygulaması, kontak lensler olarak kullanılma nedeni; mekanik kararlılıklarının iyi oluşu, yüksek oksijen geçirgenliği ve uygun kırınım indisine sahip oluşlarıdır.

PEG hidrojel son yıllarda kontrollü salınım sistemlerinde çok önem kazanmıştır. Bu hidrojel plazmadan protein adsorbe etmedikleri için plazmada uzun süre kalabilirler. PEG suda çözünebilir, toksik olmayan hidrofilik bir polimerdir. PEG iyi bir protein ve peptid taşıyıcısıdır ve onları proteolitik enzimlerden korur. PEG başka bir moleküle kovalent bağlanınca kendi özelliklerini koruyarak yeni oluşturulan moleküle aktarır.

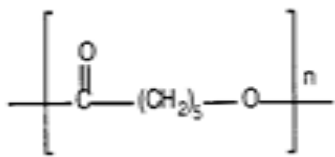
Hidrojellerin ileri uygulamalarından biri de yapay kasların geliştirilmesidir. Elektrokimyasal uyarıları mekanik işe çeviren akıllı hidrojel, insan kas dokusu işlevi görebilir. Fizikokimyasal uyarılara karşı büzülme ve genişleme kabiliyeti olan polimerik jel, ileri robotikleri geliştirilmesinde önemlidir.

1.4.2.Biyoparçalanabilen Polimerler

Biyoparçalanabilen polimerler suda çözünmezler fakat biyolojik sıvılarla temas edince kimyasal ve fiziksel değişime uğrayarak parçalanırlar. Hidroliz veya enzimatik yollarla monomerlerine kadar parçalanabilen polimerlerdir. Biyolojik parçalanmada iki aşama vardır. Birinci aşama, moleküler bağların rastgele kopmasıdır ve bunun sonucunda değişen molekül ağırlığı, polimerin mekanik özelliklerine ve morfolojisinde değişimlere neden olur ama ağırlık kaybı olmaz. İkinci aşamada ise zincir kaybının yanı sıra ölçülebilir ağırlık kaybı gözlenir. Bu aşamada molekül ağırlığı iyice azalır ve yapıdan koparak çözünen en küçük birim oligomerler oluşur.

Polimerin parçalanmasının hidrolitik, enzimatik veya her ikisiyle mi olacağı birçok faktöre bağlıdır, özellikle parçalanma ortamı önemlidir. Ayrıca parçalanma bu mekanizmalardan biri ile başlayıp diğerine dönüşebilir. Bu parçalanma sonucu oluşan ürünler vücut tarafından tekrar parçalanır veya normal biyolojik yoldan elimine edilir. Hidrolizle parçalanmış polimerler: polilaktik asit, poliglikolik asit, polikaprolakton, polianhidritler, polialkilsiyano-akrilatlar vb. Enzimatik olarak parçalanabilenlere, poliaminoasitlere; poli L-lisin, poli-L-arginin, poliL-aspartik asit örnek olarak verilebilir[23].

1.4.2.1.Poli(ε-kaprolakton) (PCL)



Şekil 1.2.Poli(ε-kaprolakton)'un tekrarlanan birimi

PCL ilaç taşıyıcı polimer olarak ilk in vivo incelenen polimerlerden biridir. Biyolojik olarak geçirgen ve yavaş parçalanmış kısmen kristal yapılı, yüksek molekül ağırlıklı ve oldukça hidrofobik bir polimerdir. PCL' nin bozunması sırasında zincirlerin kopması sonucu molekül ağırlığı azalır ancak kristalliliği artar. Zincir kopması polimerin amorf

bölgesinde olur ve büyük bir hareketlilik kazanan polimer zincirler sonuçta tekrar yönlendirilip şekillenerek yeniden kristallenir ve böylece kristallik oranı artar [24].

PCL' nun diğer laktonlarla, örneğin DL-laktit ile kopolimeri, ilaç salım sisteminde kullanılmaktadır. Bu polimerin parçalanması her iki polimerin parçalanma hızından daha fazladır. PLA' in hızlı parçalanmasından ve PCL' in geçirgenliğinin fazla olmasından yararlanarak istenilen özelliklerdeki kopolimerler hazırlanabilir. Poli(L-Laktik asit) (PLLA)'in kırılabilirliği, PCL gibi camsı geçiş sıcaklığı düşük polimerlerle birlikte kullanıldığında giderilebilir.

1.5.KONTROLLÜ SALINIM

Kontrollü salınım, etkin bir maddenin bir sistem içerisinde istenilen sürede, belirlenmiş bir hızda ve gereken miktarda çıkacak şekilde tasarımının yapıldığı bir yöntemdir. Farklı uygulama yollarından verilen veya hedefli ilaç salınımı yapan taşıyıcı sistemler de kontrollü salınım sistemleri arasında sayılır. Bu sistemlerin en yaygın ve eski uygulamaları, sağlık alanında ilaç taşınmasına yöneliktir ve ilacın taşınması saatlerden yıllara kadar sürebilir.

Etkin maddelerin sistemden salınımı

- Difüzyonla
- Çözücü uyarımı ile (çözücünün sisteme girmesine bağlı olarak gelişen osmotik etki veya şişmeyle)
- Aşınmayla (pH ve hidrolize dayalı kimyasal enzimlere bağlı biyolojik etkiler sonucu polimerin parçalanması ya da ilacın polimerden kimyasal olarak ayrılmasıyla) olabilir.

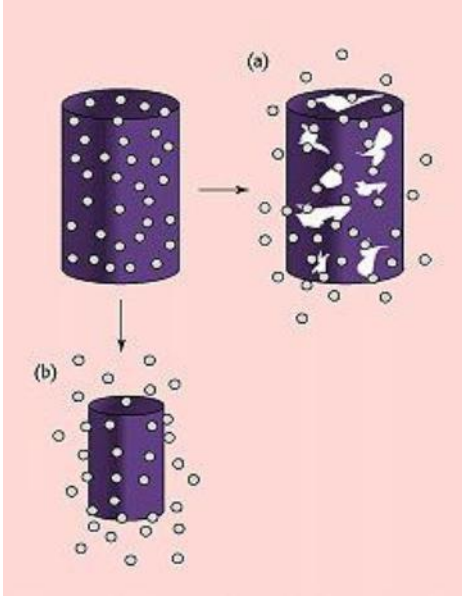
İlaç salınımı uygulamaları için çeşitli sentetik ve doğal polimerler incelenmiştir. Polimer insan vücudu tarafından yok edilemiyorsa, ilacın tüketiminden sonra vücuttan cerrahi yolla uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu risk ve çoklu-cerrahi maliyetlerinden kaçınmak amacıyla biyolojik olarak bozunabilen polimerler kullanılması düşünülmüştür.

Kontrollü ilaç salınımı formülasyonlarında materyalin başarılı olarak kullanılabilmesi için, materyal; kimyasal olarak kararlı olmalı ve kirlilik içermemelidir. Ayrıca,

minimum istenmeyen yaşlanma (yorulma) ve hali hazırda işlevli olmak gibi uygun fiziksel özelliklere sahip olmalıdır.

Kontrollü ilaç salınımında ve kontrollü salınım için yapılan çalışmalarda kullanılan bazı Polimerler Poli(2-hidroksi etil metakrilat), Poli(N-vinilpirolidon), Poli(vinil alkol), Poli(akrilik asid), Poli(etilen glikol) dür.

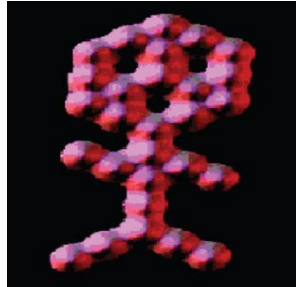
Kontrollü ilaç salınımında kullanıldıkları için ayrıntılı olarak incelenen, üzerinde çalışmalar yapılan bazı materyaller polivinilalkol, polietilenalkol ve polietilenkovinilasetat'tır. İlacın herhangi bir polimer sistemden salınımı, difüzyon kontrollüdür. Ayrıca son yıllarda araştırmalar biyolojik olarak parçalanabilen polimer sistemlerinin geliştirilmesine odaklanmıştır. Bu polimerlerin biyolojik yapı içindeki miktarları giderek azalır. Bu sistemler genellikle hidroliz yoluyla küçük formüllü birimlere parçalanır. İlk çalışmalar doğal polimerlerin kullanılmasına yönelik olmuştur. Ancak son yıllarda araştırmalar biyoparçalanabilir özellikteki polimerlerin sentezine ve kullanılmasına odaklanmıştır. Polianhidridler, poliesterler, polikaprolaktonlar bu polimerlere örnek olarak verilebilir. Bu materyaller üzerinde yapılan ayrıntılı araştırmalar, vücuttaki miktarları hızla azalabilen polimerlerin geliştirilmesini sağlamıştır. Tek polimerik sistem içeren taşıyıcılara ek olarak, araştırmacılar blok yapıda kopolimerler içeren taşıyıcı sistemler geliştirmeye çalışmaktadırlar. Son zamanlarda, mide ve bağırsak içerisine salınım için biyoparçalanabilen hidrojel tipi materyaller incelenmektedir.



Şekil 1.3.(a) Kütle degradasyonuna uğrayan sistemlerden ilaç salınımı, (b) Yüzey degradasyonuna uğrayan sistemlerden ilaç salınımı

1.6.NANOYAPILAR

Yeni teknolojilerin birçok alanda başarıyla uygulanması, bilimle uğraşan insanları gün geçtikçe daha küçük boyutlara inmeye, daha az yer kaplayan, daha az enerji harcayarak daha hızlı çalışabilen aygıtlar ve sistemler geliştirmeye mecburi kılan bir durum haline gelmiştir. Dolayısıyla atomları tek tek dizerek şekillendirme fikri nanoteknolojiyi tetiklemiştir[25].



Şekil 1.4.Bir yüzey üzerine atomların teker teker dizilerek Atom Adam'ın yapılması

Nanoteknoloji; maddenin nanometre ölçeğinde yapılar düzeyinde denetlenmesi yoluyla yeni cihaz ve malzemelerin dizayn, sentez, karakterizasyon ve uygulamalarını konu alan bir teknoloji dalıdır. Nanometre ölçek olarak metrenin milyarda birini ifade etmektedir[26].

Genel olarak 100 nm ve daha küçük boyutta malzeme, aygıt geliştirmekle ilgilidir. Yapılan araştırmalar bir malzemenin boyutu küçüldükçe malzemeye ait yeni özelliklerin ortaya çıktığını göstermektedir. Malzemeyi oluşturan atom sayıları 100'ler düzeyine inince, atomsal yapının geometrisi, hatta atom sayısının kendisi bile fiziksel özelliklerin belirlenmesinde etken rol oynamaktadır. Nano ölçeklerdeki bir yapıya yeni eklenen her atomun fiziksel özelliklerde neden olduğu değişiklikler, bu atomun cinsine, nano yapının türüne ve geometrisine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Nano ölçeklerde atomlar arası bağ yapısı da değişikliğe uğrayabilmekte; mekanik olarak malzeme güçlenirken ya da zayıflarken, elektronik olarak iletkenlik özelliği tümüyle değişebilmektedir[27].

Nano boyut duyarlılığındaki materyalleri düzenleme ve bu materyaller ile çalışma yeteneği, hem temel biyoloji (nano ölçek manipülasyonları gerektiren biyolojik hipotezlerin test edilmesi) hem de yeni biyolojik teknolojilerin geliştirilmesi (ilaç salınım sistemleri, problemlerin veya nano cihazların görüntülenmesi) konusunda birçok fırsata neden olmaktadır[28].

Nanoteknoloji yaşayan sistemlere moleküler seviyelerde müdahale etme imkanı yaratabilir. Yaşayan organizmalar ile etkileşime geçebilecek boyutlarda araçlar üretilmesi ile birçok yeni teşhis ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi olasıdır. Sadece hastalığın bulunduğu veya yayıldığı bölgelere saldırarak ilaç veren makineler, insan vücudu içinde hareket edilmesine imkan sağlayan teşhis araçları, nanoteknolojinin tıp ve sağlık sektörü üzerindeki potansiyel uygulamaları olarak gösterilebilir. Nanoyapılar, biyolojik sistemlerle etkileşime giren multifonksiyonel materyallerdir ve küçük boyutları sebebiyle eşsiz özellikler gösterirler.

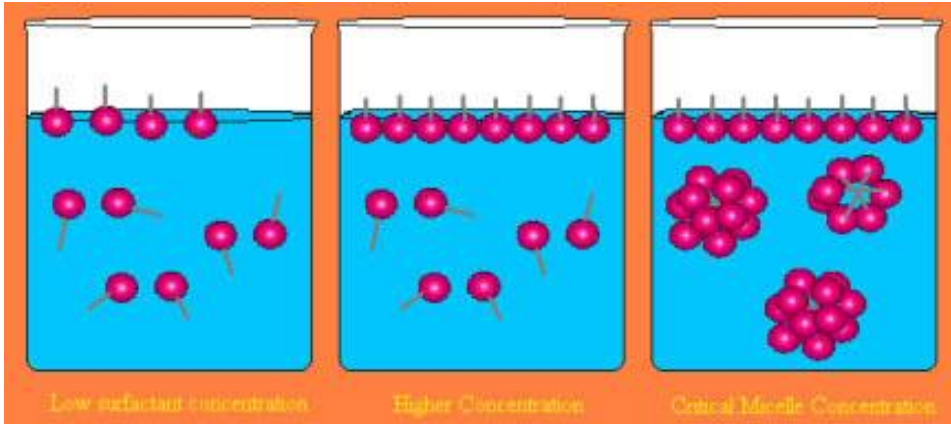
Elektronik, kimya veya makine endüstrisindeki süper iletkenler, katalizör, ilaç taşıyıcı, sensör, manyetik malzemeler, pigment, yapısal ve elektronik malzeme uygulamalarındaki kullanımıyla birlikte nanopartiküllere duyulan ilgi artmaktadır[28].

1.6.1.Nanoyapıları Elde Etme Yöntemleri

Nano ölçekli materyaller ve cihazlar, “bottom-up” veya “top-down” üretim yaklaşımları kullanılarak üretilirler.

1.6.1.1.Bottom-up Yöntemi

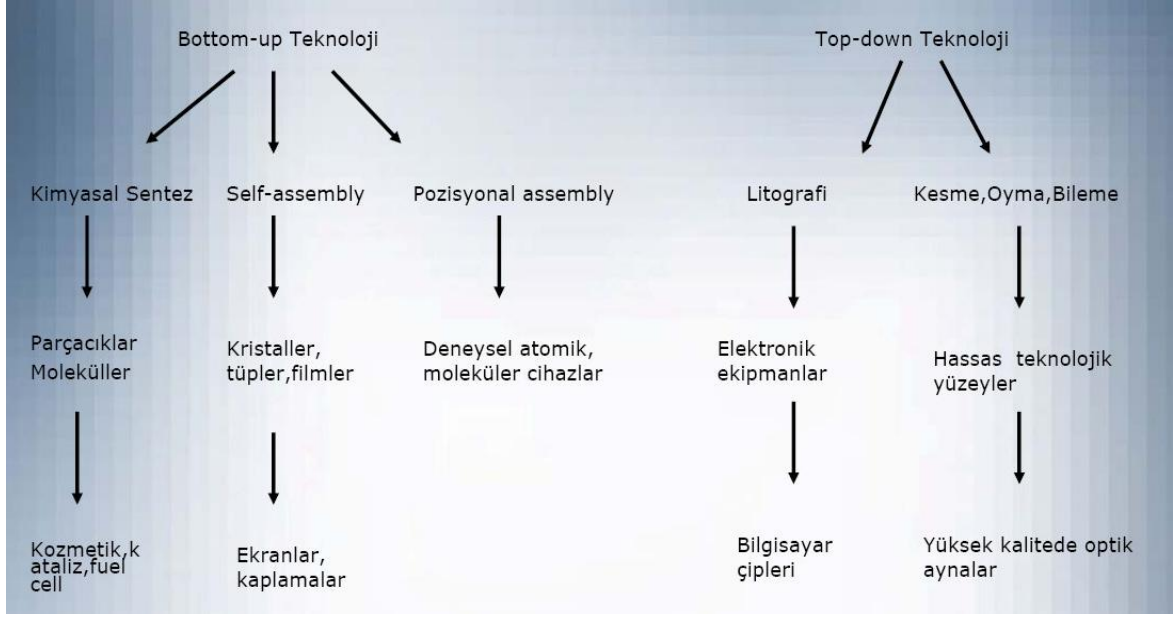
Bottom-up yöntemi, atom ve moleküllerin daha büyük ve karmaşık yapılar ortaya çıkarmak üzere organize edilmesidir. Bottom-up yöntemlerinde; nano materyaller veya yapılar, atomlardan veya moleküllerden kendiliğinden düzenlenme gibi termodinamik yollarla düzenlenerek kontrollü bir şekilde üretilirler.



Şekil 1.5.Misel oluşumunun self-assembly mekanizması

1.6.1.2.Top-down Yöntemi

Top-down metodu, büyük ve karmaşık yapıları daha küçük ve temel bileşenlerine parçalayarak nanoyapılar elde etme sürecidir. Mikro teknolojilerdeki ilerlemeler, nano boyutlu yapıların ve cihazların üretiminde kullanılabilirler. Bu yöntemler toplu olarak top-down nano üretim teknolojileri olarak tanımlanır ve fotolitografi gibi teknikleri içinde barındırır.



Şekil 1.6.Bottom-up ve Top-down üretim yöntemleri

1.6.2.MANYETİK NANOPARTİKÜLLER

Dış manyetik alandaki değişikliklere karşı duyarlı olan hibrit nanomalzemelerin hazırlanması nanoteknoloji bilim dalının özel bir parçasıdır. Bu malzemelere duyulan ilgi, çevreyi koruma (atık suların saflaştırılması, manyetik sensörlerin yapılması) biyoteknoloji, ilaç (mikroorganizmaların dağıtılması, kanın saflaştırılması, bölgeye özel ilaç salınımı, manyetik rezonans görüntülemesi, tümörlerin tedavisi), askeri koruyucu kıyafetler gibi geniş yelpazeli uygulama alanlarına sahip olması nedeniyle ilgi çekmektedir[29].

Manyetik nanopartikül içeren yeni hidrojelilerin mükemmel biyouyumlulukları, hedefli hareketleri, hücre altı düzeyde boyuta sahip olmaları, süperparamanyetik olmaları, yüksek doygunlukta manyetizmaları, yüksek manyetik hassaslıkları ve düşük toksisiteleri nedeniyle bu konuda birçok araştırma yapılmasına sebep olmuşlardır[30-33]. Biyomedikal uygulamalar için süperparamanyetik nanopartiküllerin suda çözünebilir olması ve yüzeyinde özel fonksiyonel grupların bulunması, ilaç ile etkin birleşmeleri açısından önemlidir.

Manyetik nanopartiküllerin hazırlanmasının en büyük zorluğu bu parçacıkların dispersiyonunu sağlayabilmektir. Hidrofilik olmalarına ve yüksek yüzey-hacim oranlarına karşılık manyetik nanopartiküller çabucak bir araya gelerek topak oluştururlar. Manyetik nanopartiküllerin yüzeyi modifiye edilerek veya uygun metal, oksit ya da stabilizörle kaplandığında bu topaklanmaların önüne geçilebilir[34]. Şimdiye kadar topaklanmaları önlemek için birçok farklı stabilizör, elektrostatik yüzey aktif madde ve polimer teklif edilmiştir[35-37].

Yüzeyleri modifiye edilmiş süperparamanyetik nanopartiküller manyetizma yokluğunda damar içinden iletilirler ve dış manyetik alan uygulanarak tümörün olduğu yere taşınır burada salınım yaparlar[38].

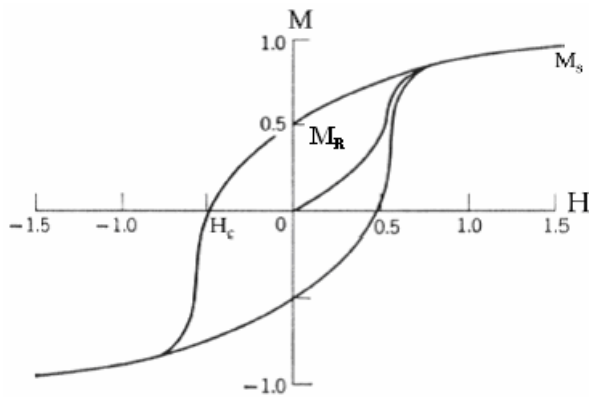
İlaç salınım sistemlerinde manyetik nanopartiküllerin en önemli dezavantajı, makrofaj ve retiküloendotelyal sistem tarafından tümör hücrelerinin olduğu yere ulaşmadan yok edilmeleridir[39].

1.6.3.MANYETİK ÖZELLİKLER

Katıların manyetik davranışları; her bir atomun manyetik momentinin komşu atomların manyetik momentleriyle nasıl etkileştiğine ve bu manyetik momentlerin bir dış manyetik alana nasıl tepki verdiklerine bağlıdır. Paramanyetik ve diamanyetik malzemelerde, her bir atomun manyetik momentinin yönü diğerlerinden bağımsızdır. Böylece, dış manyetik alan olmadığında net manyetik moment sıfırdır. Tüm örnek üzerinde oluşan ortalama manyetik moment dış manyetik alanla aynı yöndedir ve büyüklüğü dış alanın büyüklüğü ile orantılıdır. Diamanyetik malzemeye dış alan uygulandığında ise, dış alan yönüne ters yönde net bir manyetik moment oluşur. Paramanyetik ve diamanyetik malzemelerin tam tersine, ferromanyetik malzemeler zayıf bir dış manyetik alan içinde bile birbirlerine paralel olarak yönelmeye çalışan atomik manyetik dipol momentlere sahiptirler. Bir kere momentler paralel hale getirildikten sonra, dış alan kaldırılrsa bile ferromanyetik malzeme mıknatıslanmış olarak kalacaktır. Bu sürekli yönelim, komşu olan manyetik momentler arasındaki kuvvetli etkileşimden kaynaklanmaktadır. Bu etkileşim neticesinde ferromanyetik malzeme içinde manyetik momentleri aynı yönde olan atomlardan oluşan bölgeler meydana gelir ve bu bölgeler manyetik domen olarak adlandırılırlar. Eğer dış alan

yeterince güçlüyse, malzeme içerisindeki bütün manyetik dipoller alan yönünde yönelir ve malzeme manyetik doyuma ulaşır. Bu durumda dış manyetik alan kaldırılrsa bile, dış alan yönünde net bir manyetik moment (kalıcı mıknatıslanma) kalır. Manyetizasyon özelliği manyetometre kullanılarak manyetik histerizis çevrimi ölçülerek incelenebilir. Bir malzemede, domenlerin yapıları ve davranışları, ferromanyetik malzemenin mıknatıslanma eğrisini belirler. Bu eğriye Şekilde görüldüğü gibi "histerisiz eğrisi " (histerisiz çevrimi) denir. Mıknatıslığını tamamen kaybetmiş bir malzeme değişken bir dış manyetik alana maruz bırakıldığında, bu dış alan ile akı yoğunluğu ölçülerek histerisiz eğrisi elde edilir. Uygulanan manyetik alan, malzemenin her iki yöndeki manyetik doyum değerine kadar arttırılıp azaltıldığı zaman, uygulanan alana bağlı olarak örneğe ait mıknatıslanma değerleri elde edilir. Histerisiz eğrisinin düşey eksen M , malzemedeki akı yoğunluğu, H ise uygulanan manyetik alan şiddetini ifade etmektedir. Eksenlerin kesim noktası 0, mıknatıslanmanın olmadığı ve hiçbir kuvvetin uygulanmadığı anı temsil eder.

Hiç mıknatıslanmamış veya mıknatıslanması yok edilmiş bir manyetik malzemeye H manyetik alanı uygulanırsa, mıknatıslanma (veya manyetik moment) sıfırdan doyum noktasına kadar (M_s) artar (Şekil 1.7). Manyetik alan azalırken mıknatıslanma ilk yoldan farklı bir yol izleyerek yavaşça azalır. Dış manyetik alan sıfır olduğunda ise, malzeme hala bir mıknatıslanma değerine sahiptir ve bu kalıcı mıknatıslanma (M_R) olarak bilinir[40].



Şekil 1.7.Histerisiz Eğrisi

Mıknatıslanmayı sıfır değerine kadar azaltmak için ters yönde manyetik alan (zorlayıcı alan $\sim H_c$) uygulanır. Eğer manyetik alanı ters yönde daha da artırırsak, mıknatıslanma manyetik alana paralel yönde tekrar doyuma ulaşır. Manyetik alan tekrar sıfır değerine doğru azaltıldığında, örnek bir önceki sıfır manyetik alandaki mıknatıslanmaya ters fakat aynı büyüklükte bir mıknatıslanmaya sahip olur. Örneği ilk yöndeki doyum mıknatıslanmasına ulaştırmak için manyetik alan artırılır ve böylece simetrik histerisiz eğrisi tamamlanmış olur[40].

Sonuç olarak; histerisiz eğrisinin daralması malzemenin kolay mıknatıslanabileceğini ve düşük artık mıknatısa sahip olacağını, genişlemesi ise malzemenin zor mıknatıslanabileceğini ve daha kuvvetli bir artık mıknatıslığa sahip olacağını göstermektedir[41].

1.7.İLGİLİ LİTERATÜR İŞİĞİ ALTINDA PROJENİN YERİ

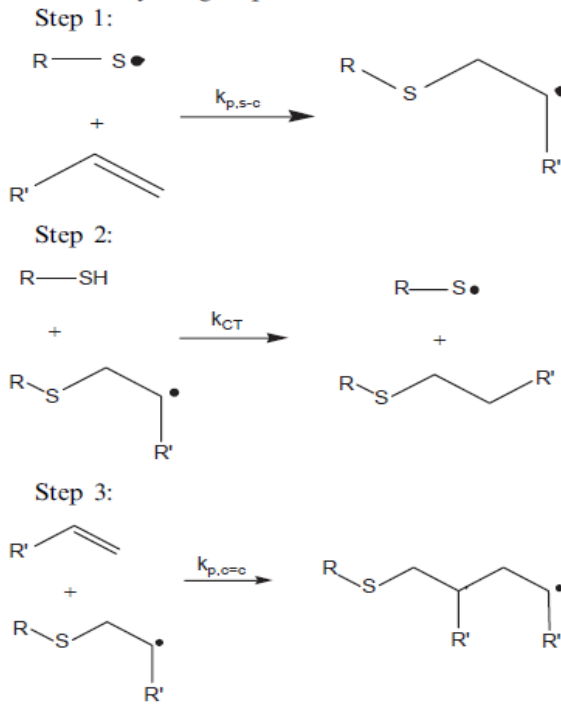
Nanoteknolojik gelişmeler arasında dikkat çeken ilerlemelerden biri, nanoteknolojinin ilaç salınımındaki uygulamalarıdır. Nanoyapılı ilaç salınım sistemleri, yeni ilaç bileşimlerinin etkili ve hedefli salınımını kolaylaştıracak umut veren adaylardır. Nanoyapılar aracılığı ile ilaç salınımının avantajları, ilaç moleküllerinin direkt olarak hücre içine salınabilmesi ve sağlıklı dokular içerisindeki tümörlerin hedeflenebilme kapasitesidir.

Nano yapılar aracılığı ile ilaç salınımı; ilaç biyoyumluluğunu artırır, ilaç moleküllerinin zamanlanmış salınımını geliştirir ve ilaç hedeflemede kesinlik sağlar. Aynı zamanda hedeflenmiş nano boyutlu ilaç taşıyıcıları kullanımının diğer bir avantajı, ilaç toksisitesinin azaltılmış olmasıdır.

İlaç salınımında çapraz bağlı ve zamanla parçalanabilen biyomalzemelerin geliştirilmesi de çok ilgi çekmektedir. Kullanılan başlıca polimerleşme mekanizmaları arasına son yıllarda tiol-en reaksiyonları da katılmıştır[42].

Amber E. Rydholm ve grubu tarafından yapılan çalışmada yeni bir biyomateriyal sınıfını oluşturan biyoparçalanabilir tiol-akrilat ağ yapıları incelenmiştir[42]. Zincir büyüme ve basamaklı polimerizasyon mekanizmaları birlikte

kullanılarak Poli(etilen glikol)-b-poli(laktik asit)-diakrilat sentezlenmiştir. Reaksiyon mekanizması Şekil 1.8’ de verilmiştir.



Şekil 1.8.Tiol-en reaksiyonu mekanizması

Yapılan çalışmalarda tiol-akrilat sistemlerinin UV altında hızlı polimerleşmesi, fotobaşlatıcılı ortamda ya da fotobaşlatıcı olmadan çalışmaya imkan sağlaması ve reaksiyonu başlatmak için kullanılan ışığın boyutsal ve termal kontrol sağlaması gibi avantajlarının olduğu gözlemlenmiştir[42].

N. Shamim ve grubu tarafından yapılan çalışmada PNIPAM VE MAA-PNIPAM ile kaplanmış nanomanyetik küreler sentezlenerek BSA’nın adsorpsiyonu ve desorpsiyonu incelenlenmiştir. Magnetik nanopartiküle adsorpsiyon temelde LCST üzerinden hidrofobik etkileşim ve hidrojen bağları ile sağlanmıştır. Bu partiküllerin sıcaklık kontrolü ile proteinlerin izolasyonu ve saflaştırılması için kullanılabileceği görülmüştür[43].

Keunsuk Kim, ve grubu tarafından yapılan çalışmada pH'a duyarlı faz geçiş davranışı sergileyen PEO-bazlı ampifilik blok kopolimerler RAFT polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Blok kopolimerler stabilizör olarak kullanılarak süperparamanyetik demir oksit nanopartikülleri sulu ortamda ve düşük pH (3.0)'da hazırlanmıştır. Elde edilen demir oksit nanopartikülleri MR görüntülerinde iyi etkinlik göstermiştir[44].

Ramazan Asmatulu ve grubu tarafından, hedeflenmiş biyoparçalanabilir manyetik nanokompozit partikülleri üzerinde çalışılmıştır. İlk olarak biyoparçalanabilir/biyouyumlu polimerler ve nanoboyutlu magnetitler kullanılarak manyetik parçacıklar sentezlenmiştir. Daha sonra karakterizasyon çalışmaları yapılmış, sıvı akış hızı, magnet uzaklığı, manyetik doygunluk ve katı içeriği değiştirilerek manyetik nanopartiküllerin dış manyetik alandaki lokasyonu takip edilmiştir [45].

2.MATERYAL VE YÖNTEM

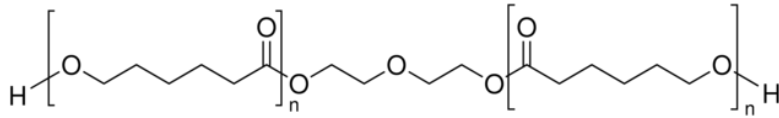
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Poli (ε -kaprolakton)diol :

CAPA™ 2201, mumsu yapıda katı, eritilerek kullanıldı.

Molekül Ağırlığı: 2000 g / mol

Erime sıcaklığı: 40-50°C

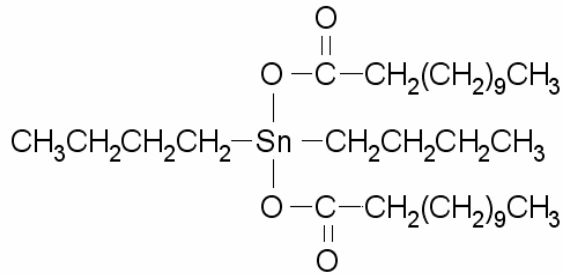


Dibütiltin dilaurat (DBTDL) (T12) :

Henkel firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

Molekül Ağırlığı: 631 g / mol

Yoğunluğu: 1.066 g/mL

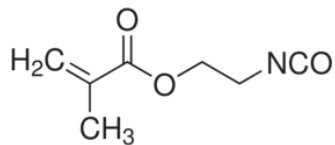


2-İzosiyanatoetil metakrilat (IEM) :

Aldrich firmasından temin edilmiştir. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

Molekül Ağırlığı: 155.15 g / mol

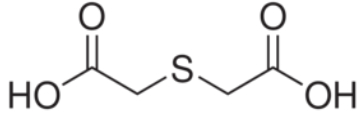
Yoğunluğu: 1.098 g/mL



Tiodiglikolik asit (TDGA):

Aldrich firmasından temin edilmiştir. Herhangi bir işlem yapılmadankullanılmıştır.

Molekül Ağırlığı: 150.15 g /mol

**Demir (III) klorür hekza hidrat (FeCl₃.6H₂O):**

Molekül Ağırlığı: 270.30 g /mol

Demir (II) klorür tetrahidrat (FeCl₂.4H₂O):

Molekül Ağırlığı: 198.81 g /mol

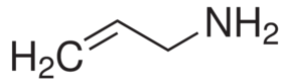
Amonyum Hioksit (NH₄OH):

Molekül Ağırlığı: 35.05 g /mol

Alil amin:

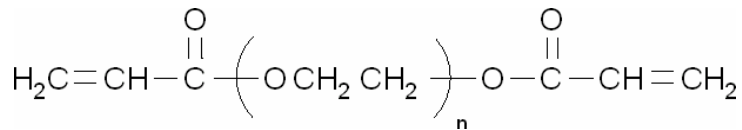
Aldrich firmasından temin edilmiştir. Herhangi bir işlem yapılmadankullanılmıştır.

Molekül Ağırlığı: 57.09g /mol

**Poli (etilen glikol) diakrilat (PEG-DA):**

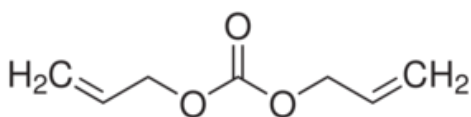
Aldrich firmasından temin edilmiştir. Herhangi bir işlem yapılmadankullanılmıştır.

Molekül Ağırlığı: 258 g /mol

**Diallil karbonat:**

Aldrich firmasından temin edilmiştir. Herhangi bir işlem yapılmadankullanılmıştır.

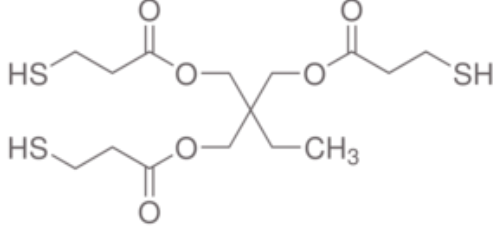
Molekül Ağırlığı: 142.15 g / mol



Trimetilopropan tris(3 markapto propiyonat) :

Aldrich firmasından temin edilmiştir. Herhangi bir işlem yapılmadankullanılmıştır.

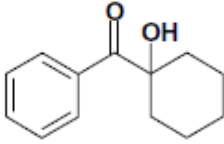
Molekül Ağırlığı: 398.56 g / mol

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

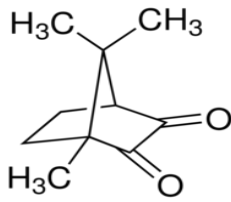
Ciba Speciality Chemicals firmasından temin edilmiştir. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

Molekül ağırlığı:204.3 g/mol

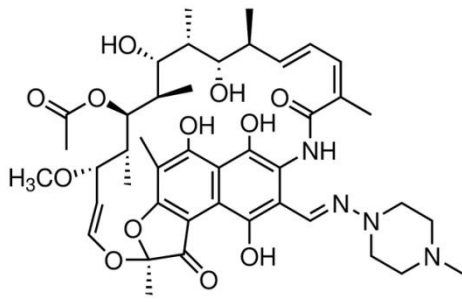
Erime noktası: 45–49 °C

**Kamforokinon:**

Molekül Ağırlığı: 166.22 g / mol

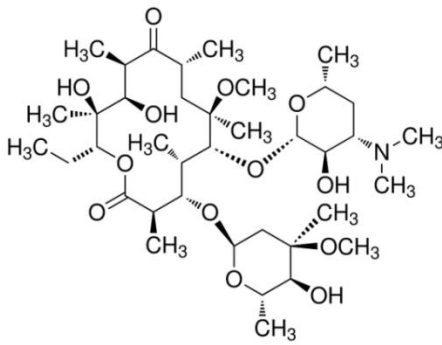
**Rifampisin (RIF):**

Molekül Ağırlığı: 822.94 g / mol



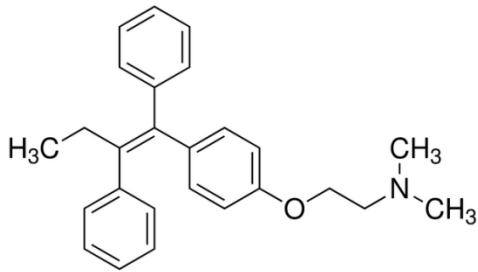
Klaritromisin :

Molekül Ağırlığı: 747.95 g / mol



Tamoksifen :

Molekül Ağırlığı: 371.51 g / mol



2.2. Kullanılan Cihazlar

- 1) UV Lambası, Osram Ultraviole 300 ($\lambda_{\text{max}}=365 \text{ nm}$)
- 2) Teflon Kalıp
- 3) Vakum Etüvü, Nüve EV018
- 4) UV Spektrofotometre Cihazı, , Shimadzu UV–VIS spectrophotometer (UV-2450)
- 5) Spektrofotometre Küvetleri, Helma 3 mL' lik
- 6) FTIR Spektrofotometre , Perkin Elmer Spektrum 100
- 7) Santrifüj, Sigma 3K 30 Laboratory Centrifuge, Soğutmalı Yüksek Devirli santrifüj

- 8) Santrifüj Rotorları: Sigma 12131H (20000 rpm), Sigma 12111H (26000 rpm)
- 9) Hassas Terazî: Sartorius Analitik Terazî $\pm 0,0001$ g Hassasiyetli Dijital
- 10) Destile Su Cihazı: Fistreem Cyckon
- 11) Su Banyoları, a. Clifton Digital Shaker Bath, 0-100 °C
b. Heizbad Termostatlı Su Banyosu, 0-110 °C
- 12) pH Metre: LCS LD 108 Dijital pH Metre
- 13) Isıtıcı ve Manyetik Karıştırıcı,
a. Janker&Kunkel, Labortechnik IKA-Magnetic Strirrer
b. Chiltren Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı, HS31
- 14) Etüv, Genlab Midi/2/Al, 0-100 °C
- 15) Soğuk/Karanlık Oda
- 16) Buzdolapları, a. Aygaz
b. Arçelik
- 17) Otomatik Pipetler, Gilson
- 18) Titreşimli Örnek Manyetometresi (Vibrating Sample Magnetometer, VSM), QUANTUMDESIGN-PPMS 9T

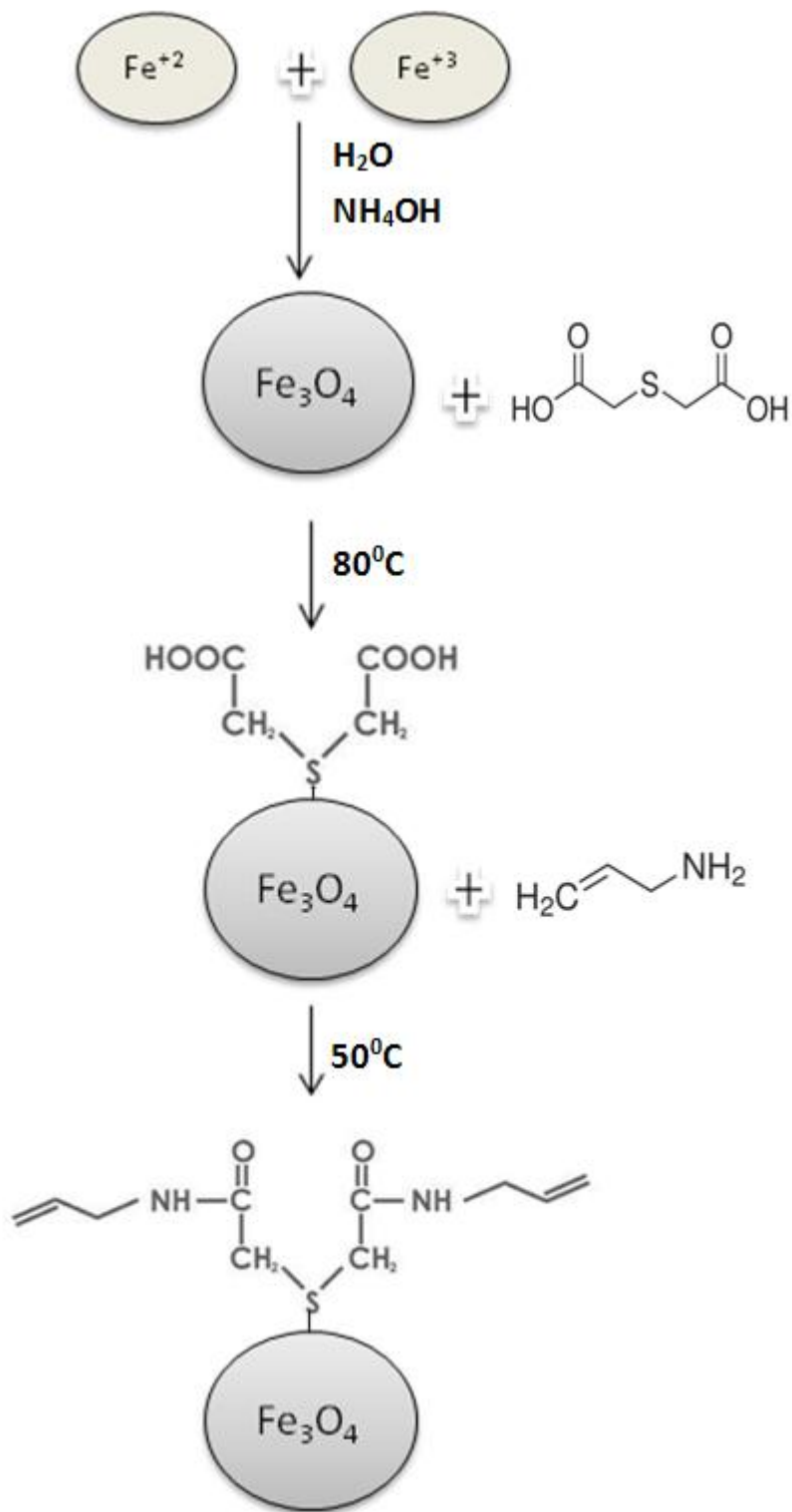
2.3. Deneyisel Yöntemler

2.3.1. Poli (ϵ -kaprolakton)üretan diakrilat Sentezi

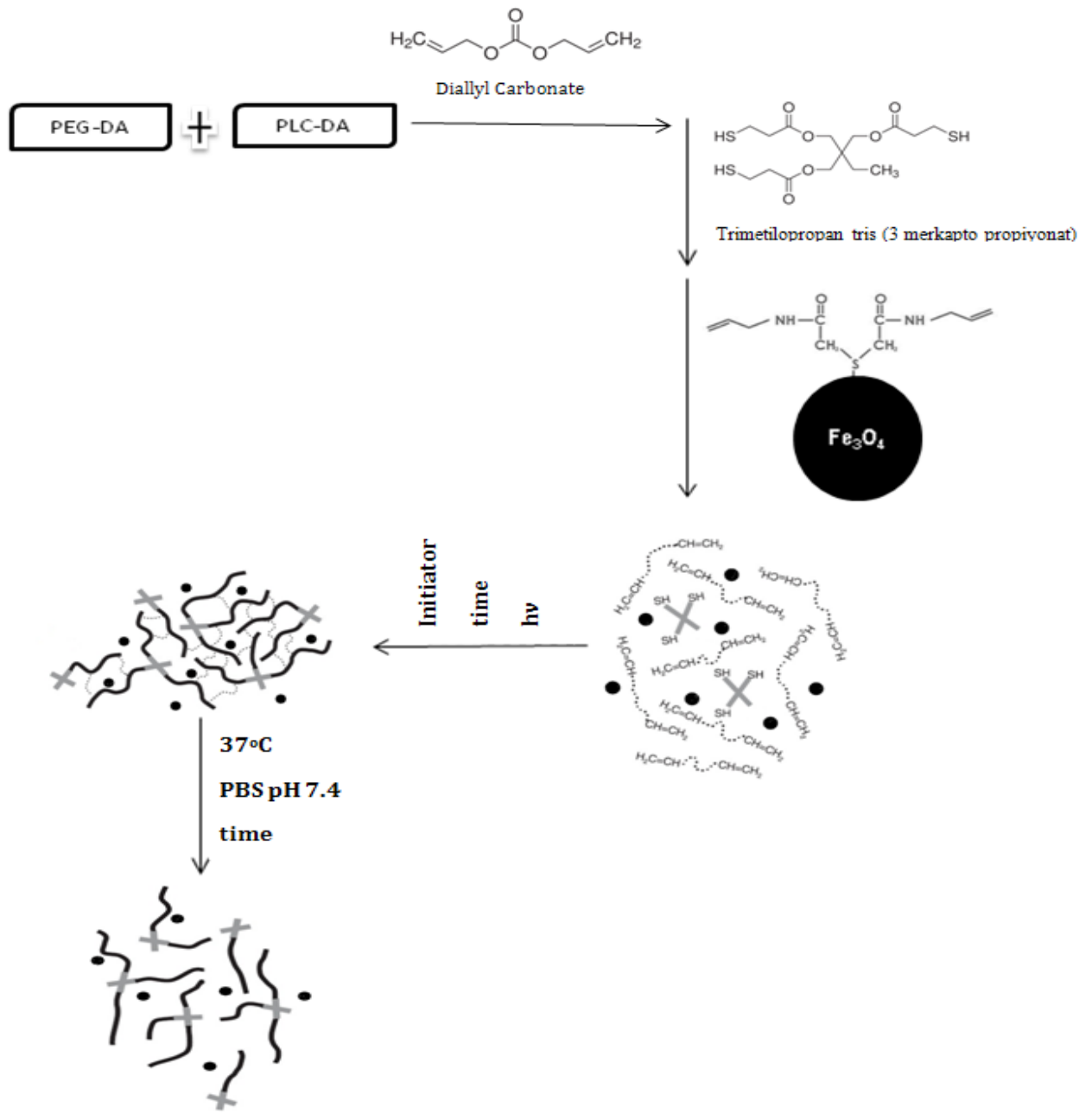
Poli (ϵ -kaprolakton) üretan diakrilat, Poli (ϵ -kaprolakton) diol'den çıkılarak sentezlendi. Azot atmosferi altında; üç boyunlu balon, damlatma borusu, gaz inlet, geri soğutucu ve manyetik karıştırıcıdan oluşan sisteme 20 mL kuru kloroformda çözülen 2 g Poli(ϵ - kaprolakton)diol konuldu. Sistemin sıcaklığı reaksiyon boyunca 40-45°C arasında tutuldu. 2 damla T12 damlatıldı. 0,3196 g IEM yavaş yavaş eklendi. Reaksiyona sabit sıcaklıkta 2,5 saat boyunca devam edildi. Reaksiyon sonunda çözelti 30 °C' de vakum etüvünde tutularak içindeki kloroform uzaklaştırıldı. Elde edilen ürünün başarıyla sentezlendiği FT-IR spektrofotometresinde izosiyanat ($-N=C=O$) gruplarının 2270 cm^{-1} de verdiği gerilme titreşim bandının tamamen kaybolması ile saptandı ve reaksiyon sonucunda yumuşak mumsu yapıda poli (ϵ -kaprolakton)üretan diakrilat elde edildi.

2.3.2. Magnetit Sentezi

Magnetit partikülleri, güçlü bir baz varlığında Fe^{2+} ve Fe^{3+} tuzlarının birlikte çöktürülmesi ile hazırlandı. 2,35 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve 0,86g $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 40 mL destile su içinde çözülerek, azot atmosferi altında; 250 mL'lik üç boyunlu balon, damlatma borusu, gaz inlet, geri soğutucu ve manyetik karıştırıcıdan oluşan sisteme alındı. Sistemin sıcaklığı 80°C ye ayarlandı. 0,1 g TDGA ve 5 mL NH_4OH ($\text{pH} = 9.5$) eklendi. Bazın eklenmesiyle çözelti renginin siyaha döndüğü gözlemlendi. Çözeltini siyah olması magnetit partiküllerinin oluştuğunu gösterir. Magnetit partiküllerinin çekirdek oluşturması ve büyümesi için sistem 30 dakika daha karıştırıldı. Daha sonra 5'er dakika aralıklarla 5 kez 0,2 g TDGA (toplamda 1,1 g TDGA eklenmiş oldu) eklendi. Sistem 80°C sıcaklıkta 30 dakika boyunca karıştırılmaya devam edildi. Bu süre sonunda reaksiyon sıcaklığı 50°C ye düşürülerek 0,1713 g (0,174 mL) alil amin eklendi. 80°C sıcaklığında karıştırılmaya 30 dakika boyunca devam edildi. Reaksiyon bittiğinde sulu faz ve magnetit partiküllerinin bulunduğu organik faz ayrıldı. Ortamdaki tuz kalıntılarının giderilmesi için destile su ile yıkandı.



Şekil 2.1.Magnetit sentez şeması



Şekil 2.2. Magnetit içeren biyoparçalanabilen hidrojel sentez şeması

2.3.3. Magnetit İçeren Biyoparçalanabilen Hidrojellerin Sentezi

Biyoparçalanabilen hidrojeller thiol-ene reaksiyonları ile hazırlandı. 2 g ($7,75 \times 10^{-3}$ mol) PEG diakrilata 1,2 g distile su eklenerek manyetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılarak çözüldü. 2 g (1×10^{-3} mol) poli (ϵ -kaprolakton) ürethan diakrilat, 1 g ($7,034 \times 10^{-3}$ mol) diallil karbonat, 1,58 g ($10,58 \times 10^{-3}$ mol) trimetilopropan tris(3-merkaptopropiyonat) ve 0,038 g yüzeyi modifiye edilmiş Fe_3O_4 çözeltisi sırayla eklenerek karıştırıldı. 0,079 g kamforokinon ve 0,079 g Irgacure fotobaşlatıcıları eklendi. UV lamba altında 3 dakika bekletilerek kürlenme tamamlandı.

Hidrojel formülasyonları Tablo 2.1' de verildi.

Tablo 2.1.Farklı Oranlarda Magnetit İçeren Hidrojellerin Formülasyonu

ÖRNEK	PEG-DA (ağ.%)	PLC-DA (ağ.%)	Diallil karbonat(ağ. %)	Trithiol (ağ.%)	Manyetit(ağ.%)	CQ (ağ.%)	IRG 184 (ağ.%)	H ₂ O (ağ.%)
NP0	25	25	12.5	20	0	1	1	15.5
NP1	25	25	12.5	20	0.5	1	1	15
NP2	25	25	12.5	20	1	1	1	14.5
NP3	25	25	12.5	20	2	1	1	13.5

2.3.4.İlaç Çözeltilerinin Hazırlanması

2.3.4.1.0,01 M pH 7,4 Fosfat Tampon Çözeltisinin Hazırlanması

0,3117 g sodyum dihidrojen fosfat monohidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ve 1,3779 g disodyum hidrojen fosfat dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) bir miktar distile su ile çözüldü ve son hacim 1 L' ye tamamlandı.

2.3.4.2.Rifampisin İlaç Çözeltisinin Hazırlanması

50 mg rifampisin 100 mL 0,01 M pH 7,4 fosfat tamponunda çözüldü.

2.3.4.3. Tamoksifen İlaç Çözeltisinin Hazırlanması

50 mg tamoksifen 5 mL aseton içinde çözüldü.

2.3.4.4. Klaritromisin İlaç Çözeltisinin Hazırlanması

50 mg klaritromisin 5 mL aseton çözelti içinde çözüldü.

2.3.5. Hidrojellerin Karakterizasyonu

2.3.5.1. Ekstraksiyon Yöntemi ile Jel Yüzdesi Tayini

Polimerizasyon aşamasından sonra hidrojellerin jel yüzdelерinin hesaplanması için öncelikle tüm jeller sentez sonrası 30 °C' lik vakum etüvünde kurutuldu. Kuru tartımları alındı. Daha sonra reaksiyona girmemiş monomer, başlatıcı ve diğer safsızlıklardan arındırılmak üzere saf su içinde 2 gün bekletildiler. Bu süre zarfı içinde bulundukları su 24 saat ara ile yenilendi. Süre sonunda jeller bulundukları ortamdan ayrılıp 30 °C' lik vakum etüvünde sabit tartıma gelene dek kurutuldular.

$$\text{Çözünür Oranı (\%)} = (m_{\text{kuru başlangıç}} - m_{\text{kuru son}}) / m_{\text{kuru başlangıç}} \times 100 \quad (2.1)$$

$$\text{Jel (\%)} = 100 - \text{Çözünür Oranı (\%)}$$

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

2.3.5.2. Şişme Ölçümleri

Tüm örnekler kuru haldeyken saf su ile doldurulmuş 25 mL' lik beherlere kondu ve oda sıcaklığında, denge şişmeye ulaşınca kadar 1 hafta bekletildiler. Jellerin denge şişme oranı, şişmiş ve kuru hallerdeki numunelerin tartılmasıyla hesaplandı. Suda şişirilmiş jeller alındı ve süzgeç kâğıdıyla kurutularak tartıldı ardından tekrar aynı su içine atıldı. Bu işlem sabit bir tartım alınana kadar tekrarlandı. Ağırlıkça şişme oranı şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Dengede Ağırlıkça Şişme Yüzdesi \%} = (m_d - m_0) / m_0 \times 100 \quad (2.2)$$

M_d , hidrojin denge şişmeye ulaştığı zamandaki ağırlığı, m_0 ise hidrojin kuru haldeki ağırlığıdır.

2.3.5.3.Bozunma Çalışmaları

Hidrojellerin in vitro degradasyon çalışmaları fosfat tuz tamponunda (PBS, pH=7,4) 37 °C’de gerçekleştirildi. Vakumda kurutulmuş jeller 20 mL PBS içeren kavanozlara yerleştirildi ve 7 hafta süresince degradasyonları takip edildi. 5 günde bir tampon değiştirildi. İnkübasyon sonrası jeller çıkarıldı ve vakumda kurutuldu. Hidrojellerin degradasyon öncesi ve sonrasındaki kuru ağırlık farklarından degradasyon oranı aşağıdaki eşitliklerde verildiği gibi hesaplandı.

W_0 = Hidrojellerin kuru ağırlıkları

W_{dt} = Hidrojellerin degradasyon sonrası kuru ağırlıkları

Ağırlıkça (%) kayıp= $(W_0 - W_{dt} / W_0) \times 100$ (2.3)

2.3.5.4.İlaç Yükleme ve Salınımı

Bu çalışmada, tamoksifen, klaritromisin ve rifampisin model ilaç olarak kullanıldılar. Farklı oranlarda magnetit (Fe₃O₄) içeren hidrojellere yüklendiler.

Kurutulmuş hidrojeller, hazırlanan tamoksifen, klaritromisin ve rifampisin çözeltileri içeren 100 mL’ lik erlenler içinde 25 °C’ de bir gün boyunca bekletildiler.

Tamoksifen, klaritromisin ve rifampisin yüklemeleri (uptake) hesaplamaları için öncelikle kalibrasyon eğrileri hazırlandı. İlaç yükleme sonrasında jel, ilaç çözeltisinden ayrıldı ve geriye kalan ilaç çözeltisinden 3 mL alındı ve Shimadzu 1601 UV-spektrofotometre cihazı ile tamoksifen için 274 nm’ de, klaritromisin için 211 nm’ de ve rifampisin için 475 nm’ de absorbans ölçüldü. Toplam çözelti hacmindeki geriye kalan ilaç miktarları bulunup ilk baştaki ilaç miktarlarından çıkarıldı. Jellere yüklenen ilaç miktarları 1 gram polimer başına bağlanan mg ilaç ve bağlanma %’si olarak hesaplandı.

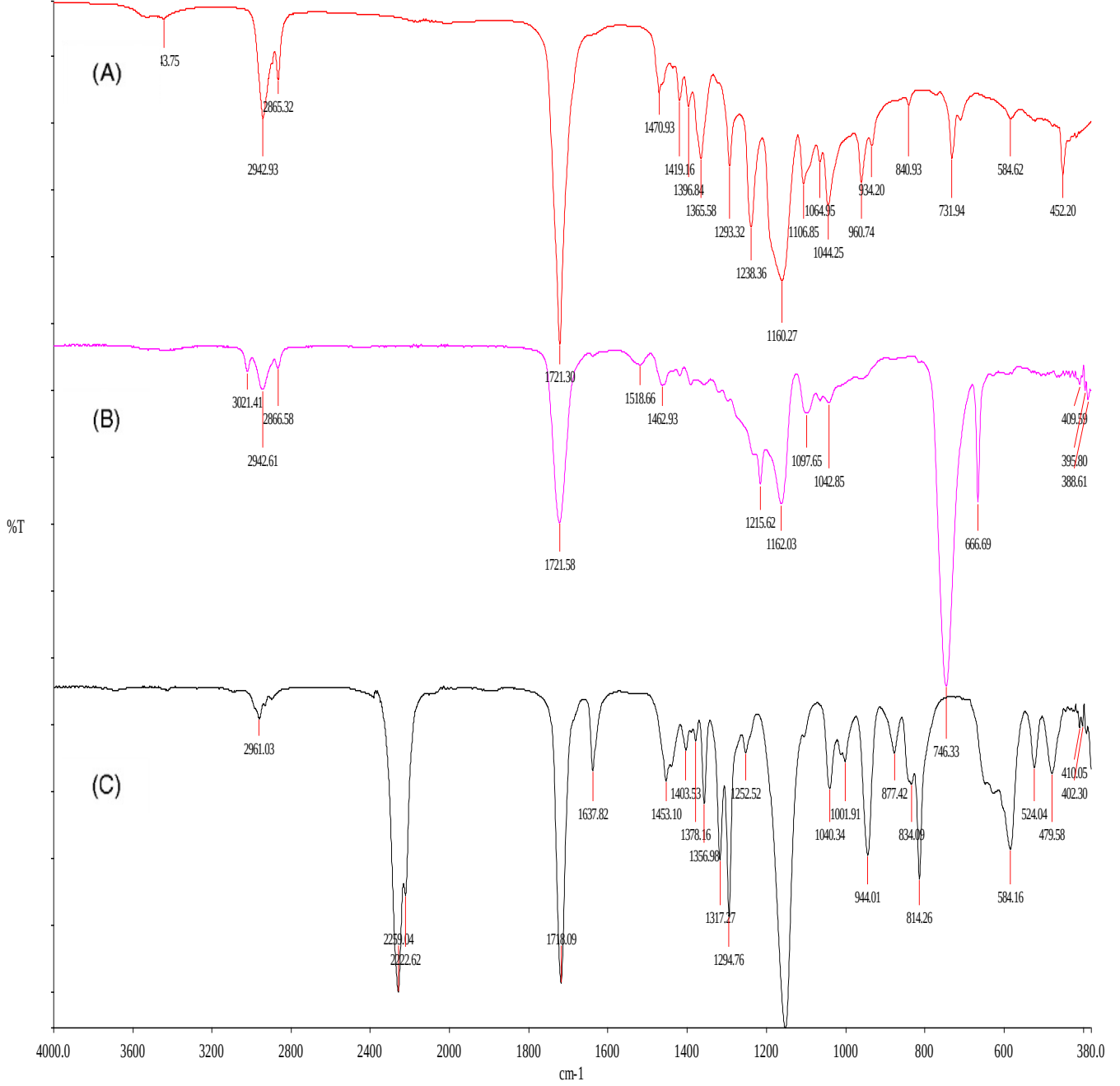
Salınım çalışması için ilaç yüklü jeller tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Rifampisin yüklü jeller tüplere konuldu ve üzerine 0,01 M fosfat tamponundan (pH 7.4) 3 mL eklendi. Tamoksifen yüklü jeller tüplere konuldu ve üzerine %1 tween 80 içeren 0,01 M fosfat tamponundan (pH 7.4) 3 mL eklendi. Klaritromisin yüklü jeller tüplere konuldu ve pH 2 HCl çözeltisinden 3 mL eklendi. 37 ± 0,1 °C’lik su banyosunda 150 rpm karıştırılarak ilaç salınımları yapıldı. Belirli aralıklarla 1 mL tüplerden alındı yerine ilaçlara uygun olan çözeltilerden 1 mL ilave edildi. Alınan çözeltilerin

absorbansları uygun dalga boylarında ölçüldü ve salınan ilaç miktarları kalibrasyon grafiklerinden hesaplandı.

Manyetik alanda ilaç salınım çalışmaları için örnekler yukarıda anlatıldığı gibi hazırlandı farklı olarak hidrojeller, 0,04 Tesla'lık doğru akım uygulanan manyetik alan içinde tutuldu. Salınan ilaç miktarları kalibrasyon grafiklerinden hesaplandı.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1.Poli (ε-kaprolakton) üretan diakrilat Sentezi ve Karakterizasyonu

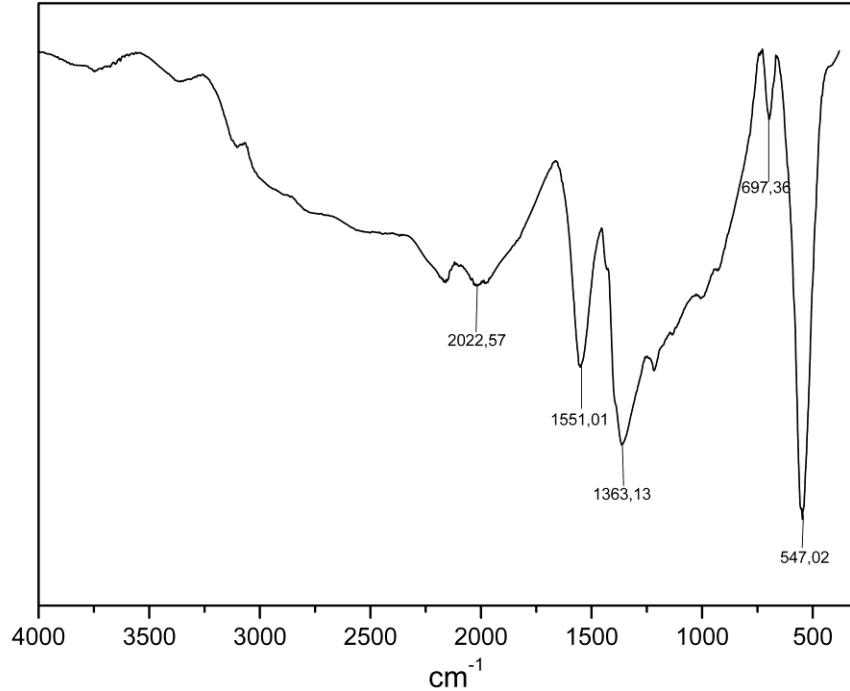


Şekil 3.1.(A)Poli (ε-kaprolakton) üretandiakrilat, (B) Poli (ε-kaprolakton) diol ve (C) IEM' e ait FTIR grafikleri

Poli (ϵ -kaprolakton) ürethan diakrilatın yapı aydınlatması FT-IR spektroskopisi ile yapıldı. Şekil 3.1’ deki FT-IR spektrumu incelendiğinde; reaksiyon sonrasında 3400 cm^{-1} deki poli (ϵ -kaprolakton) diol’ e ait yayvan hidroksil grubuna ait pikin yerine, ürethanlar için karakteristik olan 3375 cm^{-1} ’de $-\text{NH}$ piki görülmektedir. Ayrıca Şekil 3.1.C’ de 1396 cm^{-1} de ürethanın C-N bağına ait gerilme piki bulunmaktadır[46]. 1721 cm^{-1} de C=O piki bulunmaktadır. IEM’e ait $1637, 944$ ve 814 cm^{-1} ’deki güçlü çift bağ (C=C) titreşim pikleri, yüksek molekül ağırlıklı diakrilat reçine sentezi sonrasında zincir uçlarında yer alan metakrilat gruplarından dolayı düşük hassasiyette 1637 cm^{-1} de sadece boyun vererek, 934 cm^{-1} ve 840 cm^{-1} görülmektedir[47]. 2259 cm^{-1} deki $-\text{NCO}$ grubuna ait titreşim bandı tamamen kayboluncaya kadar reaksiyon devam ettirilmiştir.

3.2. Magnetit Sentezi ve Karakterizasyonu

Şekil 3.2’ de modifiye edilmiş magnetit nanopartiküllerine ait FT-IR grafiği verilmiştir.

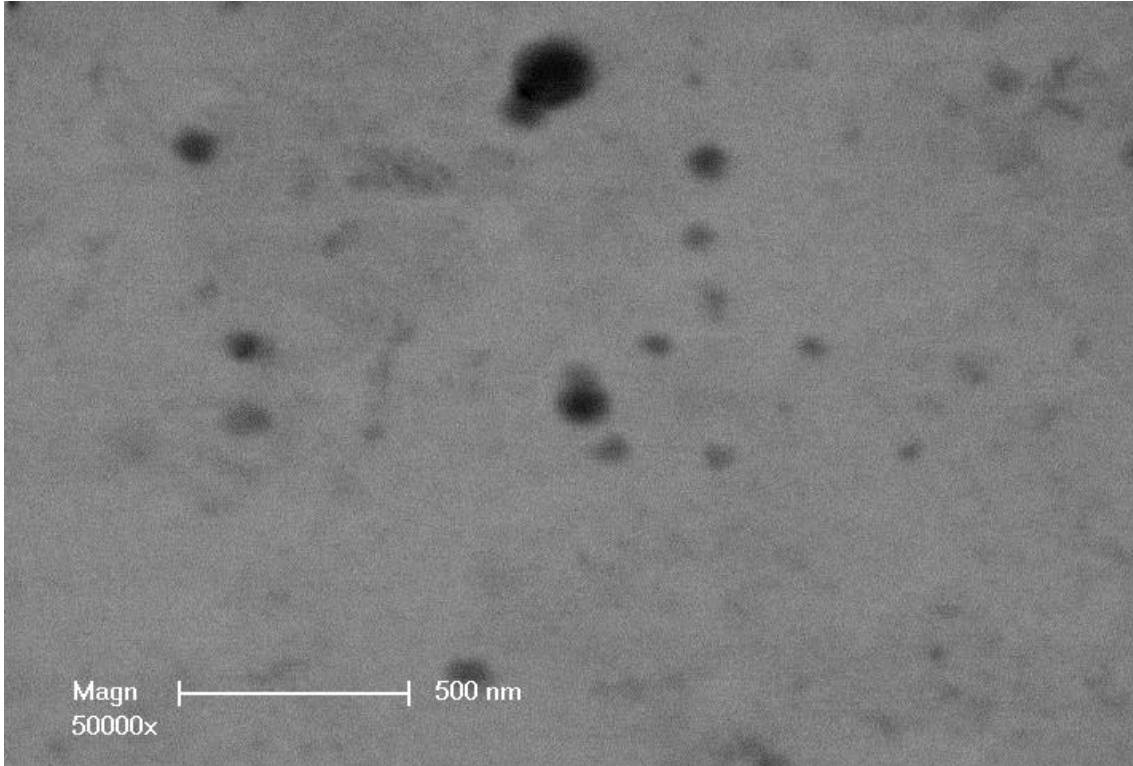


Şekil 3.2.Modifiye edilmiş magnetit nanopartiküllerine ait FTIR grafiği

Sentezlenen magnetit partiküllerine ait FT-IR grafiği Şekil 3.2’ de verilmiştir. Grafikteki 697cm^{-1} C-S gerilme bandı, 547 cm^{-1} Fe-O bandı, 1551 cm^{-1} HN-C=O amid bandı, $1100-928\text{ cm}^{-1}$ ’de oluşan bant allil gruplarının varlığını kanıtlar.

3.3. STEM Sonuçları

Şekil 3.3’ de Magnetit partiküllerinin modifikasyon sonrası STEM görüntüleri verilmiştir. Allil amin ile yüzey modifikasyonu yapılan manyetit nanopartiküllerin STEM görüntülerinde partiküllerin iyi dağıldığı ve büyük çoğunluğunun 100 nm ’ nin altında oldukları görülmüştür. Bölgesel topaklanmalarda görüntülerde yer almakla birlikte 200 nm altındadır.



Şekil 3.3.Yüzeyi allil gruplarıyla modifiye edilmiş magnetit nanopartiküllerin 50000x büyütmedeki STEM görüntüsü

3.3.Hidrojellerin Jel Yüzdeleri ve Denge Şişme Sonuçları

Bu çalışmada sentezlenen hidrojellerin kompozisyonları Tablo 2.1’ de verilmiştir. Polimerizasyon aşamasından sonra hidrojellerin jel yüzdelerinin hesaplanması için öncelikle tüm jeller sentez sonrası kurutulup tartımları alındı. Daha sonra jeller reaksiyona girmemiş monomer, başlatıcı ve diğer safsızlıklardan

arındırılmak üzere saf su içinde bekletildiler. Ardından jeller bulundukları ortamdan ayrılıp 30 °C' lik vakum etüvünde sabit tartıma gelene dek kurutuldular ve jel yüzdeleri hesaplandı. Ayrıca şişme ölçümleri için, tüm örnekler kuru haldeyken saf su içinde denge şişmeye ulaşınca kadar 1 hafta bekletildiler. Jellerin denge şişme oranı, şişmiş ve kuru hallerdeki numunelerin tartılmasıyla hesaplandı. Jellerin denge ağırlıkça şişme yüzdesi hesaplandı. Tablo 3.1' de hidrojenlerin jel yüzdeleri ve ağırlıkça şişme oranları yer almaktadır[48]. Tabloda görüldüğü gibi jelleşme oranı yapıya katılan magnetit nanopartikül miktarıyla düşmüştür. Yapıdaki hidrofobik PCL segmentler hidrojenlerin denge şişme değerinin düşük olmasına neden olmaktadır. Ayrıca yüzeyi modifiye edilmiş nanopartikül miktarındaki artış hidrojenin şişme oranını azda olsa arttırmıştır.

Tablo 3.1.Hidrojenlerin % Jel Oranı ve % Denge Şişme Değerleri

Örnek	Jel Oranı (%)	Denge Şişme Değeri (%)
NP1	90	13,2
NP2	88	13,5
NP3	86	14,9

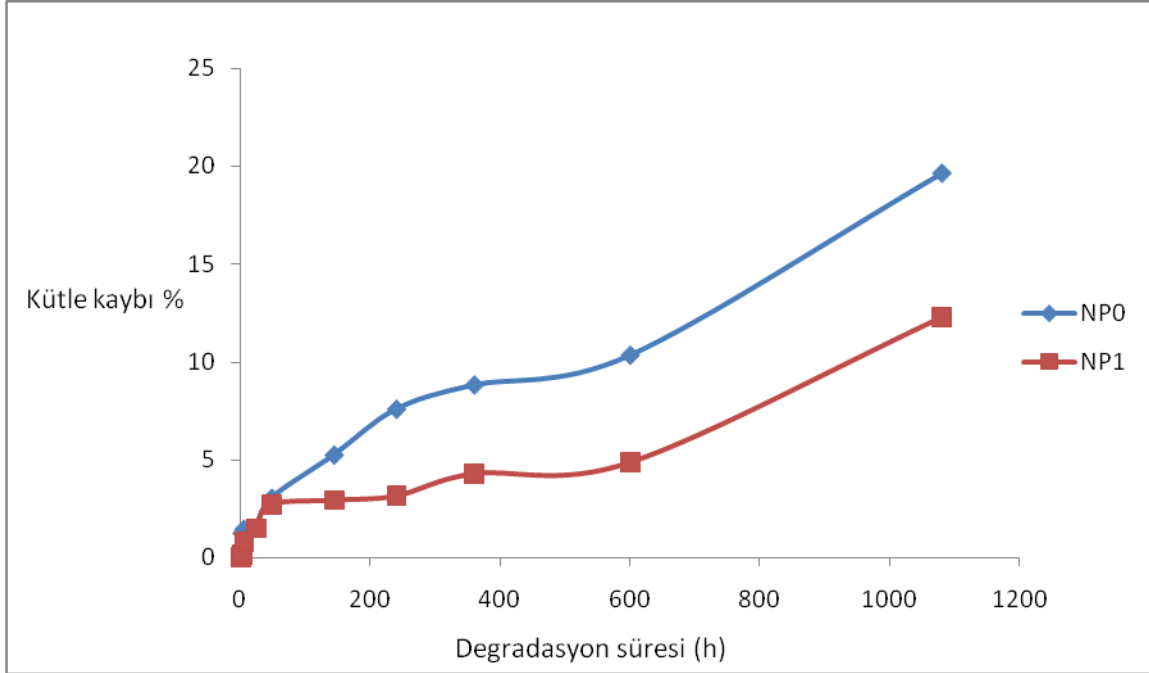
3.4. Bozunma Çalışmaları

Hidrojenlerin in vitro degradasyon çalışmaları fosfat tuz tamponunda (PBS, pH=7,4) 37 °C' de gerçekleştirildi. Hidrojenlerin degradasyon öncesi ve sonrasındaki kuru ağırlık farklarından degradasyon oranı hesaplandı. 45 gün boyunca PBS içinde bekletilen polimer örneklerindeki % ağırlık kaybı Şekil 3.4' de görülmektedir. Toplam kütle kaybı manyetik nanopartikül içermeyen hidrojenlerde %19 iken manyetik nanopartikül içeren hidrojenlerde %12 olarak bulunmuştur. Manyetik nanopartiküllerin polimer yapısı içine kovalent bağ ile ilave edilmesi polimerin hidrolizle parçalanabilme yeteneğini düşürmüştür. Nanopartikül yüzey modifikasyonu ile artan fonksiyonalliteden kaynaklanan çapraz bağ oranındaki artış nedeniyle ilk degradasyon hızında düşme olmuştur[49].

Bilindiği gibi PCL fizyolojik koşullarda hidroliz yoluyla parçalanabilen bir poliesterdir. Ancak yüksek kristalinitesinden ve hidrofob yapısından dolayı hidroliz hızı düşüktür. Bu nedenle uzun süreli ilaç salınım çalışmalarında veya doku mühendisliği

alışmalarında kullanım potansiyeli bulunmaktadır. FDA tarafından insan vücudunda kullanılması uygun bulunmuştur[50].

PCL’ un tam olarak parçalanmasının molekül ağırlığına bağlı olarak 1 yıla kadar sürebildiği rapor edilmiştir[51].

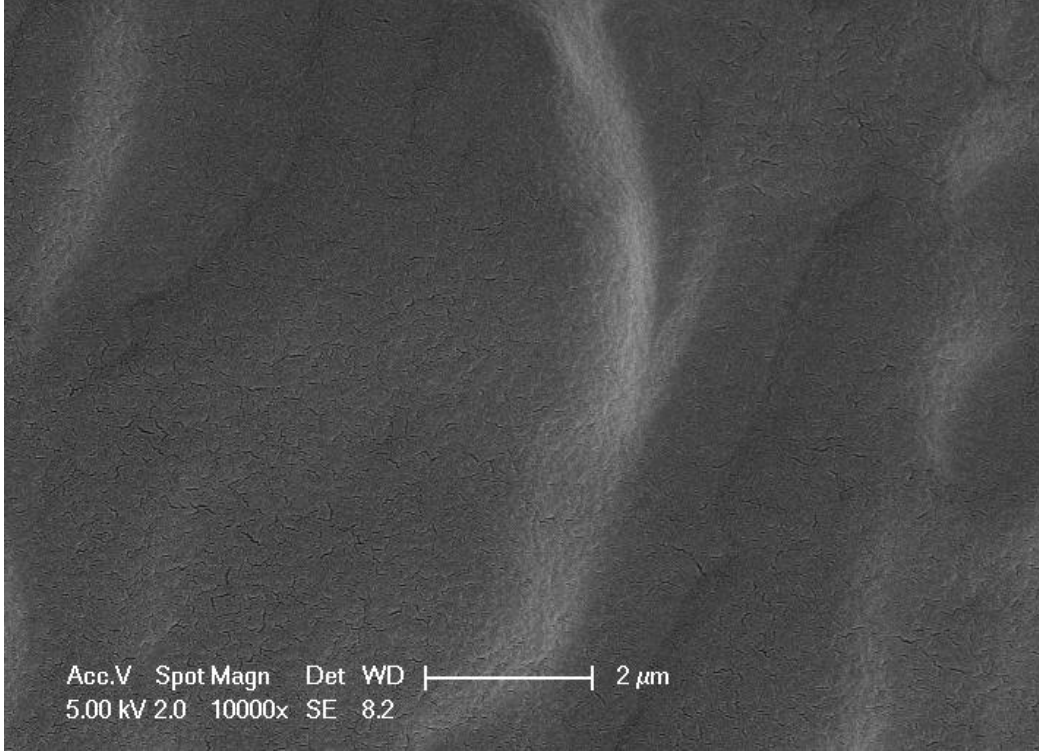


Şekil 3.4.Hidrojellere ait zamana karşı kütle kaybı grafiği

3.5.SEM Sonuçları

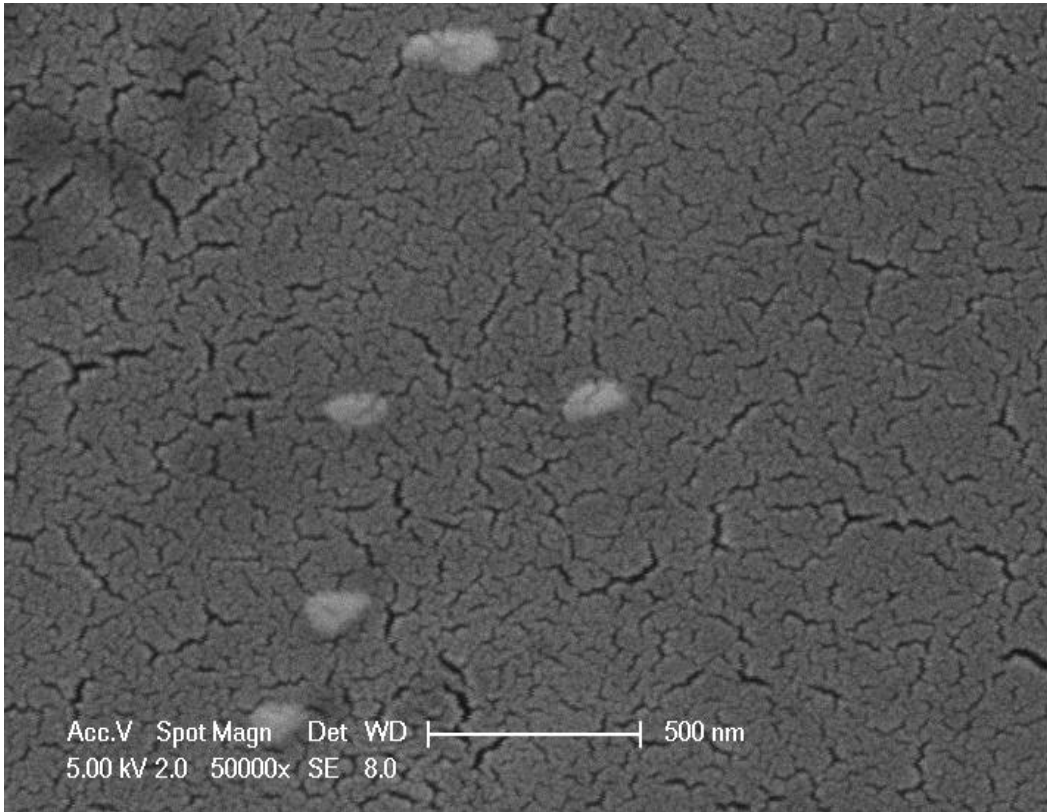
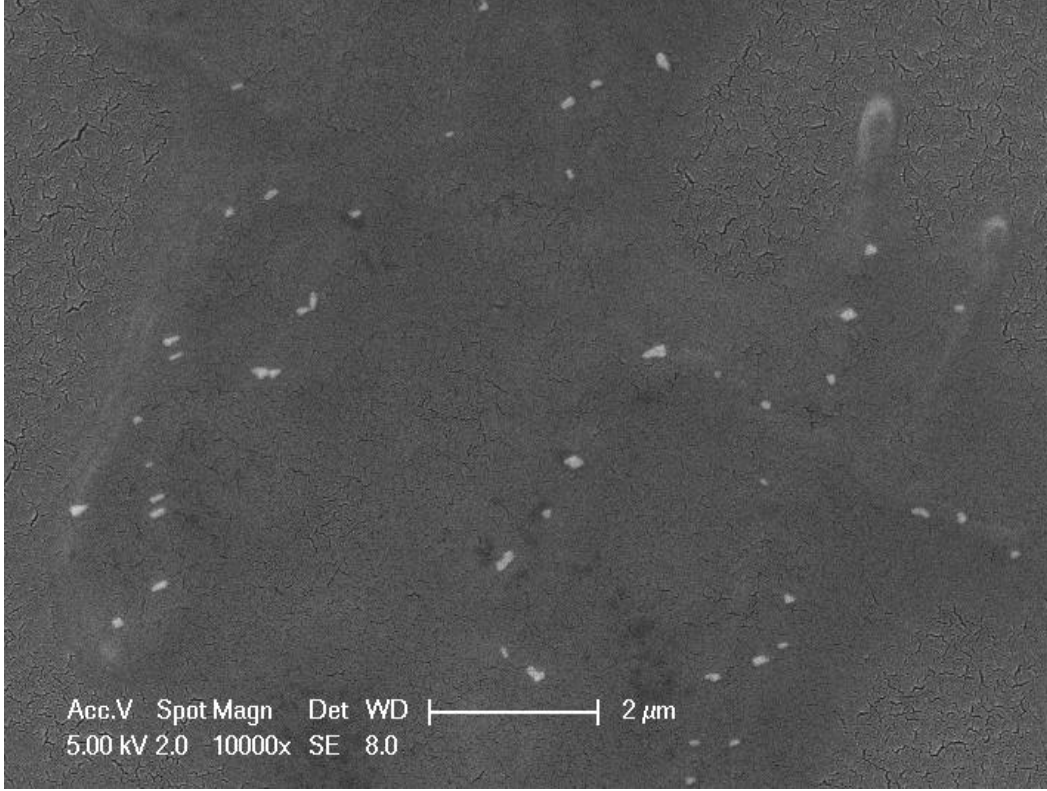
Manyetik nanopartikül gömülmüş hidrojellerin kırık yüzeyleri taramalı elektron mikroskobu ile incelendi. Şekil 3.5’ de magnetit içermeyen hidrojellerin SEM görüntüleri verilmektedir. Şekil 3.6 ve 3.7’ de sırasıyla % 0,5 ve %2 magnetit içeren hidrojin SEM görüntüleri verilmektedir.

Şekil 3.5’ de Magnetit içermeyen hidrojin SEM görüntüleri verilmektedir.



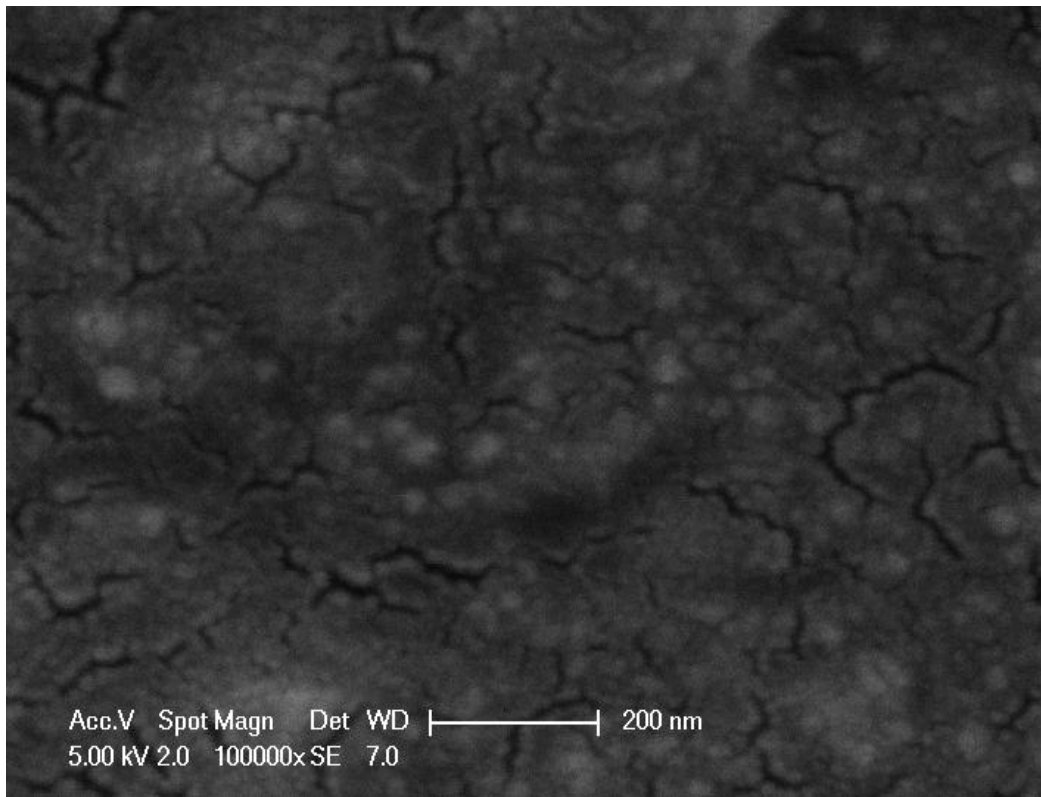
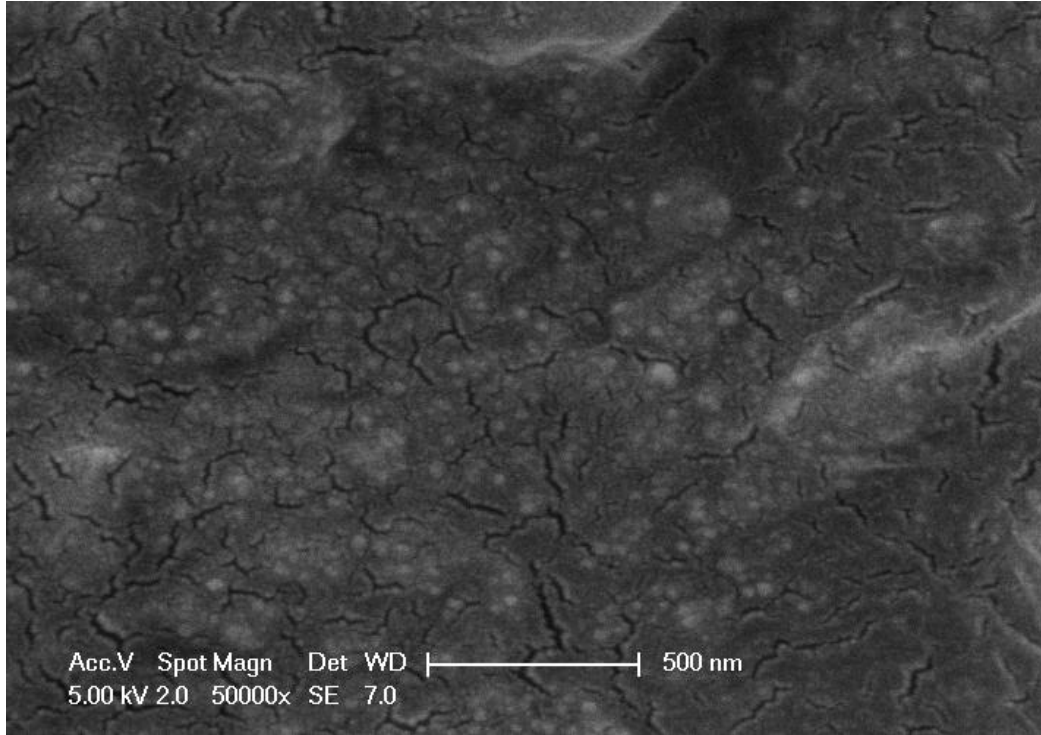
Şekil 3.5.Magnetit içermeyen (NP0) hidrojin 10000 büyütmedeki SEM görüntüsü

Şekil 3.6' da % 0,5 magnetit içeren hidrojin SEM görüntüleri verilmektedir.



Şekil 3.6.%0,5 Magnetit İçeren (NP1) Hidrojin 1000 ve 50000 büyütmedeki SEM görüntüsü

Şekil 3.7' de ise % 2 magnetit içeren hidrojin SEM görüntüleri verilmektedir.



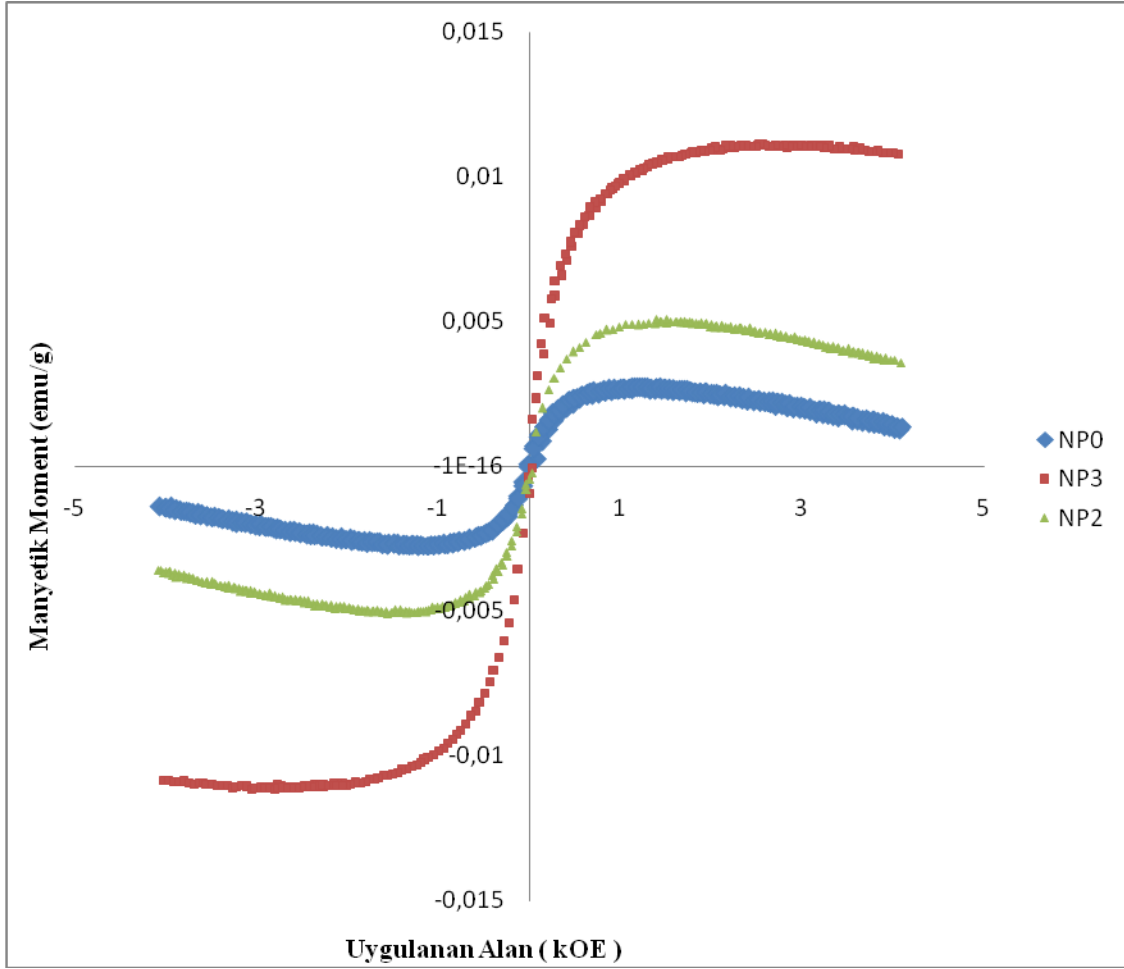
Şekil 3.7. %2 Magnetit İçeren Hidrojin (NP3) 50000 ve 100000 büyütmedeki SEM görüntüsü

Manyetik nanopartikül içeren kompozit hidrojenlerin farklı büyütmelerde incelenen kırık yüzeylerinde manyetik nanopartiküllerin yüzeye dağıldığı görülmektedir. Manyetik nanopartikül içermeyen hidrojenlerin yüzeyi pürüzsüz ve tek faz görünümündedir. Ancak Şekil 3.6 ve 3.7’ de manyetik nanopartikül miktarı artışına göre yüzeyde daha fazla miktarda partikül gözlenmiştir. Şekillere göre partiküller yüzey üzerinde oldukça homojen dağılmıştır. Partikül boyutunun NP1 örneğinde 200 nm’ nin altında olduğu ve daha küçük partiküllerin topaklanmasıyla oluştuğu görülmüştür. NP3 örneğinde ise partikül boyutunun 100 nm altında olduğu ve daha iyi bir dispersiyon sağlandığı görülmüştür. Sonuç olarak nanopartiküllerin kompozit sistemde moleküler seviyede dağıldığı tespit edilmiştir[52].

3.6. VSM Sonuçları

Nanotıpta, biyopolimerlerle stabilize edilmiş süperparamanyetik partiküllerin nanodispersiyonları manyetik rezonans kontrast ajanı veya hedef tedavilerde kullanılmaktadır[53].

Manyetik nanopartikül içeren hidrojenlerin manyetik özellikleri Titreşimli Örnek Manyetometresi (Vibrating Sample Magnetometer, VSM) kullanılarak ölçülmüştür. Şekil 3.8 de farklı oranlarda magnetit nanopartikülleri içeren hidrojenlerin VSM grafiği görülmektedir. Örneklerin histerisiz eğrisinden manyetizasyon doyum noktasına ulaştıkları görülmektedir. Özellikle en yüksek oranda manyetik nanopartikül içeren örneklerde artan manyetik alan ile doyum noktasına ulaşan örneklerde manyetik momentin değişmeden kaldığı görülmüştür.



Şekil 3.8. Magnetit nanopartikülleri içeren hidrojenlerin VSM grafiği

3.7. İlaç Yükleme ve Salınım Sonuçları

Bu çalışmada, model ilaç olarak tamoksifen, klaritromisin ve rifampisin ilaçları kullanıldı. Farklı oranlarda magnetit (Fe_3O_4) içeren hidrojenler, ilaç çözeltileri içinde zamana karşı dengeye ulaşmaya kadar şişirildiler. Daha sonra ilaç çözeltilerinden hidrojenlerin içine giren ilaç miktarları (mg ilaç/ g kuru jel) hesaplanıp sonuçlar Tablo 3.3, Tablo 3.4 ve Tablo 3.5’ de verilmiştir.

Tablo 3.2.Tamoksifenin Hidrojellere Yüklene Değerleri (mg ilaç/ g kuru jel) ve Bağlanma Yüzdeleri

ÖRNEK	Yüklenen ilaç (mg)	Bağlanan ilaç (mg ilaç/g kuru jel)	Bağlanma %
NP1	50	44,57	89,15
NP2	50	45,26	90,53
NP3	50	45,36	90,73

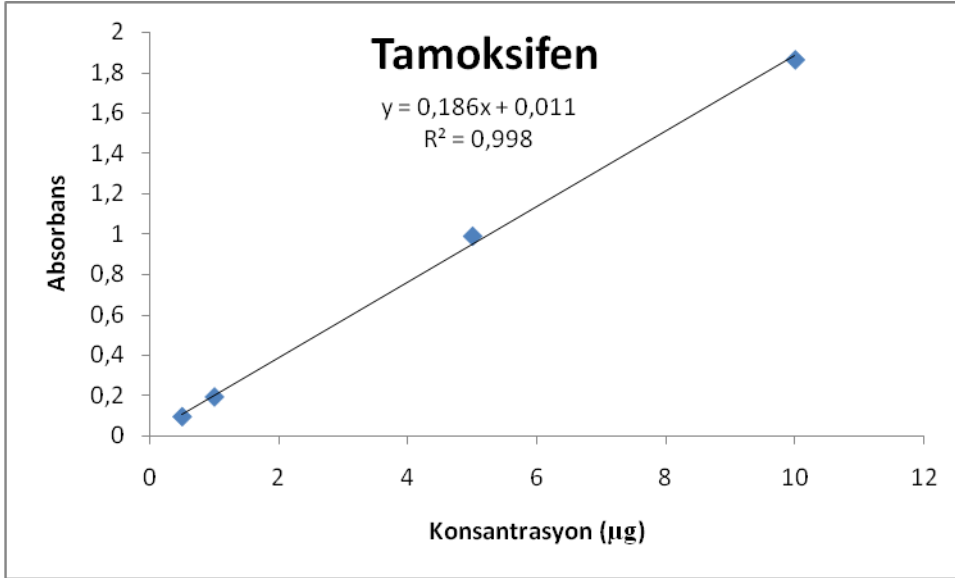
Tablo 3.3.Rifampisinin Hidrojellere Yüklene Değerleri (mg ilaç/ g kuru jel) ve Bağlanma Yüzdeleri

ÖRNEK	Yüklenen ilaç (mg)	Bağlanan ilaç (mg ilaç/g kuru jel)	Bağlanma %
NP1	50	31,58	63,17
NP2	50	31,96	63,93
NP3	50	32,06	64,13

Tablo 3.4.Klaritromisinin Hidrojellere Yüklene Değerleri (mg ilaç/ g kuru jel) ve Bağlanma Yüzdeleri

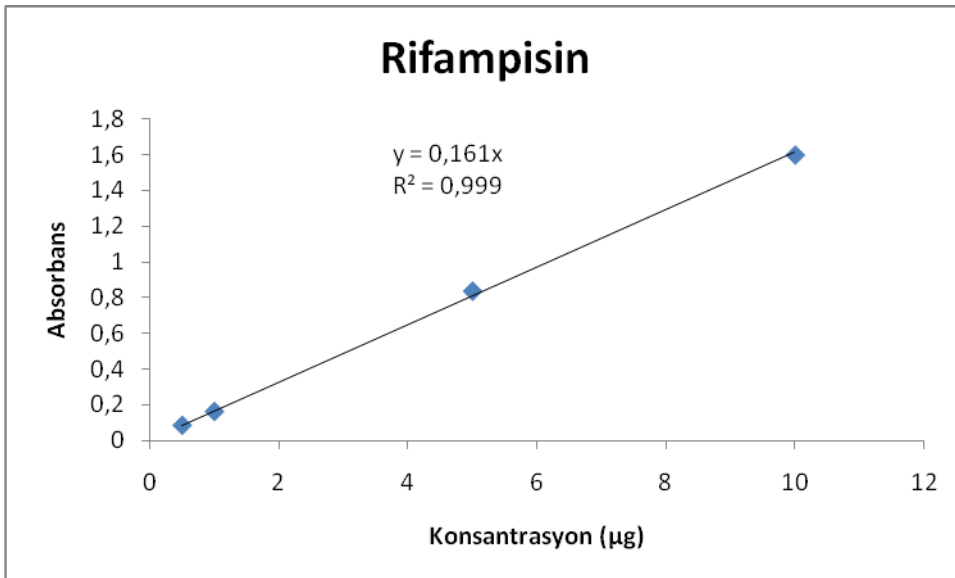
ÖRNEK	Yüklenen ilaç (mg)	Bağlanan ilaç (mg ilaç/g kuru jel)	Bağlanma %
NP1	50	32,97	65,94
NP2	50	33,82	67,65
NP3	50	35,14	70,29

Şekil 3.9’ de hazırlanmış tamoksifen çözeltisinin konsantrasyon-absorpsiyon grafiği verilmiştir.



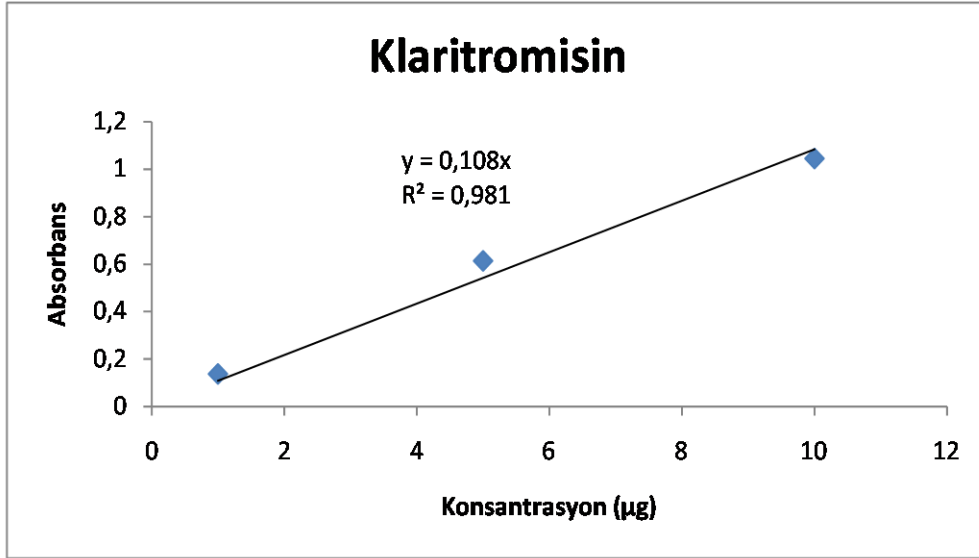
Şekil 3.9.Tamoksifenin kalibrasyon grafiği

Şekil 3.10’ da hazırlanmış rifampisin çözeltisinin konsantrasyon- absorpsiyon grafiği verilmiştir.



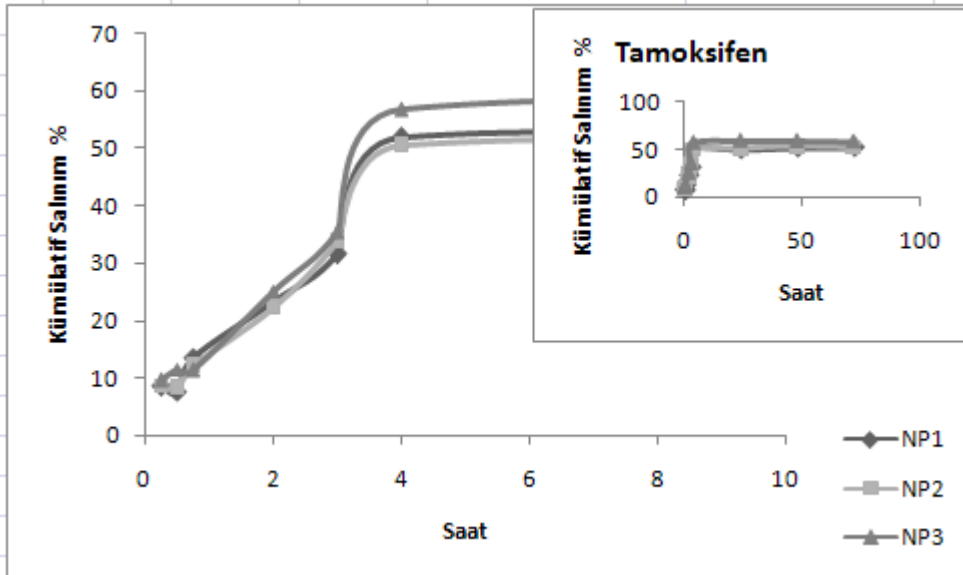
Şekil 3.10.Rifampisinin kalibrasyon grafiği

Şekil 3.11’ de hazırlanmış klaritromisin çözeltisinin konsantrasyon- absorpsiyon grafiği verilmiştir.



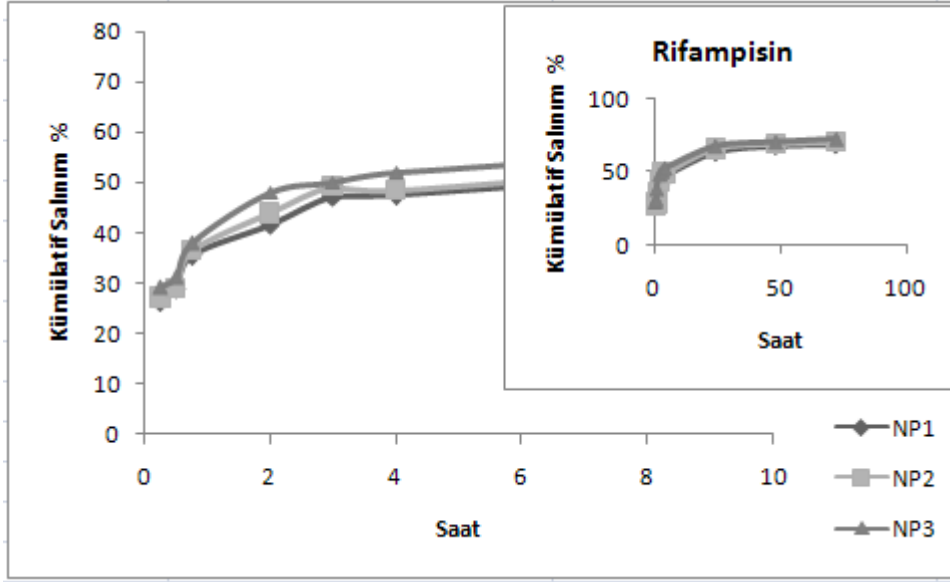
Şekil 3.11.Klaritromisinin kalibrasyon grafiği

Şekil 3.12’ de Tamoksifen yüklenen tüm örneklerin zamana karşı % salınım değerleri verilmiştir.



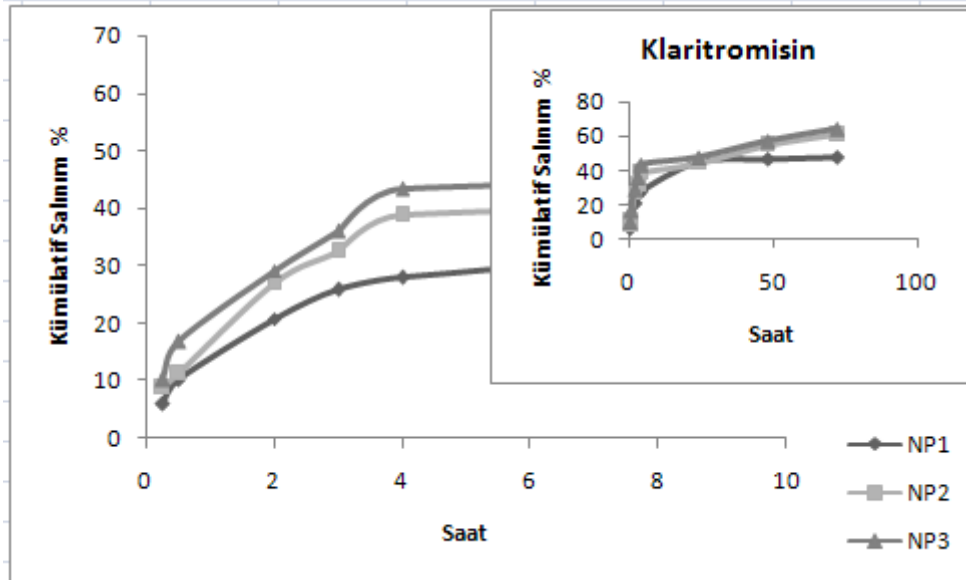
Şekil 3.12.Tamoksifenin % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği

Şekil 3.13’ de Rifampisin yüklenen tüm örneklerin zamana karşı % salınım değerleri verilmiştir.



Şekil 3.13.Rifampisinin % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği

Şekil 3.14’ de Klaritromisin yüklenen tüm örneklerin zamana karşı % salınım değerleri verilmiştir.



Şekil 3.14.Klaritromisinin % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği

Tablo 3.5.Hidrojellere Yüklendi Olan Toplam Tamoksifen Miktarı ve Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar

ÖRNEK	Toplam İlaç Miktarı (mg ilaç/0,1 g kuru jel)	Kalan İlaç Miktarı (mg ilaç/0,1 g kuru jel)	Kümülatif Ön Salınım (%) (15 dakika)	Kümülatif Salınım (%) (72 saat)	Kalan İlaç (%)
NP1	4,457	2,13	8,48	52,21	47,79
NP2	4,526	2,143	8,75	52,63	47,37
NP3	4,536	1,922	9,71	57,61	42,39

Tablo 3.6.Hidrojellere Yüklendi Olan Toplam Rifampisin Miktarı ve Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar

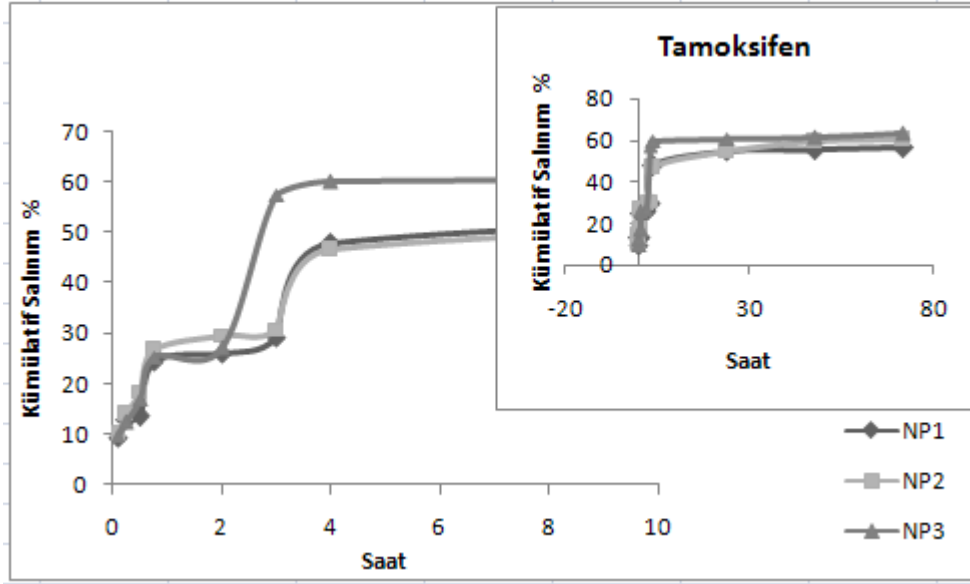
ÖRNEK	Toplam İlaç Miktarı (mg ilaç/0,1 g kuru jel)	Kalan İlaç Miktarı (mg ilaç/0,1 g kuru jel)	Kümülatif Ön Salınım (%) (15 dakika)	Kümülatif Salınım (%) (72 saat)	Kalan İlaç (%)
NP1	3,158	0,978	26,35	69	31
NP2	3,196	0,957	27,02	70,04	29,96
NP3	3,206	0,897	29,04	72,01	27,99

Tablo 3.7.Hidrojellere Yüklendi Olan Toplam Klaritromisin Miktarı ve Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar

ÖRNEK	Toplam İlaç Miktarı (mg ilaç/0,1 g kuru jel)	Kalan İlaç Miktarı (mg ilaç/0,1 g kuru jel)	Kümülatif Ön Salınım (%) (15 dakika)	Kümülatif Salınım (%) (72 saat)	Kalan İlaç (%)
NP1	3,297	1,715	5,92	47,97	52,03
NP2	3,382	1,309	8,82	61,28	38,72
NP3	3,514	1,260	10,2	64,12	35,88

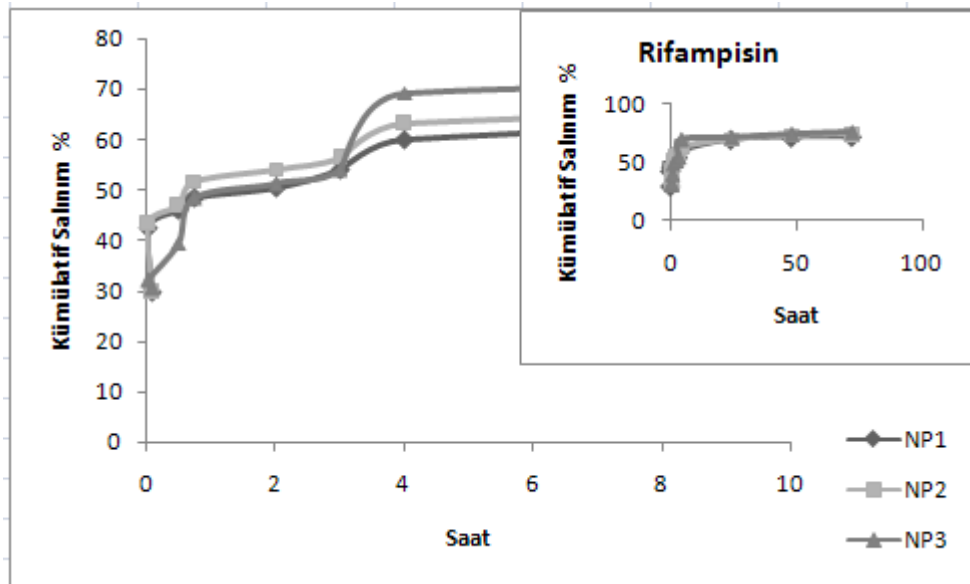
3.7.1. Manyetik Alanda Yapılan İlaç Salınımı Sonuçları

Şekil 3.15’ de Tamoksifen yüklenen tüm örneklerin manyetik alan içindeki zamana karşı % salınım değerleri verilmiştir.



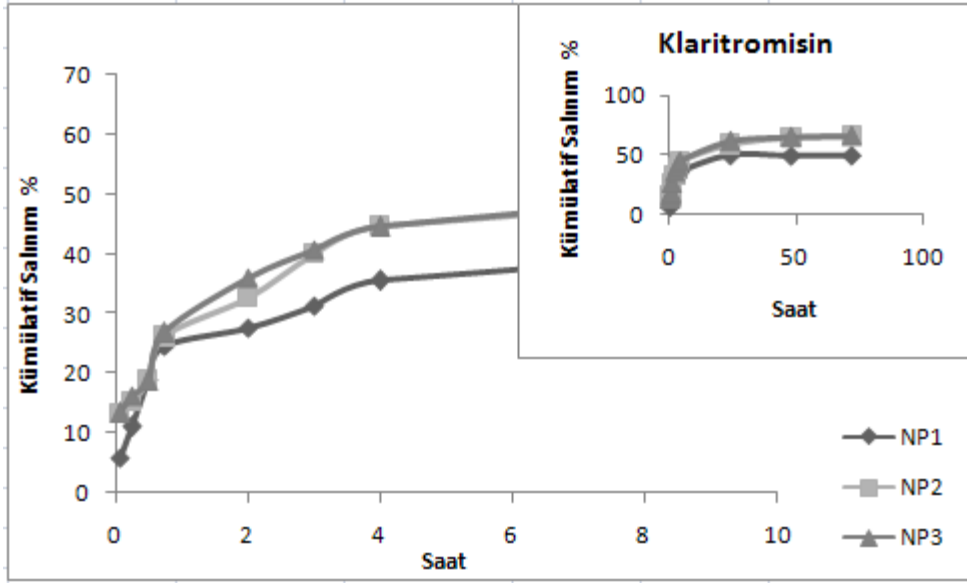
Şekil 3.15. Tamoksifenin Manyetik Alan İçindeki % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği

Şekil 3.16’ de Rifampisin yüklenen tüm örneklerin zamana karşı % salınım değerleri verilmiştir.



Şekil 3.16. Rifampisinin manyetik alan içindeki % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği

Şekil 3.17’ da Klaritromisin yüklenen tüm örneklerin manyetik alan içindeki zamana karşı % salınım değerleri verilmiştir.



Şekil 3.17.Klaritromisinin manyetik alan içindeki% Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği

Tablo 3.8.Hidrojellere Yüklenmiş Olan Toplam Tamoksifen Miktarı ve Manyetik Alan İçindeki Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar

ÖRNEK	Toplam İlaç Miktarı(mg ilaç/0,1 g kuru jel)	Kalan İlaç Miktarı(mg ilaç/0,1 g kuru jel)	Kümülatif Ön Salınım (%) (15 dakika)	Kümülatif Salınım (%) (72 saat)	Kalan İlaç (%)
NP1	4,457	1,949	9,42	56,27	43,73
NP2	4,526	1,8	9,95	60,22	39,78
NP3	4,536	1,66	9,79	63,39	36,61

Tablo 3.9.Hidrojellere Yüklendi Olan Toplam Rifampisin Miktarı ve Manyetik Alan İçindeki Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar

ÖRNEK	Toplam İlaç Miktarı (mg ilaç/0,1 g kuru jel)	Kalan İlaç Miktarı (0,1 g kuru jelde mg ilaç)	Kümülatif Ön Salınım (%) (15 dakika)	Kümülatif Salınım (%) (72 saat)	Kalan İlaç (%)
NP1	3,158	0,889	29,66	71,82	28,18
NP2	3,196	0,823	29,52	74,22	25,78
NP3	3,206	0,788	30,39	75,42	24,58

Tablo 3.10.Hidrojellere Yüklendi Olan Toplam Klaritromisin Miktarı ve Manyetik Alan İçindeki Salınım Deneyi SonrasındaHidrojel İçinde Kalan Miktar

ÖRNEK	Toplam İlaç Miktarı (0,1 g kuru jelde mg ilaç)	Kalan İlaç Miktarı (0,1 g kuru jelde mg ilaç)	Kümülatif Ön Salınım (%) (15 dakika)	Kümülatif Salınım (%) (72 saat)	Kalan İlaç (%)
NP1	3,297	1,672	5,88	49,28	50,72
NP2	3,382	1,152	13,26	65,92	34,08
NP3	3,514	1,191	13,42	66,09	33,91

4. SONUÇLAR

Hidrojeller üç boyutlu, çapraz bağlı, hidrofilik polimerlerdir. Hidrojellerin eşsiz fiziksel özellikleri, ilaç salınımı uygulamalarında büyük önem kazanmalarında etkili olmuştur. Hidrojellerin yüksek biyouyumluluk, düşük toksisiteleri biyomalzeme olarak kullanılmalarında önemli unsurlardır.

Bu çalışmada, dış manyetik alana duyarlı magnetit nanopartikülleri içeren nanokompozit hidrojel sentezlenerek ilaç yükleme ve salınım kinetiği incelendi. Magnetit gömülmüş biyoparçalanabilen hidrojeller, thiol-ene reaksiyonları ile polietilenglikoldiakrilat, poli(ϵ -kaprolakton)üretandiakrilat, diallil karbonat, trimetilopropan tris(3-merkaptopropiyonat) ve yüzeyi modifikasyon ile allil fonksiyonu kazandırılmış manyetik nanopartiküller kullanılarak sentezlendiler.

Hidrojellere ait % jel oranları ekstraksiyon ile bulundu. Bu amaçla, hidrojeller sentezden hemen sonra distile su içinde ekstrakte edildiler. Bu yolla jellerin içinde reaksiyona girmeyen kısım ayrıldı. Geriye kalan kısımdan jel yüzdesi hesaplandı. Hidrojellerin yüzde jel oranları ve denge şişme değerleri (Tablo 3.1.) incelendiğinde hidrojellerin jel yüzdelерinin %90-86 arasında değiştiği görülmektedir. Tablo 3.1' de görüldüğü gibi hidrojellerin % denge şişme değerleri magnetit miktarının artışıyla az da olsa artmıştır. Manyetik nanopartiküllerin hidrojel yapısındaki üretilen ve eter yapılarıyla etkileşerek polimer zincirlerinin birbiriyle etkileşimleri azalttığı söylenebilir. Polimer zincirleri arasındaki elektrostatik itme üç boyutlu hidrojel yapısının genişlemesini kolaylaştırır ve suyun içeri difüzyonunu kolaylaştırır.

Hidrojellerin ağırlıkça yüzde kayıplarına ait grafik incelendiğinde, magnetit partikülleri içermeyen hidrojellerde biyoparçalanmanın fazla olduğu görülmüştür. Hidrojellerin yapısındaki PCL segmentlerin bulunması ve allil karbonat yapısı hidrolizi kolaylaştırmaktadır. Nanopartiküllerin katılmasıyla çapraz bağ oranı artmış ve bu durum degradasyon hızını düşürmüştür.

Çalışmada manyetik nanopartikül içeren hidrojellerin manyetik özellikleri VSM kullanılarak ölçüldü ve Şekil 3.8' de gösterildi. Manyetik nanopartikül (MNP) içermeyen örnek oda sıcaklığında magnetizasyon doyumu noktasına 0,025emu/g' da ulaşırken, % 1 manyetik nanopartikül içeren 0,005 emu/g ve % 2 manyetik nanopartikül içeren örnek 0.12 emu/g' da ulaşır. Buna göre sentezlenen hidrojellerde MNP oranı arttıkça manyetikliğin arttığı söylenebilir ve en yüksek MNP içeren hidrojel

süpermanyetik olduğunu göstermektedir. Şekil 1.7. dış manyetik alan kaldırıldığında manyetik nanopartiküllerin yeniden dağıldığını gösterir. Literatürde magnetik partiküllerle ilgili pek çok çalışma vardır. Örneğin silika kaplı manyetik nanopartiküller için manyetizasyon doyum noktası 2 emu/g olarak rapor edilmiştir[54]. Yine farklı bir çalışmada manyetik polimerik kompozit partiküllerin manyetizasyon doyum noktası 2.47 emu/g olarak rapor edilmiştir[55]. Bao ve çalışma arkadaşları manyetik poli(Glisidil metakrilat) partiküllerin doyum magnetizasyonunu 1.19 emu/g olarak tespit etmişlerdir[56]. Şekil 3.4’de de görüldüğü üzere düşük magnetizasyon değerlerinin sebebi çalışmada manyetik nanopartiküllerin polimerik film içine gömülmesidir.

İlaç yükleme çalışmaları, hidrojeller ilaç çözeltileri içinde ağırlıkça denge şişmeye ulaşıncaya kadar bekletildiler. Tablo 3.3’e bakıldığında, ilaçların hidrojellere bağlanma yüzdeleri magnetit içeriği ile paralellik göstermektedir. İlaçların bağlanma yüzdeleri yüksek olandan az olana doğru sırasıyla; tamoksifen, klaritromisin, rifampisinidir. Tablo 3.6, 3.7, ve 3.8’de hidrojellerdeki tamoksifen, rifampisin ve klaritromisinin salınımlarının magnetit oranının artmasıyla artış gösterdiği görülmüştür. Manyetik alan içersinde ilaç salınımının üç ilaç içinde arttığı görülmüştür.

Hidrojellerin SEM görüntülerinde jellerin içerdiği magnetit partiküllerinin şekli ve boyutları görülmektedir. Magnetit partiküllerinin boyutları yaklaşık olarak 200 nm’dir. Hidrojellerin magnetit içeriği arttıkça partiküllerin jel içinde gruplar halinde dağıldığı gözlemlenmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Hirayama, F.;Uekama, K.: “Cyclodextrin-based controlled drug release system”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36 (1), 125-141, (1999)
- [2] K. Y. Lau, L. Cheng, Z. Q. Su, V. K. Varadan, *Smart Mater. Struct.* 18, Article Number 070201, (2009)
- [3] N. Kato, Y. Takizawa, F. J. Takahashi, *J. Intell. Mater. Syst. Struct.* 8, 588, (1997)
- [4] X. Liu, V. Novosad, E. A. Rozhkova, H. Chen, V. Yefremenko, J. Pearson, M. Torno, S. D. Bader, A. Rosengart, *J. IEEE Trans. Magn.* 43, 2462, (2007)
- [5] Y. L. Zhao, J. F. Stoddart, *Langmuir*, 25, 8442, (2009)
- [6] Z. Gu, M. Yan, B. L. Hu, K. I. Joo, A. Biswas, Y. Huang, Y. F. Lu, P. Wang, Y. Tang, *NanoLett.* 9, 4533, (2009)
- [7] K. S. Straley, S. C. Heilshorn, *Adv. Mater.* 21, 4148, (2009)
- [8] A. T. Paulino, M. R. Guilherme, E. A. M. S. Almeida, A. G. B. Pereira, E. C. Muniz, E. B. Tambourgi, *J. Magn. Mater.* 321, 2636, (2009)
- [9] J. Zhang, R.D.K. Misra, Magnetic drug-targeting carrier encapsulated with thermosensitive smart polymer: Core-shell nanoparticle carrier and drug release response *Acta Biomaterialia* 3 838–850 (2007)
- [10] Y. Y. Liang, L. M. Zhang, W. Jiang, W. Li, *Chem. Phys. Chem.* 8, 2367, (2007)
- [11] T. Y. Liu, S. H. Hu, K. H. Liu, D. M. Liu, S. Y. Chen, *J. Controlled Release*, 126, 228, (2008)
- [12] N. S. Satarkar, J. Z. Hilt, *J. Controlled Release*, 130, 246, (2008)
- [13] Hoffman, A. S.: “Hydrogels for biomedical applications”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43: 3-12, (2002)
- [14] Vincenzo Amendola, Moreno Meneghetti, Self-healing at the nanoscale, *Nanoscale*,1: 74-88, (2009)

- [15] Mark, J. E. ; Erman, B. : Rubber like Elasticity a Molecular Primer, John Wiley and Sons- Interscience, New York, (1988)
- [16] Darwis, H. N. Hardiningsih, Poly (n-vinylpyrrolidone) hydrogels, Radiation Physand Chem. 42: 907-914, (1993)
- [17] Shibayama, M. and T. Tanaka, Responsive Gels: Volume Transition I, Volume Phase Transition and Related Phenomena of Polymer Gels, Advances in Polymer Science, Vol.109,1-62, (1993)
- [18] Tanaka, T. Fillmore, D. J. Sun, S.T. Nishio, I. Swislow, G. And Shah, A. Phase transition in Ionic Gels, Physical Review Letters, Vol. 45, 1636,(1980)
- [19] Hirokawa, Y. And Tanaka, T. Volume Phase Transition in a Nonionic Gel, Journal of Chemical Physics, Vol. 81, 6379, (1984)
- [20] Ilmain, F. Tanaka, T. And Kokufuta, E. Volume Transition in a Gel Driven by Hydrogen Bonding , Nature, Vol. 349, 400, (1991)
- [21] Okano, T. , Bae, Y.H. and Kim, S.W. Modulated Control Release System , CRC Pres, New York, (1992)
- [22] A.Atala, D.LMooney, J.P.Vacanti, R.Langer Synthetic Biodegradable Polymer Scaffolds, (1997)
- [23] Z.Gürsoy Kontrollü Salim Sistemleri , Kontrollü Salim Sistemleri Derneği Yayını No=1 (2002)
- [24] J T.J. Mccarthy, C. Chairman, H. Strey, C. Member, M.T. Tuominen Novel Biodegradable Copolymers as Potential Scaffolds for Liver Tissue Regeneration Polymer 58: 8429-8441, (2002)
- [25] Nanobilim ve Nanoteknoloji Stratejileri, TÜBÜTAK Vizyon 2023 Projesi Nanoteknoloji Strateji Grubu, (Ağustos 2004)
- [26] The present and future of nanotechnology in human health care S.K. Sahoo, Ph D4, S. Parveen, MS, J.J. Panda, MS.
- [27] Yrd. Doç. Dr. Bayındır M. Nanoteknoloji Hayatımızda , Bilkent Üniversitesi Fizik Bölümü Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi, Ankara
- [28] <http://www.nanoteknoloji.net> (Şubat, 2013)

- [29] Gijs MAM. Magnetic bead handling on-chip: new opportunities for analytical applications, *Microfluid Nanofluid*, 1: 22–40, (2004)
- [30] Kumar MNVR. Nano and micro particles as controlled drug delivery devices. *J Pharm Sci*. 3: 234 – 58, (2000)
- [31] Cu D, Gao H. Advance and prospect of bionanomaterials. *Biotechnology Prog*. 19: 683- 92, (2003)
- [32] Dresco PA, Zaitsev VS, Gambino RJ, Chu B. Preparation and properties of magnetite and polymer magnetite nanoparticles. *Langmuir*, 15: 1945- 51, (1999)
- [33] Tartaj P, Morales MP, Veintemillas-Verdaguer S, González-Carreño T, Serna CJ. The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *J Phys D, ApplPhys*, 36: R182 - S7, (2003)
- [34] Berry CC, Curtis ASG. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *J Phys D: ApplPhys*, 36: R198–206, (2003)
- [35] Hyeon T, Lee SS, Park J, Chung Y, Na HB. Synthesis of highly crystalline and monodisperse maghemite nanocrystallites without a size-selection process. *J Am Chem Soc*, 123: 12798–801, (2001)
- [36] Harris LA, Goff JD, Carmichael AR, Riffle JS, Harburn JJ, Pierre TG, Saunders M. Magnetite nanoparticle dispersions stabilized with triblock copolymers. *Chem Mater*; 15: 1367–77, (2003)
- [37] Lutz JF, Stiller S, Hoth A, Kaufner L, Pison U, Cartier R. One-pot synthesis of pegylated ultra small iron-oxide nanoparticles and their in vivo evaluation as magnetic resonance imaging contrast agents. *Biomacromolecules*, 7: 3132–8, (2006)
- [38] Ito A, Shinkai M, Honda H, Kobayashi T. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *J Biosci Bioeng*, 100:1–11, (2005)
- [39] Gupta AK, Gupta M. Synthesis and surface engineering of ironoxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, 26: 3995–4021, (2005)
- [40] Numan AKDOĞAN, İnce Filmlerde Manyeto-Optik Ölçümler, Yıldız Teknik Üniversitesi F.B.E. Fizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet ŞİRİN (Y.T.Ü)

[41]Emrah Çöktüren, Ferromanyetik Filmlerde Oluşan Yüzey Manyetik Anizotropisinin Numerik Çözümlemesi, Yüksek Lisans Tezi Fizik Anabilim Dalı Danışman: Yrd. Doç. Dr.Mehmet BAYIRLI 2008 EDİRNE

[42] Amber E. Rydholm, Christopher N. Bowmana, Kristi S. Ansetha. “Degradable thiol-acrylate photopolymers: polymerization and degradation behavior of an in situ forming biomaterial” *Biomaterials* 26; 4495–4506, (2005)

[43] N. Shamim, L. Hong, K. Hidajat, M.S. Uddin, “Thermosensitive polymer coated nanomagnetic particles for separation of bio-molecules”, *Separation and Purification Technology* 53;164–170, (2007)

[44] Keunsuk Kim, Tae Hwan Kim, Jin Hee Choi, Jae Yeol Lee, Sang Soo Hah, Hyun-Oh Yoo, Seung Sang Hwang, Kyeong Nam Ryu, Hyeong Joong Kim, Jungahn Kim, Synthesis of a pH Sensitive PEO-Based Block Copolymer and its Application for the Stabilization of Iron Oxide Nanoparticles, *Macromol. Chem. Phys.* 211, 000–000, (2010)

[45] Ramazan Asmatulua, Michael A. Zalich, Richard. O. Clausa, Judy S. Riffle, “Synthesis, characterization and targeting of Biodegradable magnetic nanocomposite particles by external magnetic fields”, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 292;108–119, (2005)

[46] Stobie N, Duffy B, Hinder SJ, Mc Hale P, McCormack DE *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 72(1),62, (2009)

[47] Richard A. Nyquist and Steve Fiedler, Infrared study of vinyl acetate, methyl acrylate and methyl methacrylate in various solvents, *Vibrational Spectroscopy*, 6: 285-291, (1994)

[48]Ece Kök Yetimoğlu, M.Vezir Kahraman, Özgen Ercan, Z. Seden Akdemir, Nilhan Kayaman Apohan, N-vinylpyrrolidone/ acrylic acid/2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid based hydrogels: synthesis, characterization and their application in the removal of heavy metals accepted *Reactive and Functional Polymers* 67, (5) 451-460 (2007)

[49] Nilhan Kayaman-Apohan, Emel Akyürek, Synthesis and drug-release properties of biodegradable hydrogels having b-cyclodextrin, *Polym. Bull.* 70:2151–2167, (2013)

- [50] en.wikipedia.org/wiki/polycaprolactone (Temmuz, 2014)
- [51] Zhihua Gas, Qizhi Liang, Jie Zhang, Xiqin Jing, *Polymer Degradation and Stability*, 56, 209, (1997)
- [52] Sevim Karatas, , Zuhall Hos, gör, Nilhan Kayaman-Apohan, Atilla Güngör, Preparation and characterization of phosphine oxide containing organosilica hybrid coatings by photopolymerization and sol–gel process *Progress in Organic Coatings* 65: 49–55, (2009)
- [53] Keunsuk Kim, Tae Hwan Kim, Jin Hee Choi, Jae Yeol Lee, Sang Soo Hah, Hyun-Oh Yoo , Seung Sang Hwang, Kyeong Nam Ryu, Hyeong Joong Kim, Jungahn Kim, Synthesis of a pH-Sensitive PEO-Based Block Copolymer and its Application for the Stabilization of Iron Oxide Nanoparticles *Macromol. Chem. Phys.* 211, (2010)
- [54] H. Kim, H.S. Kwon, J. Ahn, C.H. Lee, I.S. Ahn, *Biocatal. Biotransform.* 27: 246–253, (2009)
- [55] S. Lu, J. Forcada, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 44: 4187–4203, (2006)
- [56] H. Bao, Z. Chen, L. Kang, P. Wu, J. Liu, *Mater. Lett.* 60: 2167–2170, (2006)

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Tuğçe BİÇER
Doğum Yeri ve Tarihi : Kırıkkale, 1989
Yabancı Dili : İngilizce
E-Posta : tuuce_bicer@hotmail.com

Öğrenim Durumu

Derece	Bölüm/Program	Üniversite/Lise	Mezuniyet Yılı
Lise	Fen	Ş.O.A Anadolu Lisesi	2007
Üniversite	Kimya	Marmara Üniversitesi	2011
Y. Lisans	Organik Kimya	Marmara Üniversitesi	2014

İş Deneyimi

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2009	AKSA Akrilik Kimya San.	Stajyer
2012-	KEKEP Medikal LTD. ŞTİ.	Kalite Sorumlusu

Kongre Etkinlikleri:

Uluslararası Kongreler:

1. Tuğçe Biçer, E Çakmakçı, Serap Demir, Nilhan Kayaman Apohan, Magnetic Nanoparticle Included Biodegradable Smart Hydrogel p880, 11-16.08.2013 / 44th World Chemistry Congress

