

**T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**pH ve SICAKLIĞA DUYARLI FAZ GEÇİŞİ
GÖSTEREN İÇ İÇE GİRMİŞ POLİMERİK AĞ
YAPILARININ SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU**

**Zümrüt Seden AKDEMİR
Kimyager**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nilhan KAYAMAN APOHAN**

İSTANBUL 2005

**T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**pH ve SICAKLIĞA DUYARLI FAZ GEÇİŞİ
GÖSTEREN İÇ İÇE GİRMİŞ POLİMERİK AĞ
YAPILARININ SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU**

Zümrüt Seden AKDEMİR

(Kimyager)

(141102620020231)

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nilhan KAYAMAN APOHAN**

İSTANBUL 2005

ÖNSÖZ

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

Yüksek Lisans çalışmam süresince, aktarmış olduğu teorik bilgiler ve deneysel katkılar ile göstermiş olduğu yakın ilgi, destek ve anlayışla bu çalışmanın tamamlanmasında büyük emeği bulunan tez danışmanım Doç. Dr. Nilhan Kayaman Apohan'a,

Bu çalışma esnasında laboratuvarlarında bulunan hassas terazi ve pH-metre cihazını kullanmama imkan tanıyan Analitik Kimya A.B.D.'nin çok değerli öğretim üyeleri ve asistanlarına ; çalkalayıcı su banyosunu kullanmama imkan veren Biyokimya A.B.D.'nin değerli öğretim üyeleri ve asistanlarına ; Fen Edebiyat Fakültesi Araştırma Görevlileri Dr.Sevim Karataş ve Dr.Vezir Kahraman'a;

Yaşantım boyunca hem maddi hem de manevi olarak hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen çok sevgili anneme, babama ve ablama,

Teşekkürü bir borç bilirim.

Haziran- 2005

Zümrüt Seden AKDEMİR

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
SEMBOL LİSTESİ.....	IX
KISALTMALAR.....	X
ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
TABLO LİSTESİ.....	XIII
BÖLÜM I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
I.1. GİRİŞ.....	1
I.2. AMAÇ.....	2
BÖLÜM II. GENEL BİLGİLER.....	3
II.1. POLİMERLERİN TANIMLANMASI VE YAPISINA BAĞLI OLARAK TÜRLERİ.....	3
II.1.1. HOMOPOLİMERLER.....	3
II.1.2. KOPOLİMERLER.....	4
II.2. POLİMERLERİN REAKSİYONLARI.....	7
II.2.1. BASAMAKLI POLİMERİZASYON.....	7
II.2.2. ZİNCİR POLİMERİZASYONU.....	8
II.3. SERBEST RADİKAL POLİMERİZASYONU.....	9
II. 4. HİDROJELLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	14

II.4.1. HİDROJEL TANIMI.....	14
II.4.2. ÇAPRAZ BAĞLANMA ŞEKLİNE GÖRE JELLER.....	16
II.4.3. HİDROJELLERİN ŞİŞME DAVRANIŞLARI.....	18
II.4.4. JELLERİN FAZ DEĞİŞİMİNDE ROL ALAN TEMEL ETKİLEŞİMLER.....	21
II.4.5. HİDROJELLERİN HAZIRLANMASINDA KULLANILAN METODLAR.....	23
II.4.6. HİDROJELLERİN KULLANIM ALANLARI.....	24
II.4.7. İLAÇ DAĞITIMINDA SENTETİK HİDROJELLER.....	26
II.4.8.ŞİŞMİŞ HİDROJELLERİN DİFFÜZYON ÖZELLİKLERİNİN KARAKTERİZASYONU.....	27
II.4.9. KURU HİDROJELLERİN ŞİŞME VE İLAÇ SALINIM KİNETİĞİ.....	27
 II.5. İÇ İÇE GİRMİŞ POLİMERİK AĞ YAPILAR (IPN) HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	29
II.5.1. IPN'LERİN TANIMI VE ÖZELLİKLERİ.....	29
II.5.2. IPN'LERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ.....	30
II.5.3. YAPI BAKIMINDAN HİDROJEL IPN'LERİN SINIFLANDIRILMASI.....	32
 II.6. KAYNAK BİLGİLERİN İRDELENMESİ.....	33
II.6.1. TARİHSEL GELİŞİM.....	33
II.6.2. SON YILLARDA YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	35
 BÖLÜM III. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	38
 III.1 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	38
 III. 2 KULLANILAN ALETLER.....	42
 III. 3 DENEYSEL YÖNTEMLER.....	43
III.3.1 POLİ(N-İSOPROPİLAKRİLAMİD) JELLERİNİN SENTEZİ.....	43
III.3.2 POLİ(N-VİNİL-2-PIROLİDON) JELLERİNİN SENTEZİ.....	45
III.3.3 IPN'LERİN SENTEZİ.....	46
III.3.4 HİDROJEL VE IPN'LERİN KARAKTERİZASYONU.....	47
III.3.4.1 Ekstraksiyon Yöntemi ile Jel Yüzdesi Tayini.	47
III.3.4.2 Şişme Ölçümleri.....	47
III.3.4.3 İlaç Yükleme ve Salınımı.....	48
III.3.4.4 Diffüzyon.....	49
 BÖLÜM IV. SONUÇLAR	51

IV.1 HİDROJELLERİN VE IPN'LERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYON.....	51
IV.2 EKSTRAKSİYON YÖNTEMİ İLE JEL YÜZDESİ SONUÇLARI.....	56
IV.3. HİDROJELLERİN VE IPN'LERİN pH DUYARLILIK DENEYLERİ.....	57
IV.3.1 HİDROJELLERİN VE IPN'LERİN pH 7.4'DE ŞİŞME DENEYLERİ.....	59
IV.4 HİDROJELLERİN VE IPN'LERİN SICAKLIĞA DUYARLILIK DENEYİ.....	60
IV.5 İLAÇ YÜKLEMESİ VE SALINIM SONUÇLARI.....	61
IV.6 HİDROJELLERİN VE IPN'LERİN SUDAKİ DİFFÜZYON DAVRANIŞLARI.....	66
IV.7 HİDROJELLERİN VE IPN'LERİN İLAÇ ÇÖZELTİSİNDE DİFFÜZYON DAVRANIŞLARI.....	69
BÖLÜM V. TARTIŞMA VE YORUM.....	72
KAYNAKLAR.....	79
ÖZGEÇMİŞ.....	85

ÖZET

pH ve SICAKLIĞA DUYARLI FAZ GEÇİŞİ GÖSTEREN İÇ İÇE GİRMİŞ POLİMERİK AĞ YAPILARININ SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU

Hidrojeller, su içinde kendi kuru ağırlıklarının %10-20'sinden bin katına kadar şişebilen, hidrofilik polimer ağ yapılarıdır .

Son otuz yıl içinde biomedikal uygulamalarda, hidrojeller , büyük bir önem kazanmışlardır. pH, sıcaklık, iyonik kuvvet, elektrik alan vb. gibi çevresel parametrelerdeki değişikliğe bağlı olarak hacimce faz geçişi gösterebilmeleri, düşük toksiteleri ve yüksek biyouyumlulukları hidrojellerin avantajlarıdır.

Poli(N-isopropilakrilamid), PNIPAAm, düşük kritik çözelti sıcaklığı(lower critical solution temperatur LCST) 32⁰C olan, en fazla bilinen sıcaklığa duyarlı hidrojeldir. LCST sıcaklığının altında, PNIPAAm, şişmiş haldedir ve şişme oranı lineer olarak artmaktadır çünkü polimer yapısındaki hidrofilik gruplar (amido) kendilerini çevreleyen su molekülleri ile moleküllerarası H-bağı kurarlar. Sıcaklık LCST'e doğru arttıkça , su molekülleri entalpi kazanırken jeldeki hidrofilik gruplar ise tekrar molekülüçi H-bağı kurmaya başlarlar ve bu esnada isopropil gruplarından kaynaklanan hidrofobik kuvvetler de artar. Bu nedenlerden dolayı, su molekülleri ve hidrofilik gruplar arasındaki H-bağları bozulur ve su jelden dışarı salınabilir. LCST sıcaklığında, PNIPAAm, büzölmüş haldedir. Jelin şişme oranı hızla azalır. Bu faz geçişi sayesinde; ilaç salınımı, doku mühendisliği, enzim immobilizasyonu ve buna benzer çeşitli biyomedikal ve biyomühendislik uygulamalarında, PNIPAAm hidrojeli çok kullanışlı olmaktadır.

İlaç salınımı, biyosensör kaplaması ve hücre nakli gibi birçok biyomedikal uygulama alanında kullanabilmek için, fotopolimerize olabilen hidrojeller üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Biyolojik ortamların belirli sıcaklık ve pH aralıklarına sahip olmaları ve vivo uygulamalarında, organik çözücü ya da monomer gibi toksik maddelerin istenmemesi gibi kısıtlamalar, fotopolimerizasyon yöntemi ile başarılı bir biçimde aşılmaktadır. Fotopolimerizasyon yönteminin bazı avantajları şunlardır; oda sıcaklığında hızlı kürleşme, düşük ısı açığa çıkması ve polimerizasyon esnasında kontrol edilebilmesidir. Poli(N-vinil-2-pirolidon) , fotopolimerleşebilen ve yapısına iyonik gruplar ilave edilerek farklı pH ortamlarına duyarlılık gösterebilen bir hidrojeldir.

İç içe girmiş polimerik ağ yapıları, birbiri içinde sentezlenmiş iki veya daha fazla polimerik ağ yapılarının karışımıdır. IPN'ler tam ya da semi-IPN formunda olabilirler. Tam-IPN'lerde, iki bileşen arasında kimyasal bağ bulunmazken; semi-IPN'lerde, bileşenler arasında bağlar bulunur. pH, sıcaklık veya iyonik kuvvet gibi etkenlere duyarlı IPN'ler sentezlemek mümkündür.

Bu çalışmada, PNIPAAm ve negatif yüklü PNVP ağlarından oluşan ardaşık tam-IPN'ler sentezlendi ve şişme davranışları, ilaç salınımı, diffüzyon mekanizmaları incelendi.

İlk olarak PNIPAAm hidrojelleri, oda sıcaklığında, serbest radikal polimerizasyon yöntemi ile çapraz bağlayıcı N,N'-metilenbisakrilamid ve başlatıcı potasyumpersülfat kullanılarak sentezlendiler. Reaksiyona girmemiş monomerlerin ve radikallerin uzaklaştırılması için hidrojeller distile su ile ekstrakte edildi ve ardından kurutuldu. Kurutulmuş, ekstrakte edilmiş PNIPAAm hidrojelleri, çeşitli oranlarda 2-akrilamido-2-metilpropil sulfonik asit (AMPS) içeren NVP monomer karışımları içine atıldılar. PNIPAAm hidrojelleri, denge şişme derecesine ulaşınca kadar monomer karışımlarında bekletildiler ve ardından tam-IPN'nin II. ağ yapısını oluşturmak üzere fotopolimerize edildiler.

Elde edilen tam-IPN'lerin, değişik pH ortamlarında ve farklı sıcaklıklarda şişme davranışları incelendi. İlaç salınımındaki performanslarını tayin etmek amacıyla ilaç yükleme ve salınımı çalışmaları ,pH 7.4'de 37⁰C'de yapıldı. Lidokain model ilaç olarak kullanıldı. Tam-IPN'lerin diffüzyon mekanizmaları suda ve ilaç çözeltisinde incelendi.

Haziran-2005

Zümrüt Seden Akdemir

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF pH AND THERMO-SENSITIVE INTERPENETRATING POLYMER NETWORKS

Hydrogels are hydrophilic polymer networks that can swell from 10-20 % up to thousands of times to their dry weight in water.

Hydrogels have gained a great importance as a biomedical applications in the last few decades. They are capable of undergoing a volume phase transition in response to a change in external parameters such as pH, temperature, ionic strength , electric field etc. Another advantages of hydrogels are their low toxicity and high biocompatibility.

Poly(N-isopropylacrylamide), PNIPAAm, is one of the well-known thermosensitive hydrogel that has a lower critical solution temperature (LCST) at 32⁰C. At the temperature below LCST; PNIPAAm is in swollen state, swelling ratio of the gel increases linearly because the hydrophilic groups (amido) in the polymer structure form an intermolecular H-bonds with the surrounding water molecules. As the temperature rises through LCST, water molecules gain an enthalpy and the hydrophilic groups in the gel turn to intramolecular H-bonds by the same time hydrophobic forces of isopropyl groups increase. Due to these reasons, H-bonds between water molecules and hydrophilic groups break down and water can release out of the gel. At LCST, PNIPAAm is in shrunken state. The swelling ratio of the gel decrease rapidly. This phase transition makes PNIPAAm hydrogels very useful in biomedical and bioengineering applications like drug delivery, tissue engineering, enzyme immobilization and variety of other related and potential uses.

Photopolymerized hydrogels have been investigated for a number of biomedical applications including drug delivery, coating for biosensors and for cell transplantation. In vivo applications, biological systems require a narrow range of temperature or pH, also the absence of toxic materials like organic solvents or monomers; some photopolymerization systems can overcome these limitations succesfully. Photopolymerization has several advantages ; fast curing rates at room temperature, minimal heat production and control during polymerization. Poly (N-vinyl-2-pyrrolidone) is a photopolymerizable hydrogel and by adding an ionic groups into its structure it would show a response to different pH environments.

Interpenetrating polymer networks, IPNs, are a mixture of two or more polymeric networks, synthesized within each others. IPNs can be in full- or semi-IPNs forms. In full-IPNs, there would be no chemical bonds between the two components. Semi-IPNs have some junctions between constituents. It is possible to synthesize IPNs that are sensitive to pH, temperature or ionic strength.

In this work, sequentially full-IPNs, composed of PNIPAAm and negatively charged networks of PNVP were prepared and their swelling behaviours, drug release and diffusion mechanisms were investigated.

In the first step, PNIPAAm networks were synthesized at room temperature by free radical polymerization method. N-N'-methylenebisacrylamide was used as a crosslinker and potassium persulfate as an initiator. For removing the unreacted monomers or radicals in the hydrogels, PNIPAAm hydrogels extracted in distilled water and then dried in sterilizer. Dried, extracted PNIPAAm hydrogels immersed in monomer mixtures of NVP which have a variety amounts of 2-acrylamido-2-methylpropyl sulfonate (AMPS). PNIPAAm hydrogels kept waiting in monomer mixtures till reaching the equilibrium swelling degree after that they phopolymerized to form the second network of the full-IPNs.

Swelling behaviours of the prepared full-IPNs, were observed in different pH and temperature mediums. Drug uptake and release studies were carried out in pH 7.4 at 37⁰C, for to determine the potential of the full-IPNs in drug delivery. Lidocain was used as a model drug. Diffusion mechanisms of the full-IPNs were observed in water and drug solution.

June- 2005

Zümürüt Seden Akdemir

SEMBOL LİSTESİ

C	: Katalizör
D	: Diffüzyonel sabit
f	: İyonik ünite sayısı
ΔG	: Serbest Enerji Değişimi
I	: Başlatıcı
l	: Kalınlık
M	: Monomer
M	: % denge şişme oranı
n	: Mol sayısı
n	: Diffüzyona ait üssel birim
N	: Ortalama segment sayısı
P	: Polimerizasyon
R	: Radikal
T	: Sıcaklık
X	: Çapraz bağlayıcı
v	: Hacim fraksiyonu
χ	: Etkileşim parametresi
μ	: Kimyasal potansiyel
δ	: Yoğunluk

KISALTMALAR

AIBN	: α,α' -azobisisobutronitril
AMPS	: 2-Akrilamido-2-metilpropil sulfonik asit
BME	: Benzoin metil eter
BSA	: Bovin Serum Albumin
D.A	: Tripropilen glikol diakrilat
Full-IPNs	: Tam-İç içe girmiş polimerik ağ
IPN	: İç içe girmiş polimerik ağ
KPS	: Potasyum persulfat
LCST	: En Düşük Kritik Çözelti Sıcaklığı (lower critical solution temperature)
LD	: Lidokain
MBA	: N-N'-metilen bisakrilamid
NaAMPS	: Sodyum 2-Akrilamido-2-metilpropil sulfonik asit
NVP	: N-vinil 2-pirolidon
PAAm	: Poli(akrilamid)
PEG	: Polietilenglikol
PEO	: Poli(etilen oksit)
PET	: Poli(etilentereftalat)
PEVA	: Poli(etilen-ko-vinilasetat)
PGA	: Poli(glikolik asit)
PHEMA	: Poli(2-hidroksietilmetakrilat)
PLA	: Poli(laktik asit)
PNIPAAm	: Poli(N-isopropilakrilamid)
PNVP	: Poli(N-vinil 2-pirolidon)
PVA	: Poli(vinilalkol)
Semi-IPNs	: Yarı-İç içe girmiş polimerik ağ
TEMED	: N,N,N',N'-tetrametiletildiamin

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>SAYFA NO</u>
Şekil II 4 1. Çapraz bağlı polimer ağ yapısı.....	14
Şekil II 4 2. Moleküleri etkileşimler , moleküllerarası etkileşimler	16
Şekil II 4 3. Çapraz bağlanma mekanizması.....	17
Şekil II. 4. 4. Çapraz bağlanmanın 3 boyutlu görüntüsü.....	18
Şekil II.4.5. Jellerin şişmiş ve büzölmüş halleri.....	18
Şekil II 5 1. IPN yapısı.....	29
Şekil II 5 2. Ardaşık IPN sentezi.....	30
Şekil II 5 3. Eş zamanlı IPN sentezi.....	31
Şekil II 5 4. Tam IPN.....	32
Şekil II 5 5. Yarı-IPN.....	33
Şema III 1 . PNIPAAm sentez şeması.....	44
Şema III.2. PNVP sentez şeması.....	46
Şekil IV.1. %1 AMPS içeren PNVP'un FT-IR spektrumu.....	53
Şekil IV.2. PNIPAAm'a ait FT-IR spektrumu.....	54
Şekil IV.3. I1 kodlu numunenin FT-IR spektrumu.....	55
Şekil IV 4. N kodlu numunenin pH 2, 5 ve 7.4 ortamında ulaştığı ağırlıkça şişme yüzdeleri.....	57
Şekil IV 5. V0,V1 ve V2 kodlu numunelerin pH 2,5 ve 7.4 ortamında ulaştığı ağırlıkça şişme yüzdeleri.....	58
Şekil IV 6. I0,I1 ve I2 kodlu numunelerin pH 2,5 ve 7.4 ortamında ulaştığı ağırlıkça şişme yüzdeleri.....	58
Şekil IV 7. pH 7.4'de N, V0 ve ikisinin IPN'si olan I0 kodlu numunenin zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdesi	59
Şekil IV 8. pH 7.4'de N, V1 ve ikisinin IPN'si olan I1 kodlu numunenin zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdesi.....	59
Şekil IV 9. pH 7.4'de N, V2 ve ikisinin IPN'si olan I2 kodlu numunenin zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdesi.....	60
Şekil IV 10. N kodlu numunenin belli sıcaklık değerlerine karşılık gösterdiği ağırlıkça şişme yüzdesi.....	60
Şekil IV 11. V0 , V1 ve V2 hidrojellerinin belli sıcaklık değerlerine karşılık gösterdiği ağırlıkça şişme yüzdesi.....	61
Şekil IV 12. I0,I1 ve I2 kodlu IPN'lerin belli sıcaklık değerlerine karşılık gösterdiği ağırlıkça şişme yüzdesi.....	61
Şema IV 1. Lidokainin uv-visible.....	62
Şekil IV 13.Kalibrasyon eğrisi.....	62
Şekil IV 14. Grafikte V0, V1 ve V2 hidrojellerinin ilaç çözeltilisi içinde zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri	63

Şekil IV 15. Grafikte N kodlu numunenin ve I0 , I1 ve I2 kodlu IPN'lerin ilaç çözültisi içinde zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri	63
Şekil IV 16. V0, V1 ve V2 hidrojellerinin içlerine aldıkları ilaç miktarının (mg) kuru jele (g) oranlarının zamana karşı grafiği	64
Şekil IV 17. N kodlu hidrojin ve I0 , I1 ve I2 kodlu IPN'lerin içlerine aldıkları ilaç miktarının (mg) kuru jele (g) oranlarının zamana karşı grafiği.....	64
Şekil IV 18. Bütün hidrojel ve IPN numunelerinin % salınım miktarlarının zamana karşı grafiği.....	65
Şekil IV 19. N, V0 ve ikisinin IPN'si olan I0 kodlu numunenin suda zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri.....	66
Şekil IV 20. N, V1 ve ikisinin IPN'si olan I1 kodlu numunenin suda zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri.....	66
Şekil IV 21. N , V2 ve ikisinin IPN'si olan I2 kodlu numunenin suda zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri.....	67
Şekil IV 22. V0, V1, V2 kodlu hidrojellerin $\ln F'$ e karşı $\ln t$ eğrileri.....	67
Şekil IV 23. N kodlu hidrojin ve I0,I1 ve I2 kodlu IPN'lerin $\ln F'$ e karşı $\ln t$ eğrileri.....	68
Şekil IV 24. V0 , V1 ve V2 kodlu hidrojellerin ilaç çözültisi içinde zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdesi.....	69
Şekil IV 25. N kodlu hidrojin ve I0 , I1 ve I2 kodlu IPN'lerin ilaç çözültisi içinde zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdesi.....	69
Şekil IV 26. V0, V1, V2 kodlu hidrojellerin $\ln F'$ e $\ln t$ grafiği.....	70
Şekil IV 27. N kodlu hidrojin ve I0, I1, I2 kodlu IPN'lerin $\ln F'$ e $\ln t$ grafiği.....	70

TABLO LİSTESİ

	<u>SAYFA NO</u>
TABLO II 4 .1 Tıpta kullanılan önemli hidrojel polimerleri	25
TABLO III 1 . PNVP hidrojellerinin kompozisyon tablosu.....	45
TABLO III 2 IPN'lerin kompozisyon tablosu.....	47
TABLO IV 1 . Hidrojellerin % jel oranı ve % denge şişme değerleri	56
TABLO IV 2 IPN'lerin % jel oranları ve % denge şişme değerleri.....	57
TABLO IV 3 Hidrojellere yüklenmiş olan toplam ilaç miktarları ve salınım deneyi sonrasında hidrojel içinde kalan ilaç miktarı.....	65
TABLO IV 4. Hidrojellerin ve IPN'lerin, 25 ⁰ C'de, distile su içindeki karakteristik sabit k, diffüzyonel sabit n, diffüzyon sabiti D ve şişme mekanizması tablosu.....	68
TABLO IV 5. Hidrojellerin ve IPN'lerin, 25 ⁰ C'de, ilaç çözeltisi içindeki karakteristik sabit k, diffüzyonel sabit n, diffüzyon sabiti D ve şişme mekanizması tablosu.....	71

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

I.1. GİRİŞ

Biyomedikal ve biyomühendislik alanlarında yaygın olarak kullanılan biyomalzemeler, gün geçtikçe önemi ve uygulama alanı artan biyouyumlu, güvenilir, etkin, doğal ya da yapay kökenli; organ, doku veya vücut işlevini iyileştiren, arttıran ya da onların yerini tutan maddelerdir.

Hidrojeller, suda şişebilen çapraz bağlı polimerik yapılardır ve biyomalzeme olarak son otuz yıl içinde geniş bir kullanım alanı kazanmışlardır. Kullanım alanlarına örnek olarak; ilaç salınımı, kontak lensler, implant, doku mühendisliği, biyosensörler verilebilir. Hidrojellerin en büyük avantajlarından biri; pH, sıcaklık, iyonik kuvvet ve elektrik alan gibi çevresel etkenler karşısında hacimce faz geçişi göstermeleridir, dezavantajlarından biri ise genellikle mekanik özelliklerinin zayıf olmasıdır. Bu sorunu iç içe girmiş polimerik ağ yapılar (IPN) sentezleyerek aşmak mümkündür. IPN'ler iki veya daha fazla polimerik ağ yapılarının karışımlarından oluşur ve polimerlerin arasında herhangi bir kimyasal bağ olmadığı için, her bir ağ yapı kendisine ait özelliklerini koruyabilir.

Poli(N-isopropilakrilamid) ,PNIPAAm, sıcaklığa duyarlı olarak hacim değiştiren en önemli hidrojeldir. En düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST), 32⁰C'dir. İlaç taşıma aracı olarak kullanılan biodegrade olmayan bu hidrojelin şişmiş haldeyken mekanik özellikleri zayıflar ve parçalanması kolaylaşır. Ancak bu durum absorpladığı ilacın tamamını saldıktan sonra cerrahi olarak ortamdaki uzaklaştırılmasını zorlaştırır. Farklı polimerler ile PNIPAAm hidrojelinin IPN'leri veya kopolimerleri sentezlenerek bu sorunu çözmek mümkündür.

Bazı hidrojeller, monomerlerin ultraviyole ışınlar kullanılarak ve fotobaşlatıcı varlığında polimerleştirilmesiyle elde edilirler. Fotopolimerizasyon, serbest radikal polimerizasyon yöntemine göre daha hızlı olduğundan ve kolay kontrol edilebildiğinden, sıvı monomer veya makromerleri hidrojellere dönüştürmek için tercih edilmektedir. PNVP, fotopolimerizasyon ile sentezlenebilen ve yapısına katılan iyonik gruplar sayesinde değişik pH ortamlarına duyarlılık gösteren hidrojeldir.

Bu iki hidrojelin iç içe girmiş polimerik ağ yapılarının sentezlenmesi ile hem pH'ya hem de sıcaklığa duyarlılık gösteren ve mekanik özellikleri geliştirilmiş ilaç taşıma aracı elde etmek mümkündür.

I.2. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı , PNVP ile PNIPAAm'ın iç içe girmiş polimerik ağ yapılarının sentezi ve bu hidrojellerin şişme davranışlarının, çeşitli pH'larda ve sıcaklıklarda incelenmesi; ilaç salınım kinetiğinin model ilaç olarak lidokain varlığında tayini ve diffüzyon mekanizmalarının incelenmesidir.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

II.1 POLİMERLERİN TANIMLANMASI VE YAPISINA BAĞLI OLARAK TÜRLERİ

Polimerler, monomer olarak adlandırılan küçük moleküllerin birbirlerine kimyasal bağlarla bağlanmasıyla oluşan büyük moleküllerdir. Monomer birimlerinin bir araya gelerek oluşturdukları reaksiyonlara polimerizasyon reaksiyonları denir.

Polimerler yapılarında buldukları monomer çeşitlerine göre sınıflandırılırlar:

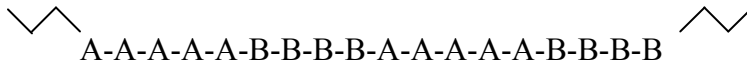
II.1.1 Homopolimerler

Tek tür monomerden oluşan polimer zinciridir. $X(A)_iY$ formülü ile verilen bu tip polimerlerde A yinelenen birimi, X ve Y ise zincirin başında ve sonunda bulunan grupları ifade eder. Homopolimerler; doğrusal, dallanmış ya da çapraz bağlı yapıda olabilirler.

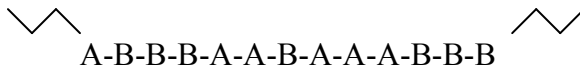
Ardarda kopolimerler (Alternating Copolymers) :



Blok kopolimerler (Block Copolymers) :

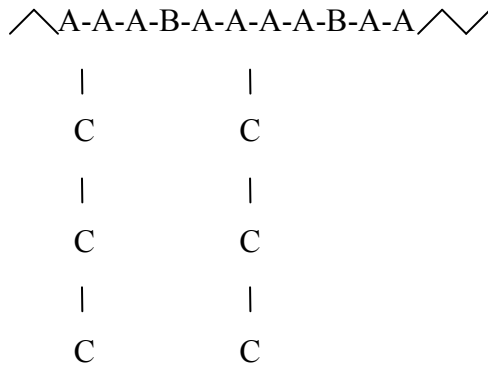


Rastgele kopolimerler (Random Copolymers) :

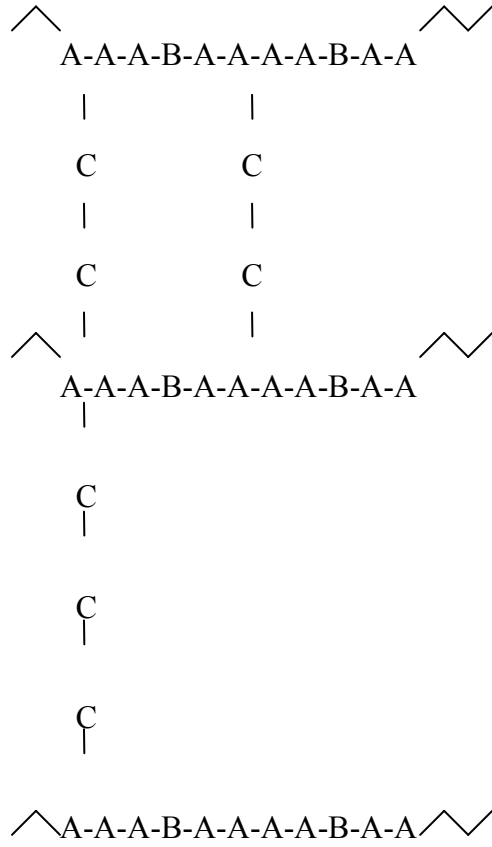


Kopolimerler, dallanmış, doğrusal olmayan bir yapı da gösterebilirler;
bunlara örnek olarak ,

Aşı kopolimerler (Graft Copolymers) :



Çapraz bağlı kopolimerler (Cross-linked Copolymers)



verilebilir.

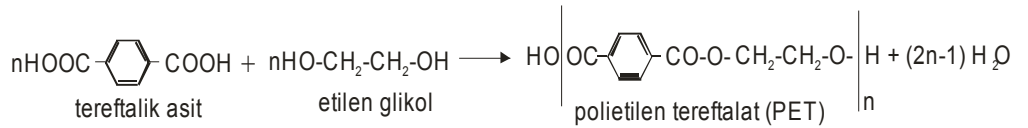
II.2 POLİMERİZASYON REAKSİYONLARI

Sentetik polimerik maddeler, ilk olarak 1929 yılında Carothers tarafından , polimerler ile başlangıç monomeri arasındaki kompozisyon esas alınarak , kondensasyon polimerleri ve katılma polimerleri olarak iki büyük sınıfa ayrılmıştır. Daha sonra 1953'te Flory tarafından, mekanizmalarına göre basamaklı ve zincir polimerizasyon reaksiyonları olarak sınıflandırılmıştır. [1-3]

II.2.1 Basamaklı Polimerizasyon

Basamaklı polimerizasyon reaksiyonu, genel olarak fonksiyonlu grup içeren iki molekül arasında meydana gelen reaksiyonları kapsar . Bu tür reaksiyonların en önemli örneği kondensasyon polimerizasyonudur. Kondensasyon polimerizasyonunda küçük moleküller kondensasyon reaksiyonları ile bağlanarak polimer moleküllerini meydana getirir. Reaksiyon sonunda çoğu kez su molekülü gibi küçük moleküller açığa çıkar. Polimerdeki yinelenen birim , reaksiyona giren monomerlerin fonksiyonalitesine bağlıdır. Fonksiyonalite, monomer molekülü başına düşen fonksiyonel grup sayısıdır. Fonksiyonalite ikiden küçükse düşük molekül ağırlıklı kondensasyon ürünü, ikiye eşitse düz zincir yapıda polimer, ikiden büyükse çapraz bağlı ağ yapısında polimerler elde edilir.

Bu tür reaksiyonlara örnek olarak , tereftalik asit ve etilenglikolden çıkılarak hazırlanan, polietilentereftalat (PET) sentezi verilebilir.

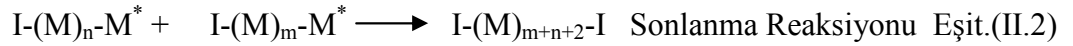
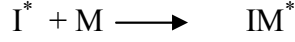


Kondensasyon polimerizasyonlarının genel özelliklerini şöyle sıralayabiliriz:[3,4]

1. Ortamda bulunan herhangi iki molekül türü reaksiyona girebilir.
2. Monomer konsantrasyonu reaksiyon başlangıcından itibaren hızla düşer.
3. Reaksiyon süresince polimer molekülünün ağırlığı sürekli artar.
4. Yüksek molekül ağırlıklı polimerler elde etmek için uzun reaksiyon süreleri gerekir.
5. Kullanılan monomerlerin saflığı yüksek olmalıdır.
6. Denge reaksiyonu oldukları için kontrol edilebilmeleri kolaydır.[5]
7. Reaksiyonun herhangi bir aşamasında ortamda çok farklı molekül ağırlığı dağılımı olan moleküllerin bir karışımı bulunur.

II.2.2 Zincir Polimerizasyonu

Doymamış çift bağlar içeren bileşiklerin bu bağlar üzerinden verdiği polimerizasyon reaksiyonlarıdır. Zincir polimerizasyonu reaksiyonun başlangıcında çifte bağların veya gerilimli halkaların açılmasıyla oluşur. Polimer zincirindeki yinelenen birimler aynı olup genellikle vinil monomerleridir. Polimerizasyon mekanizması , çifte bağların açılması ile oluşan aktif merkezlere yeni monomerlerin katılması esasına dayanır. Aktif merkez bir anyon veya katyon olabildiği gibi çiftleşmemiş bir elektronu bulunan ve serbest radikal adı verilen bir ara ürün de olabilir. Aktif merkez, genellikle başlatıcı olarak adlandırılan ve bazı koşullarda kararsız maddelerin parçalanması sonucu oluşur. Aktif merkez, ortamdaki bir vinil monomerinin çifte bağı ile reaksiyona girerek monomere katılır ve çok kısa bir sürede çok sayıda monomer molekülü , büyümekte olan zincire katılır.[4,6] En sonunda , büyümekte olan iki aktif merkez birbiri ile reaksiyona girerek zincir büyüme reaksiyonu sonlanır ve polimer molekülleri oluşur.



Zincir polimerizasyonunun genel özelliklerini şöyle sıralayabiliriz :[3,4]

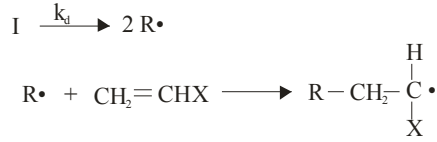
1. Monomer birimleri sadece büyüme reaksiyonunda tek tek zincire katılır.
2. Monomer konsantrasyonu reaksiyon süresince giderek azalır.
3. Yüksek molekül ağırlığına sahip makromoleküller bir anda oluşurlar. Polimerlerin molekül ağırlığı reaksiyon süresince çok az değişir.
4. Reaksiyon süresi uzatılırsa verim artar, fakat molekül ağırlığı pek değişmez.
5. Reaksiyon sadece monomer, yüksek molekül ağırlıklı polimer ve çok az oranda (10^{-8} kadar) büyümekte olan radikal zincirleri bulunur.

II.3 SERBEST RADİKAL POLİMERİZASYONU

Serbest Radikal polimerizasyon zincir polimerizasyonları içinde en yaygın kullanılanıdır. $CH_2=CR_1R_2$ genel yapıdaki monomerlerin polimerleştirilmesinde kullanılır. Diğer zincir polimerizasyon reaksiyonlarında olduğu gibi başlama, çoğalma ve sonlanma aşamalarını içerir.[7,8,9]

i. Başlama Aşaması :

Başlatıcının homolitik parçalanmasıyla, bir çift serbest radikal meydana gelir. Daha sonra radikal monomerle reaksiyona girerek monomerik radikal oluşur.



R radikaline genellikle başlatıcı radikal veya primer radikal denir. Radikalın tekrar üretimi zincir reaksiyonlarının karakteristiğidir.

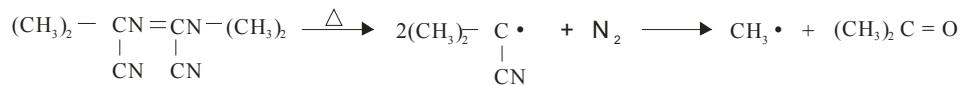
Serbest radikaller birkaç yoldan üretilebilirler.

1. *Termal (Isısal) Bozunma :*

Bu yöntem organik peroksitlere, azo, diazo bileşiklerine ve hidroperoksitlere uygulanır. Örneğin : Benzoil peroksit ısıtıldığı zaman karbondioksit açığa çıkar ve fenil radikali oluşur.



Benzer şekilde α, α' -azobisisobutronitril (AIBN)'de termal yolla parçalanarak siyanopropil radikali verir. İleri yarımla ile metil radikali ve aseton oluşur.

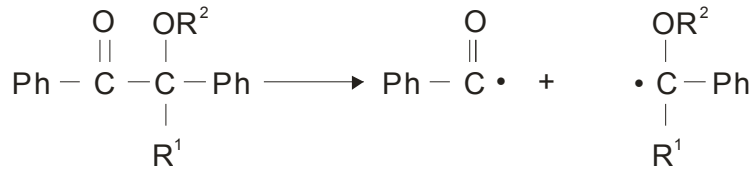


2. *Fotoliz :*

Çeşitli fonksiyonel grup içeren aromatik karbonil bileşikleri elektromanyetik ışınların (özellikleUV) etkisiyle radikal vermek üzere doğrudan fotoparçalanmaya uğrarlar. Fonksiyonel grubun yapısına ve moleküldeki yerine göre parçalanma, karbonil grubunun yanındaki bağdan (α - yarımlası) veya karbonil grubuna göre β

pozisyonundaki bağdan (β -yarılması) gerçekleşir. Örnek olarak, benzoin ve benzoin alkil eterler verilebilir. Bu bileşiklerin maksimum absorpsiyon spektraları $\lambda_{\max} = 320 \text{ nm}$ dir.

Vinil monomerinin yokluğunda benzoin ve benzoin alkil eterlerin fotolizi benzoil ve α -alkoksi benzil radikalini vermiştir. Benzoil radikalinin hidrojen abstraksiyonu ve dimerizasyon reaksiyonları ile benzaldehit ve benzil gibi yan ürünler görülmüştür.

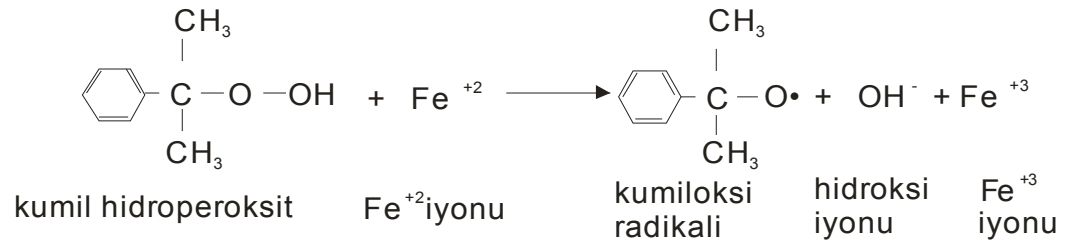


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alkil}$

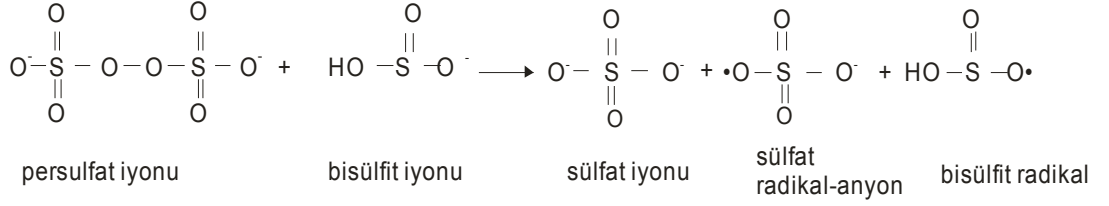
$\text{R}^2 = \text{H}, \text{Alkil}$

3. Redoks Reaksiyonları :

Redoks reaksiyonları genellikle düşük sıcaklıkta gerçekleştirilen polimerizasyonlarda tercih edilir. Örneğin,

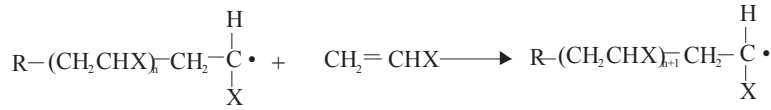


veya



ii. Büyüme Aşamaları :

Oluşan aktif monomerik radikallerin, monomer molekülleriyle reaksiyona girmesiyle, reaksiyon süresince büyüme devam eder. Çoğalma aşamasında yüzlerce bazen binlerce monomer birimi zincire katılabilir.



Eşit.(II.3)

iii. Sonlanma Aşamaları :

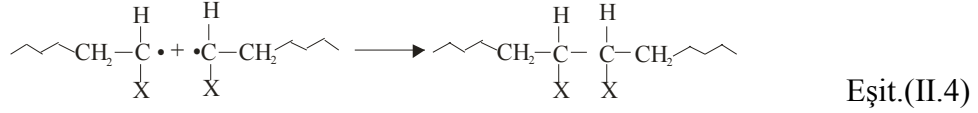
Çoğalma, sistemindeki tüm monomer tükenene kadar devam edecektir. Fakat özellikle reaktif tanecikler olan serbest radikaller aktif olmayan kovalent bağlar yapmaya eğilimlidirler. Bu sebepten radikal konsantrasyonu çok yüksek olduğu zaman kısa zincirler elde edilir.

Zincirlerin sonlanması çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir :

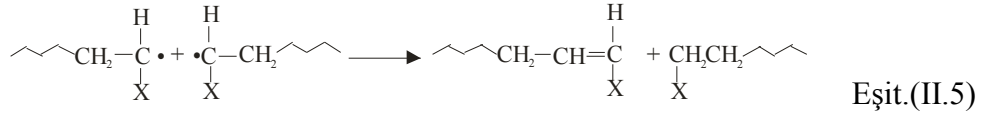
1. İki aktif zincir ucunun etkileşmesi
2. Bir aktif zincir ucuyla bir başlatıcı radikalın reaksiyonu
3. Aktif merkezin bir başka moleküle (çözücü, başlatıcı, monomer) transferi ile sonlanma
4. Safsızlıklarla (oksijen gibi) veya inhibitör ile etkileşme

Başlıca sonlanma reaksiyonları aşağıdaki gibi gösterilebilir :

a.) Birleşme ile sonlanma : İki zincir sonu bir uzun zincir oluşturmak için birleşirler.



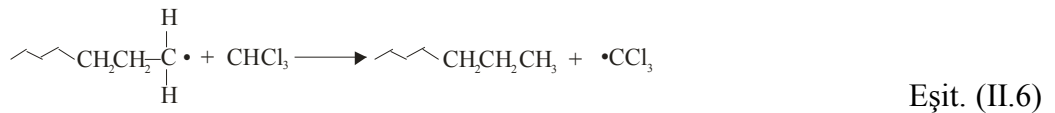
b.) Orantısız Sonlanma : Bir zincir ucundan hidrojen abstraksiyonu ile bir doymamış grup içeren iki ölü polimer zincirinin oluşması.



Monomerin cinsine göre ve polimerleşme koşullarına göre bir sistemde sonlanma proseslerinin biri veya her ikisi de geçerli olabilir.[10,11]

Sonlanmanın cinsi genel olarak oluşan polimerin molekül ağırlığını etkiler. Orantısız sonlanma ile oluşan radikal polimerleşmesinden , birleşme ile sonlanana göre molekül ağırlığı daha da düşük polimer elde edilir.

c. Transfer Reaksiyonları: Zincir transferi başlatıcıya, çözücüye, polimere ve monomere olabilir. Transfer reaksiyonu ile zincirin büyümesi dururken yeni bir radikal üretilmiş olur. Eğer bu radikal yeterince aktif ise, yeni bir polimer zincirinin oluşumu başlatılabilir. Örneğin çözücüye transfer,



II.4. HİDROJELLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

II.4.1. Hidrojel Tanımı:

Jel hakkında birçok bilim adamı çeşitli tanımlar yapmışlardır. [12]

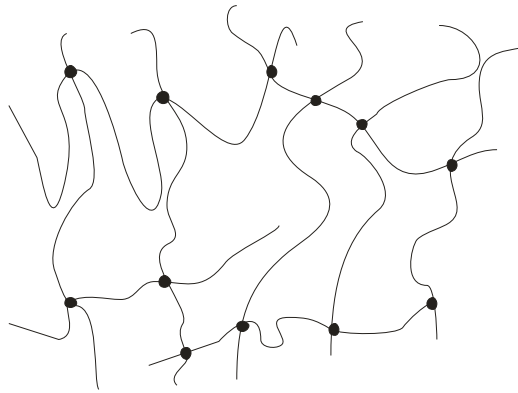
· " en az iki bileşenden oluşan ve her iki bileşenin sürekli ve iç içe bulunduğu, katılara özgü mekanik özellikler gösteren yapılardır." P.H.Hermans (1949)

· " dispersiyon ortamının sol partikülleri tarafından tamamen absorbe edildiği yarı-sert bir sol kütesidir." P.W. Atkins (1990)

· "solvent içinde şişmiş çapraz bağlı polimer ağ yapılarıdır." T.Tamaka (1987)

· " iki veya daha fazla bileşenden oluşan, yumuşak, katı veya katımsı bir maddedir. Jeli oluşturan bileşenlerin biri sıvı olup fazla miktarda bulunur. " O. Kramer. (1994)

Hidrojeller için çapraz bağlı ve üç boyutlu hidrofilik polimer ağ yapılarıdır tanımı yapılabilir. Suda çözünmezler ama şişerler. Diğer bir tabirle; hidrojeller suda çözünmeyip,kendi ağırlıklarının %20-100 katı kadar suyu yapılarında tutabilirler . Bu oran % 100' ün üstüne çıkarsa bu tip hidrojellere süperabsorban hidrojeller denir.



Şekil II 4 1. Çapraz bağlı polimer ağ yapısı.

Hidrojel tanımı altında bahsedilebilecek hem doğal hem de sentetik yapıda çok fazla materyal vardır. Bunlara örnek verilecek olunursa; dekstran, nişasta ve kolajen gibi doğal polimerler çapraz bağlanarak hidrojel oluşturabilirler. Sentetik bazlı hidrojellere örnek ise; poli(akrilamid), poli(etilen oksit), poli(n-vinil 2-pirolidon), poli(vinilalkol) vs. verilebilir. İlk olarak, Wichterle ve Kim, sentetik biouyumlu materyal olarak, poli(2-hidroksietilmetakrilat) bazlı hidrojel sentezleme fikrini ortaya atmışlardır. [13]

Son zamanlarda hidrojeller; kontrollü ilaç salınım sistemleri, yapay kan damarları, yumuşak doku substitüsyonu ve kontak lensler gibi biomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Biomedikal uygulamalarda, PNIPAAm hidrojelleri çok fazla tercih edilmektedir çünkü suda 31-34⁰ C gibi, insan vücuduna yakın bir sıcaklıkta düşük kritik çözelti sıcaklığına (lower critical solution temperature) sahiptir. PNIPAAm hidrojelleri, LCST altına soğutulduğunda şişerler ve LCST üstüne ısıtıldığında ise çökerler (collapse). Son zamanlarda, bu hidrojel, çok fazla dikkat çekerek çeşitli teorileri: ağ yapıların şişmesi, biopolimerlerin katlanması ve katlanmaması (folding and unfolding), yumak-kürecik geçişi vb. açıklayabilmek için bir model sistem olarak gözlemlenmeye başlandı.[14,15] Ayrıca, kontrollü ilaç dağıtımından çözücü ayırma uygulamalarına kadar çok geniş bir kullanım alanına sahiptir.[16-19]

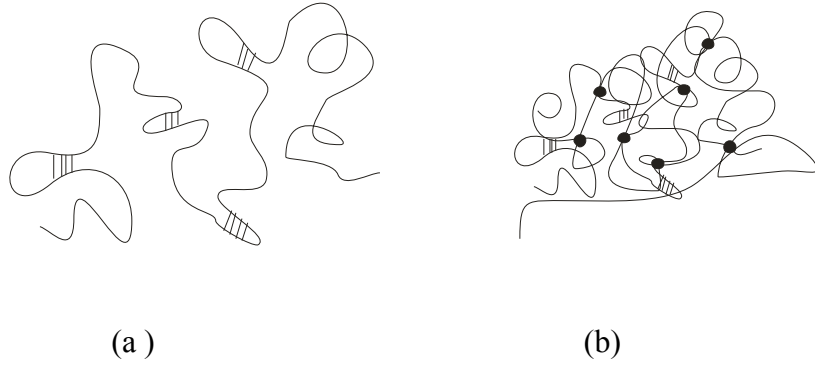
Monomer karışımından hidrojeller hazırlanmasıyla kopolimerik bloklar sentezlemek mümkündür. İyonik grupların (2-akrilamido-2-metilpropil sulfonat) kopolimer olarak jele katılmasıyla pH a karşı duyarlılık seviyesinde farklılıklar gözlenebilir. Stimulide ,pH ve sıcaklık gibi, küçük değişikliğe bile duyarlılık gösterip çok büyük hacim değişikliğe uğrayan hidrojeller üzerine son zamanlarda çok fazla araştırma yapılmıştır. [20,21]

II.4.2. Çapraz Bağlanma Şekline Göre Jeller :

Jeller çapraz bağlanma türüne göre ikiye ayrılır.

- Fiziksel hidrojjeller (kovalent bağ içermezler)
- Kovalent hidrojjeller

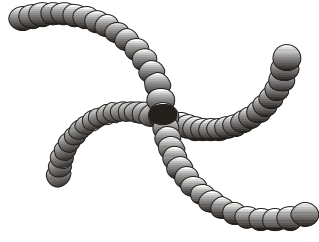
Fiziksel hidrojjeller tersinirdir ve hem aynı zincir üzerindeki molekül içi bağlarla hem de farklı zincirler arasındaki moleküller arası bağların varlığı ile oluşurlar.



Şekil II 4 2. Moleküliçi etkileşimler (a) , moleküllerarası etkileşimler (b)

Fiziksel hidrojjelleri bir arada tutan kuvvetler :

1. Hidrofobik etkileşimler / Van der Waals kuvvetleri Örneğin : LCST polimerler, hidrofilik-hidrofobik blok kopolimerler (PEO-b-PPO-b-PEO)
2. Hidrojen bağları (H ve C,N,O ve F arasında gerçekleşir örneğin , jelatin ve poli (vinilalkol).
3. İyonik kuvvetler örneğin ; sodyum aljinat, divalent katyonların çapraz bağlanması ile tuz köprüleri oluşur.
4. Kristal segmentler : Örnek : isotaktik PVA, isotaktik poli(metakrilik asit)
5. Protein Etkileşimi : Örneğin : Alfa-heliks yapılarında katlanma sonucu oluşan yumak-kürecik geçişi.

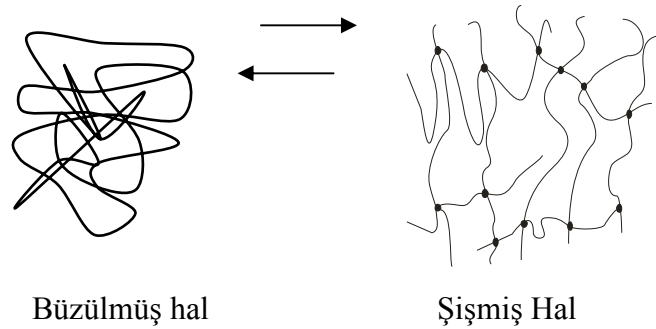


Şekil II. 4. 4. Çapraz bağlanmanın 3 boyutlu görüntüsü.

II.4.3 Hidrojellerin Şişme Davranışı

Hidrojellerin karakteristik özelliği, su varlığında şişerken suyun noksanlığında büzülmesidir. Polimer zincirinin hidrofilliği ve çapraz bağ yoğunluğu, hidrojelin şişmesinde kontrolü sağlayan en önemli iki faktördür. İstenilen özellikte hidrojel hazırlayabilmek için, ağ yapının iskeletine stimuli-hassas komonomer ya da asılı gruplar ilave edilebilir. Bu gibi hidrojeller; şişme, büzülme, eğilme (bend) ve hatta parçalanma yeteneğine sahiptirler. Bu stimuli-hassas 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.

Şekil II .4. 5’ de jellerin şişmiş ve büzülmüş halleri görülmektedir.



Şekil II.4.5. Jellerin şişmiş ve büzülmüş halleri

Polimer ağı ve çevresindeki sulu fazın arasındaki kimyasal potansiyel su farkı şişmeye neden olan faktördür. Bir başka deyişle, jel ağındaki polimer segmentlerinden kaynaklanan osmotik basınç şişmeye neden olur. Jelin bir çözücü ortamından diğerine aktarıldığında, ısıtıldığında veya soğutulduğunda, hacmindeki bu ani değişikliğin sebebi polimer ağ yapısı üzerine uygulanan üç kuvvet ile açıklanabilir : Kauçuk elastisitesi, polimer-polimer etkileşimi ve hidrojen-iyonu basıncı. Jel üzerine etkileyen 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 etkileyen yönlenmiş 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 etkileyen 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 basıncıdır. Polimer ağ yapısı içine iyonik gruplar eklendiğinde ortamda H^+ iyonu konsantrasyonu artar ve bu iyonlar birbirlerini iterler, jelin şişmesine sebep olurlar. Polimer ağ yapısına bağlı olan zıt yüklü iyonlar yük merkezlerini nötr hale getirirler ve böylece jelin parçalanmasını önlerler. Hidrojen iyonu basıncı sıcaklığa ve iyon sayısına bağlıdır.

Bir polimer ağ yapısının şişmesi termodinamik olarak en az üç serbest enerji değişimi terimi ile kontrol edilebilir.[22] Sistemin serbest enerji değişimi,

$$\Delta G = \Delta G_m + \Delta G_{el} + \Delta G_i \quad \text{Eşit. (II.7)}$$

şeklinde yazılabilir. ΔG_m , karışımın serbest enerji değişimi, ΔG_{el} , elastik deformasyon serbest enerji değişimi ve ΔG_i , elektrostatik etkileşimlerin yol açtığı serbest enerji değişimidir.

Flory-Huggins teorisine göre,

$$\Delta G_m = RT \left[\sum_i n_i \ln v_i + \sum_{i<j} \chi_{ij} n_i v_j \right] \quad \text{Eşit. (II.8)}$$

şeklinde yazılır. Bu denklemde n_i mol sayısı, v_i hacim fraksiyonu, χ_{ij} i ve j maddeleri arasındaki etkileşim parametresi, R gaz sabiti ve T sıcaklıktır.

Elastik deformasyon serbest enerji değişimi,

$$\Delta G_{el} = 3/2 (RT/Nv_1) \left[(v_2^0 / v_{2m})^{2/3} - 1 - \ln (v_2^0 / v_{2m})^{1/3} \right] \quad \text{Eşit. (II.9)}$$

şeklinde N bir polimer ağ yapı zincirindeki ortalama segmentlerin sayısı, v_1 molar hacim, v_{2m} şişme dengesine ulaşmış polimer ağ yapının hacim fraksiyonudur.

İyonik gruplar taşıyan jellerde, elektrostatik etkileşimlerin yol açtığı serbest enerji değişimi şu şekilde yazılabilir :

$$\Delta G_i = RT (f / N) (v_2 / v_1) n_i \ln (f v_2 / N) \quad \text{Eşit. (II.10)}$$

Bu denklemde f , polimer ağ yapı zincirindeki ortalama iyonik ünite sayısıdır.

Bir jelin çözücü içinde şişme dengesine ulaşması jel içindeki çözücü aktivitesinin dış ortam ile denge halinde olmasına bağlıdır. Eğer i = 1,2 sırasıyla , çözücü, polimer ağ yapıyı belirliyorsa, şişme dengesinde her bir bileşenin polimer ağ yapı (jel) içinde ve jelin dışındaki çözeltide kimyasal potansiyelleri eşittir. Denge durumu şu şekilde yazılır :

$$\Delta \mu_1^{jel} - \Delta \mu_1^{çöz} = 0 \quad \text{Eşit. (II.11)}$$

$$\pi = - \left(\Delta \mu_1^{jel} - \Delta \mu_1^{çöz} / v_1 \right) = 0 \quad \text{Eşit. (II.12)}$$

Denge durumuna erişene kadar jelin içi ile dışındaki ortam arasında çözücü alışverişi olur. Denge durumunda jel üzerine etkiyen kuvvetler dengelenir. Bu durumda osmotik basınç sıfırdır.

İyonik jellerde ani faz geçişinin olduğu kritik çözelti konsantrasyonu polimer ağ yapının şişmiş ve büzölmüş durumdaki kimyasal potansiyellerinin eşitliğinden hesaplanabilir.

$$\Delta\mu_2^{\text{jel-1}} = \Delta\mu_2^{\text{jel-2}} \quad \text{Eşit. (II.13)}$$

Bu denklemde jel-1 ve jel-2 sırasıyla şişmiş ve büzölmüş jel hallerini belirler.

II.4.4 Jellerin Faz Değişiminde Rol Alan Temel Etkileşimler

Makromoleküllerin yapısını ve spesifik fonksiyonlarını belirlemekte önemli rol oynayan dört tane moleküler etkileşim bulunmaktadır. Bunlar; Van der Waals , hidrofobik, hidrojen bağ ve elektrostatik etkileşimlerdir. Jel, bir makroskopik molekül olabilir. Bu nedenle, jelin büyüklüğü moleküler etkileşimdeki değişikliğe duyarlıdır. Bu yüzden de, jelin dış kaynaklı sıcaklık,pH, çözücü kompozisyonu gibi fonksiyonlara bağlı olan boyutunun ölçülmesiyle polimer zincirinin yerel çevresini incelemek mümkündür. Polimer zincirlerinin çapraz bağlanmasıyla elde edilen jeller, moleküler etkileşimlerin incelenmesi adına çok uygun sistem olmaktadır. [23]

Van der Waals Etkileşimleri: Kısmen hidrolize edilmiş poliakrilamid jeli su/aseton karışımında faz geçişi göstermektedir.[24] Polimer-polimer ilgisi Van der Waals etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Aseton, apolar zayıf çözücü, suya katılarak polimerler arasındaki çekici etkileşimin artmasını sağlayarak faz geçişinin gerçekleşmesine neden olur. Geçiş ayrıca sıcaklığın değiştirilmesiyle de gözlemlenebilir. Bunun için çözücü karışımının geçiş başlangıcı sıcaklığına yakın bir sıcaklıkta olması gerekir. Jel yüksek sıcaklıkta şişerken düşük sıcaklıkta büzölür.

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.[25]

Jellerin düşük sıcaklıkta şişme yüksek sıcaklıkta büzülme eğilimi göstermesi ilginçtir. Bu sıcaklığa bağlı değişikliğin nedeni polimer ağı ve su arasındaki hidrofobik etkileşimlerdir. Yüksek sıcaklıkta polimer ağı büzülür ve daha düzenli hale girer.

Hidrojen Bağı: Hidrojen bağı etkileşimiyle hacim faz geçişini, birbirinden bağımsız iki ağı birbirine karışmasıyla oluşan iç içe girmiş polimerik ağlar (IPN) üzerinden açıklayabiliriz. Örneğin, bir bileşeni poli(akrilik asit) bir diğer bileşeni poli(akrilamid) olan ağlar. [26]

Okano ve meslektaşları, düşük sıcaklıkta su içinde büzülen ve sıcaklık arttıkça hacmi artan jeli bulmuş ve dizayn edip geliştirmişlerdir. 30 ° C' de keskin ama devam eden hacim değişikliği görülmektedir. Bu araştırmacılar ana etkileşimin hidrojen bağı olduğunu söylemişler iki polimer arasındaki mevcut doğal kooperatif etkileşimlerin olduğunu vurgulamışlardır. [27]

Elektrostatik Etkileşim : Elektrostatik etkileşim uzun-mesafeli etkileşimlerdir. Elektrostatik etkileşim, ortamın dielektrik sabiti ile orantılıdır.

Sentetik polimerlerde, kopolimerizasyon ya da kısmi iyonizasyon yoluyla polimer zincirine giren pozitif ya da negatif yükler güçlü bir itici etkileşime sebebiyet verir. Polimer zincirinde karışık konumda bulunan yüklerin serbest hareket etmesine imkan olmadığından elektronötralliği korumak için karşıt yükler polimer zincirine yakın yerleştirilmelidir. Bunun sonucunda osmatik basıncın artması sebebiyle jelin içi ve dışında Donan potansiyeli oluşur. [23]

II.4.5.Hidrojellerin Hazırlanmasında Kullanılan Metodlar

Kütle Çözelti Polimerizasyonu: Hidrojeller genel olarak kütle çözelti polimerizasyon prosesiyle hazırlanır. Monomer, başlatıcı ve uygun çözücü (genelde su) karışımı kalıp içinde levhalar ya da silindirler halinde polimerize edilir.[28] Polimerizasyon sıcaklığını dağıtabilmek için,kütle çözelti polimerizasyonunda, hazırlanan polimerlerin kalınlığı ince (milimetre) tutulur.Kütle çözelti polimerizasyonunda, kalın polimer hazırlandığında, polimerizasyon ekzotermik olduğu için açığa çıkan sıcaklık homojen dağılmadığından yer yer opaklık gözlenir.

Polimerizasyon prosesinde monomer karışımının azot gazı kullanılarak degaz edilmesinin nedeni oksijen varlığında serbest radikal polimerizasyonunun yavaşlamasıdır. Literatüre geçen bir çok çalışmada ilk olarak ilaç monomer karışımına katıldıktan sonra polimerizasyon gerçekleştirilip ilacın hidrojel matrisinde hapsedildiği rapor edilmiştir. Ancak, bu şekilde ilaç dağıtım sisteminin hazırlanması çok da iyi bir yol değildir çünkü ilaç ile monomer arasında oluşabilecek yan reaksiyonlar ve ortamdan uzaklaştırılamayan toksik monomer kalıntıları ve de başlatıcılar sistemi riske sokar. Tavsiye edilen proses, ilacın katılmadan önce hidrojin polimerize edilmesidir. Böylelikle, hidrojel uygun çözücüde ekstrakte edilerek reaksiyona girmeyen kalıntı monomerleri ,başlatıcı ya da olası safsızlıklar ortamdan ayrılır. Ardından, iyi şişme sağlayan çözücüde hazırlanmış konsantre ilaç çözeltilisine konulan temiz hidrojele ilaç yüklenmesi yapılır.

İlaç dağıtım uygulamalarında, kütle çözelti polimerizasyon prosesi ile hazırlanan hidrojel levhaları ve silindirleri implant ve günümüzde yaygın olan başka yöntemler için kullanışlıdır. Hidrojellerin oral dozaj formunda kullanılabilmeleri için, hidrojel levhaları ya da silindirlerinin,istenilen partikül büyüklüğüne sahip eleklerden geçirilerek küçük küçük parçalanmaları ya da granül halinde hazırlanmaları gerekir. Hazırlanan hidrojel granülleri şekil açısından düzensiz oldukları için estetik bakımdan güzel olmayabilirler.

Süspansiyon Polimerizasyonu : Süspansiyon polimerizasyon prosesinde çapları yaklaşık olarak 100 µm den 5 mm ye kadar değişen küresel hidrojel damlaları sentezlenebildiği için bu yöntem daha çok tavsiye edilir.[16,28] Süspansiyon polimerizasyonu reaksiyon kinetiği bakımından kütle polimerizasyonuna benzer, fakat, monomer fazı mekanik karıştırıcı vasıtasıyla içinde kolloid koruyucu ve süspansiyon sabitleyici bulunan nonsolvent ortamına damla damla katılıp dispers halde tutulur. Emülsiyon yöntemine göre daha büyük olan monomer damlacıkları, sıcaklık artışıyla parçalanan serbest radikal başlatıcıları vasıtasıyla polimerize edilir. Polimerizasyon süresinde dağılan sıcaklık süspansiyon polimerizasyonu için yeterlidir çünkü süspansiyon ortamı, genelde sudur, çöktürücü olarak rol alır. Bu prosesle elde edilen hidrojel damlacıkları sulu süspansiyon fazından rahatlıkla ayrılabilir ve iyi çözücüde ekstrakte edilerek ilaç yüklenmesine hazır hale getirilebilir.

II.4.6. Hidrojellerin Kullanım Alanları

Hidrojellerin kullanım alanları aşağıda verilmiştir.

- Süperabsorban malzemeler
- Kontrollü ilaç salınım sistemleri
- Kontak lensler
- Doku bariyeri (operasyon sonrası dokuların birbirine yapışmasını engelleyebilmek amacı ile kullanılır)
- Yapay kan damarları
- Yumuşak doku substitüsyonu

Hidrojellerin bu alanlarda kullanılmasının başlıca nedenlerinden biri, implant olarak vivo ya yerleştirildiklerinde çok uyumlu olmaları ve kan ya da doku ile temasda pek çok etkileşime karşı uyum sağlayacak şekilde dikilebilmeleridir. Hidrojellerin; başarılı birer biomateryal olmaları, canlı dokuya benziyor olmalarına ve içerdikleri yüksek su oranının, kendilerini çevreleyen dokuya zarar verme yüzdesini azaltmasına bağlıdır. Hidrojellerin diğer avantajları ise, toksik olmayışları, alerjik olmayışları, tahriş edici olmayışları ve kimyasal kararlılıklarıdır.

Jel ağının; yüksek su içerikli, küçük molekülleri geçirgen ve çapraz bağlı yapısı reaksiyona girmeden kalan monomerlerin ve başlatıcıların kullanım öncesi ekstrakte edilmesiyle dışarıya çıkarılmasını sağlar. Yüksek çözücü geçirgenliği sayesinde hidrojel , kontrollü ilaç salınımı alanında ideal materyallerdir.İlaç dağıtım uygulamalarında ilaç taşıyıcı olarak hidrojel,çapraz bağ yoğunlukları, içlerine hapsettikleri ilacı sulu ortama salmaları ve ilacı salarken kontrolü de su ile şişerek sağlamaları nedeniyle tercih edilmektedirler. Tablo II 4 1’de biomedikal hidrojellere örnekler verilmiştir.

TABLO II 4 1. Tıpta kullanılan önemli hidrojel polimerleri

Hidrojel Polimer	Tıbbi Uygulamaları
Polivinilalkol (PVA) Poliakrilamid (PAAm) Poli(N-vinilpirolidon) [PNVP] Poli(hidroksietilmetakrilat) [PHEMA] Poli(etilenoksit) (PEO) Poli(etilenglikol) (PEG) Poli(etilenglikol) monometil eter Selüloz	Kan Uyumlu Hidrojeller
	Kontrollü İlaç Salınımı
Poli(glikolik asit)[PGA], Poli(laktik asit)[PLA], PLA-PGA,PLA-PEG, Kitosan, Dekstran, Dekstran-PEG, Polisiyanakrilat,fumarikasit-PEG	Biodegrade olabilen hidrojel Biodegrade olmayan hidrojel
PHEMA,PVA,PNVP,poli(etilen-ko-vinilasetat) [PEVA]	Nötral
Poli(akrilamid)[PAAm],poli(akrilikasit)[PAA], PMMA,poli(dietilaminoetilmetakrilat)[PDEAEMA], Poli(dimetilaminoetilmetakrilat)[PDMAEMA]	pH-Duyarlı
Poli(N-isopropilakrilamid)[PNIPAAm]	Sıcaklığa Duyarlı
PNIPAAm/PAA, PNIPAAm/PMMA	pH/Sıcaklığa Duyarlı

II.4.7.İlaç Dağıtımında Sentetik Hidrojeller

Son zamanlardaki tedavi edici ajanların kontrollü salınımı için polimerik dağıtım sistemlerinde yapılan gelişmeler göstermiştir ki bu sistemler sadece ilacın kararlılığını geliştirmekle kalmayıp hem vitro hem de vivoda işaretli ilaçların vücuttaki zarar verici şartlardan korunmasını da sağlıyor. Ayrıca uygulama alanındaki kalma süresini uzatmakla birlikte kısa yarı-ömürlü ilaçların aktivite süresini arttırıyor.

Son zamanların en çok ilgi çeken araştırma konusu olan ilaç dağıtım uygulamalarında kullanılan polimer sisteminin esas materyali hidrojellerdir. Her ne kadar hidrojeller doğal ya da sentetik kökenli olsalar da, çeşitli biomedikal uygulamalarda ilgi odağı olanlar kovalent bağıyla çapraz bağlanmış sentetik hidrojellerdir.[16-18,30-35]

Kullanışlı hidrojel ilaç taşıma sistemi geliştirebilmek için, polimere yüksek miktarda ilaç yüklemeyi başarırken aynı zamanda biolojiksel isteklere uygun salınım hızı ve ilaç salınım devamını sağlamak gerekir. Hidrojellerin, güvenli bir şekilde taşıma sistemi olarak kullanılabilmesi için, polimerizasyon sonunda mevcut kalıntı monomerlerin ve yan ürünlerin ekstrakte edilmesi şarttır. Bu nedendir ki uygulamalarda ilk olarak hidrojel ilaç kullanılmaksızın polimerize edilir ardından ekstrakte edilen hidrojele ilaç yüklemesi yapılır. İlaç salınımının difüzyonel hızı ise sudaki yüksek şişme derecesiyle kontrol edilir.

İlaç yüklemesi için, çözücü kompozisyonunda ilaç çözünürlüğü görülüyorsa yükleme çözücüsü olarak maksimum şişmenin gözlemlendiği kompozisyon seçilmelidir.Seçilmiş çözücüde hazırlanmış konsantre ilaç çözeltisi, hidrojel denge şişme konumuna geldiğinde maksimum ilacı emmesine müsaade eder. Sonrasında yapılan ayırma, durulama ya da kurutma ile ele geçen camsı,dehidrate hidrojel matriksleri çözülmüş ya da dispers olmuş ilaç ihtiva eder.

II.4.8.Şişmiş Hidrojellerin Difüzyon Özelliklerinin Karakterizasyonu

Genelde, polimerlerdeki çözünenlerin difüzyon özellikleri, membran geçirgenlik metodu ya da emme/salma metod yoluyla değerlendirilebilir. İlk methodda, geçirgenlik zamanı- geri kalma süresi deneyi ile difüzyon katsayısı hesaplanır. Ancak bu deney, membranın yapımı için kuvvetli materyallerin kullanılmasına ihtiyaç duyar. Daha kırılğan olan hidrojeller, ki özellikle de denge su içeriği yüksek olanlar, bu metod için pek uygun olmazlar. Bu nedenle, şişmiş hidrojellerde difüzyon özelliklerini karakterize edebilmek için emme/ salma metodunu kullanmak uygundur.

İlaç difüzyon katsayısının hesaplanmasında en basit yol, şişmiş hidrojel membranında başlangıç ilaç salma hızının ölçülmesi ya da sonsuz hacimdeki levha kalınlığının l ölçülmesidir.

$$M_t / M_\infty = (4 / l) [Dt / \pi]^{1/2} \quad \text{Eşit (II.14)}$$

Salınan ilacın orantısal miktarı M_t / M_∞ ve t den yola çıkılarak çizilen lineer eğrinin başlangıç eğiminden, 'D' ilaç difüzyon katsayısı bulunabilir. M_t , t anında jelin % denge şişme oranı, M_∞ , jelin denge şişme derecesine ulaştığındaki % şişmedir. Denklem genelde salınan toplam miktarın yaklaşık %1 den %60'ına kadar doğrusaldır.

II.4.9.Kuru Hidrojellerin Şişme ve İlaç Salınım Kinetiği

Bir çok uygulamada, özellikle oral taşımada, istenilen dozajda ya da kararlılıkta ilaç yüklenmiş olan hidrojeller kuru, camsı halde tutulurlar. Başlangıçta kuru olan hidrojel matrisinden, suda çözünebilir ilacın salınması, su absorpsiyonu ve ilaç salınımının eş zamanlı kontrollü şişme mekanizmasıyla sağlanır.[36] Buna göre, içinde çözülmüş ya da dispers halde olan ilaç içeren polimer matrisinin içine su sızdıkça polimer şişmeye başlar ve camsı geçiş sıcaklığı düşer.

İçinde çözünen madde bulunan camsı polimer, içeriye sızan çözücü vasıtasıyla iki bölümden oluşur: birincisi kauçuksu ve camsı hali birbirinden ayıran bölümdür (şişme bölümü) ki çözücü camsı iç kısma v hızıyla girer. İkinci bölüm ise kauçuksu bölümle içeriye sızmış olan saf çözücünün birbirinden ayrılmasını sağlayan bölümdür ki burada da dışarıya doğru çıkış söz konusudur. Camsı iç kısımda çözünen diffüzyonu ihmal edilecek olunursa, çözünen diffüzyonu sadece şişme bölümünde içeriye doğru devam edecektir. Orijinal camsı polimerin şişmesini makromoleküler gevşeme takip edecektir. Bu gevşeme Fickian, non-Fickian diye karakterize edilir.

Genel bir formül kullanılarak diffüzyonel çözücü salınımını ifade etmek mümkündür. M_t / M_∞ , jel içindeki çözünenin dış ortama (penetrant) salınma oranı, t salınma zamanı, k sistemin karakteristik sabiti ve n çözünenin taşınma moduna ait üssel birim.

$$M_t / M_\infty = kt^n \quad \text{Eşit. (II.15)}$$

n'in aldığı değerlere göre sistemi karakterize edebiliriz. Eğer n= 0.5 ise çözünen tamamen difüze olur, polimerin şişme dinamiği ve birleştirilmiş makromoleküler gevşemeğe rağmen polimerden hemen hemen Fickian diffüzyon mekanizması ile salınır. Başka bir dille, difüzyon hızı gevşeme hızından azdır.

n> 0.5 ise non-Fickian çözünen diffüzyonu görülür ki hem diffüzyon hem de gevşeme hızı birbirine denktir.

n=1 ise Case II diffüzyon hızı gevşeme hızından fazladır.

$\log M_t / M_\infty$ değerlerine karşı $\log t$ grafiği çizilecek olunursa eğimden n ve k değerleri bulunur.

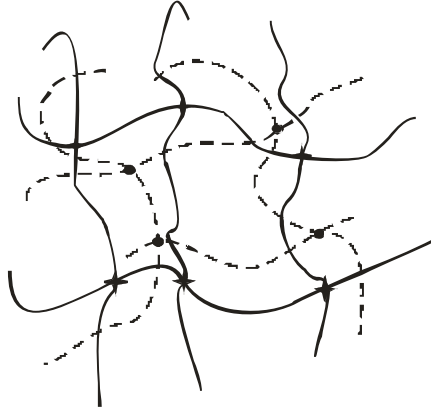
D diffüzyonel sabiti ise, M_t / M_∞ 'in $(t / l^2)^{1/2}$ a karşı grafiği çizilirse eğimden bulunur.

II.5.İç İçe Girmiş Polimerik Ağ Yapılar (IPN) Hakkında Genel Bilgiler

II.5.1.IPN'lerin Tanımı ve Özellikleri

İç içe girmiş polimerik ağlar (IPN) ve ilgili malzemeler , polimer biliminin en hızlı gelişen alanlarından birini oluşturmuştur.

İç içe girmiş polimerik ağ yapılar (IPN) her iki polimerinde ağ yapı (network) formunda olduğu polimer karışımlarıdır (blend). Bunlar, çok fonksiyonlu monomerlerin farklı mekanizmalar ile çapraz bağlanmaları ile sentezlenirler. IPN'lerin en önemli avantajı iki değişik kimyasal yapıdaki polimerik ağ yapısının özelliklerini birleştirebilmesidir. Örneğin sıcaklığa veya pH'ya duyarlı şişme gösteren farklı jelleri karıştırarak hazırlanacak bir ağ yapıda her iki özellik bir araya getirilmiş olur. Şekil II 5 1'de ideal bir tam IPN şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil II 5 1. IPN yapısı.

İç içe girmiş polimerik ağ yapıların (IPN) en önemli özelliklerinden biri , iki farklı polimer arasında kovalent bağ olmamasıdır. Diğer önemli özellik ise IPN'ler, hiçbir çözücüde çözünmezler, sadece şişerler.

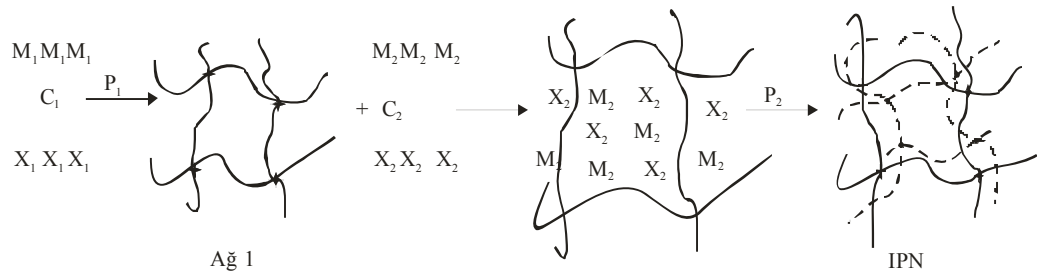
İç içe girmiş polimerik ağlar (IPN), birleşerek sentezlenen bir ya da daha fazla polimerik ağdan oluşur. Bu yüzden bir tür iç içe geçme söz konusudur. Ancak , iç içe giren polimerik ağ terimi, faz ayrımı ve morfoloji terimleri tam anlaşılmadan önce kullanılmıştır. Bugün çoğu IPN'nin moleküler seviyede iç içe girmediğini bilmekteyiz; ancak 10 nanometre büyüklüğündeki bölünmüş fazlardan oluşmaktadır. Çoğu IPN'ler , çift faz sürekliliği sergilemektedir, yani bu da sistemdeki iki ya da daha fazla polimerin makroskopik ölçüde sürekli fazlar oluşturduğu anlamına gelmektedir.[37]

II.5.2.IPN'lerin Sentez Yöntemleri

IPN'ler iki farklı yolla sentezlenmektedir.[37,38]

i.Ardaşık Yöntemle (Sequential) IPN Sentezi:

Monomerlerden biri çapraz bağlayıcı ve katalizör ile polimerleştirilerek ağ (network) oluşturulur; daha sonra ikinci monomer ve katalizör bu ağ içinde çapraz bağlanarak IPN sentezlenir. Şekil II 5 2'de ardaşık IPN sentez yöntemi şematik olarak gösterilmiştir.



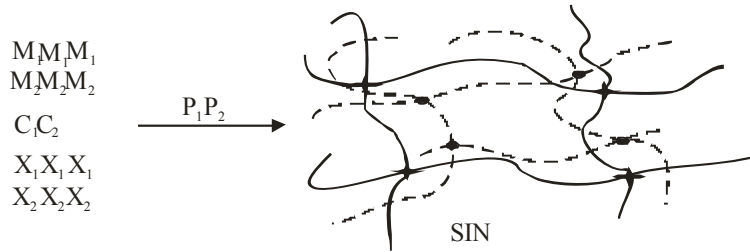
M = Monomer, X= Çapraz bağlayıcı, C= Katalizör, P= Polimerizasyon

Şekil II 5 2. Ardaşık IPN sentezi.

ii.Eş Zamanlı Polimerizasyon Yöntemiyle (Simultaneous) IPN Sentezi :

Bu yöntemle IPN, iki farklı monomerin ve her birinin kendine ait çapraz bağlayıcı ve katalizörlerinin bir arada tek bir aşamada polimerleşmesi ile oluşur. Bu işlemi başarmanın anahtarı, bu iki bileşenin birbiriyle reaksiyon vermeden polimerleşmesidir. Bu, çoğunlukla ağlardan birini kondenzasyon reaksiyonu ile diğerini ise serbest radikal reaksiyonu ile polimerleştirerek sağlanır. Şekil II 5 3'de aynı anda IPN sentez yöntemi şematik olarak gösterilmiştir.

Eş zamanlı (aynı anda) sentez yöntemi ile oluşan IPN'lerin yapılması çok kolaydır. Çünkü, eş zamanlı IPN yönteminde sadece bir reaksiyon vardır, fakat ardaşık yöntem iki reaksiyon gerektirmektedir. İki yöntem ile üretilen malzemeler tam olarak aynı değildir. Ardaşık yöntemdeki şişme aşamasından dolayı, şekillenen ilk ağ çoğunlukla genişletilmiş bir zincir şekline sahiptir. Aynı anda IPN'lerdeki ağlar ise çoğunlukla gevşek şekillere sahiptirler. Bu farklılığın bir sonucu da , ardaşık IPN'lerin eş zamanlı (aynı anda) IPN'lerden daha çok şişmesidir.[38]



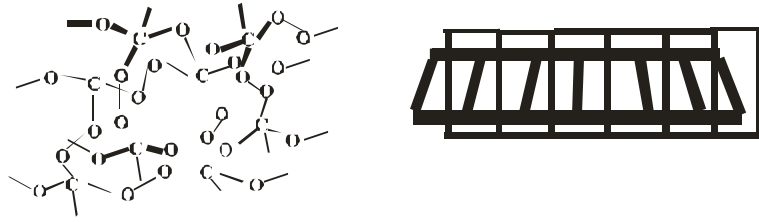
M = Monomer, X= Çapraz bağlayıcı, C= Katalizör, P= Polimerizasyon

Şekil II 5 3. Eş zamanlı IPN sentezi

II.5.3.Yapı Bakımından Hidrojel IPN'lerin Sınıflandırılması

i.Tam IPN'ler (Full IPNs) :

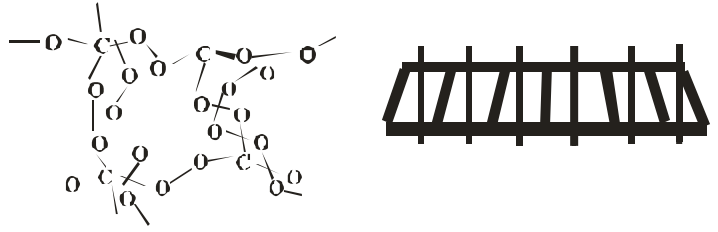
Aralarında çapraz bağların ve ya kovalent bağların olmadığı iki ya da daha fazla polimerik ağ yapıdan oluşmuş bir malzemedir. Bu malzemenin moleküler yapısını bir resmi aşağıda solda verilmiştir. İki ağın yapısını görmek zor olduğundan , alternatif bir geometrik şekil sağda verilmiştir. Şekil II 5 4'deki geometrik resim iki ağın olması istenilen kesişimi gösterir. Bu tür ağ ya ardışık ya da eş zamanlı (aynı anda) işleminden geçmiştir.[38]



Şekil II 5 4. Tam IPN.

ii.Yarı IPN'ler (Semi-IPNs) :

Bu IPN'lerin bileşenlerinden biri, ağ yapısı yerine doğrusal yapıya sahiptir. Bu yapının moleküler ve geometrik şekli aşağıda Şekil de verilmiştir. Doğrusal bileşenler IPN' in bazı özelliklerini değiştirir. Bu IPN'lerin bazılarında, eğer doğrusal bileşen malzemede çoğunluğu oluşturuyorsa çıkartılabilir. Akılda tutulması gereken şey eğer malzeme uygun miktarda çözücü ile ekstrakte edilirse IPN'in doğrusal bileşeninin kolayca ortamdan kaldırılabilmesidir. Bu tür IPN'ler ya ardışık ya da eş zamanlı polimerizasyon yöntemi ile sentezlenmiş olabilirler.[38-41]



Şekil II 5 5. Yarı-IPN.

II.6. KAYNAK BİLGİLERİNİN İRDELENMESİ

II.6.1 Tarihsel Gelişim

Hidrojeller üzerine en önemli çalışmalar 1978-1980'li yıllarda Tanaka ve çalışma grubunun yaptığı buluşlar ile başlamıştır. Tanaka, çapraz bağlı polimerlerin uygun çözücüleri emerek şişebildiklerini kanıtladı. Poliakrilamid jelinin soğuttuklarında opak hale ulaşır,tekrar ısıttıklarında berraklığını koruduğunu gösterdi. Bu çalışma ile polimerik ağ yapılarında ani faz geçişinin olduğunu kanıtladılar.[42,43]. Hoffman ve grubu, en düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) gösteren hidrojeller sentezlemiş ve bu jellerin sulu çözelti içinde (LCST) sıcaklığında şişme-büzüşme davranışlarını incelemişlerdir. Bu hidrojellerin, biyolojik ya da genel endüstriyel maksatlı maddeleri absorbe etmek veya salmak amaçlı kullanılabilineceğine değinmiş; polimer zincirine spesifik bağlayıcı ligandlar ilave ederek (örneğin, enzim,antibadi,antijen vb.) çeşitli denemeler yapmışlardır. Yapısına, hareketsiz ligand ilave edilmiş LCST polimerlerin ve onların hidrojellerinin ilacı, reaktantı ya da toksini taşıma, ayırma ya da teşhis etme işlemlerinde kullanabileceklerini rapor etmişlerdir. [18]

Bir başka çalışmada Okano ve grubu poliakrilamid-ko-bütülmetakrilat ile poliakrilikasitin IPN'lerini sentezlemişler ve sıcaklık artışı ile ani faz geçişini göstermişlerdir. Bu jelleri ilaç salınımında kullanılmışlar ve sıcaklığın ani değişimi ile jelin ilacı tıpkı açma-kapama düğmesinde olduğu gibi bir an salıp sonra salınımını kestiğini deneyle ispatlamışlardır. [44]

Gehrke ve grubu sıcaklığa duyarlı poli(vinilmetilether) jellerini gamma-ışınları ile sentezlediler. Sentez koşullarına bağlı olarak jelin çapraz bağ yoğunluğu değiştirildi ve böylece hacim değişim kinetiği incelendi. [45]

Hoffman ve grubu, N,N'-dimetilakrilamid ve 2-hidroksietilmetakrilat ile 2-metakriloil-oksietildihidrojenfosfatın kopolimerik hidrojjellerini sentezlediler. Hidrojjellerin sıcaklığa duyarlı olduğu ve sıcaklık artışı ile jellerin bozulduğu gözlemlendi. [46] Aynı yıl Hoffman ve grubu sıcaklığa duyarlı makrogözenekli poli(N-isopropilakrilamid) hidrojjellerini sentezledi. Bu jellerin gözenek boyutları büyük, gözenek hacmi fazla ve yüzey alanları büyüktür. Bu nedenle sıcaklık değişimlerine diğer jellerden daha hızlı tepki verirler. [47]

Deyao ve grubu jelatin-glutaraldehit ve polihidroksietilmetakrilat- metilen bisakrilamid sistemlerinin IPN'lerini çalıştılar. Hidrojel ağ yapının elektrik alan içerisinde eğilip şekil değiştirdiğini gösterdiler. IPN kompozisyonunun bu bükülme derecesini etkilediğini buldular. [48]

Peppas ve grubu, iyonlaşabilen poli(akrilikasit-ko-hidroksi etil metakrilat) hidrojjellerinin sentezini çalıştılar. Çapraz bağ yoğunluğunu ve monomer oranlarını değiştirerek jellerin özelliklerini incelediler. Denge ve dinamik şişme davranışlarından ilaç diffüzyonu hesapları yaptılar. [49]

Doo Sung Lee ve ekibi, poli(N-isopropilakrilamid/poliüretan) ve poli(N-isopropilakrilamid/poliakrilikasit) iç içe girmiş polimer ağları (IPNs) sentezlemişler ve IPNs'lerin şişme, ilaç salınım davranışlarını çeşitli pH ve sıcaklık ortamında incelemişlerdir. PU, hidrofobik karakter taşıdığı için, PNIPAAm jellerine katılıp oluşturdukları IPNs'nin şişme ve ilaç dağıtım hızını azaltacak şekilde etki gösteriyorken , PNIPAAm/PAA bazlı IPNs'ler de ise baskın olan kısım PAA olduğu için PAA yüzdesi değiştirilerek şişme ve salınım davranışları gözlemlenmiştir.[50]

Jhon ve grubu poli(N-isopropilakrilamid) ve poliakrilik asidin IPN hidrojjellerini çalıştı. Bu IPN'ler sıcaklık ve pH değişimi ile çok değişik şişme davranışları gösterdiler. PNIPAm ile PAA ağ yapıları arasında düşük pH'da hidrojen bağları ile kompleks olduğu ve yüksek sıcaklıkta da PNIPAm zincirlerinin hidrofobik çökme ile büzülme yarattığı ifade edildi. [51]

Ilavsky ve grubu, radyasyon polimerizasyon yöntemiyle sentezlenmiş 1-vinil-2-pirolidon, sodyum itakonat ve çapraz-bağlayıcı 3-3-etilenbis(1-vinil-2-pirolidon) iyonize ağlarının şişme ve mekanik davranışlarının su/aseton karışımı ve

NaCl çözeltisi içinde incelemiştir. Ağların yoğunluğunun, iyonik komonomer miktarı arttıkça azaldığını rapor etmişler ve beklenildiği gibi, sulu çözeltideki NaCl miktarı arttıkça modulus artmış, şişme kapasitesi azalmıştır.[52]

II.6.2. Son Yıllarda Yapılan Çalışmalar

Okay ve grubu, Akrilamid/ 2-akrilamido-2-metilpropan sülfonik asid sodyum tuzu (AMPS) bazlı hidrojellerin oluşum mekanizmasındaki etkileşimleri ve şişme davranışlarını incelemiştir. Sentez aşamasında, monomerlerin rastgele dizilip hidrojel oluşturduğu görülmüştür. Hidrojeldaki iyonik grup yüzdesi arttıkça (% 10 AMPS olana kadar) denge şişme derecesi artıyorken belli bir AMPS yüzdesi aralığında (%10-30) hem suda hem de sulu NaCl çözeltisi içinde iyonik gruba bağımsız şişme gözlemlenmiştir.%100 AMPS yüzdesine kadar şişme tekrar artma görülmüştür.Bu şişme davranışını, zıt-ion yoğunluğunu baz alan polielektrolit teorileriyle açıklamak mümkün olmamıştır.[53]

Wen-Fu Lee ve grubu, değişik mol oranlarında N-isopropilakrilamid (NIPAAm) ve 2-hidroetilmetakrilatı (HEMA) N-N'-metilen-bis-akrilamid (NMBA) çapraz-bağlayıcı varlığında polimerize etmişlerdir. Jel membranı ve kopolimerik jelin farklı ortamda gösterdiği şişme davranışları incelenmiştir. Sonuçlara göre, HEMA oranı arttırıldıkça jel opaklıktan transparanlığa ve jelin sudaki diffüzyon mekanizması non-Fickian'dan Fickian diffüzyona dönüşmüştür. Su ve çözücü içinde, ayrı ayrı, poli(NIPAAm-ko-HEMA)'nın şişmesi incelenmiş ve HEMA oranı arttıkça şişme oranının azaldığı görülmüştür. Ama %50'lik su-çözücü karışımı içinde durum tersine dönmektedir. Polimerizasyon etkisi de çözücünün moleküler boyutu arttıkça şişme oranının arttığını göstermiştir. Jeldeki HEMA yüzdesi arttıkça sıcaklık geçişi ve geridönüşümü özelliği kaybolmuştur. Jellerin, ilaç salınımı ve ilaç diffüzyonu da incelenmiştir. [54]Bir başka çalışmada ise, NIPAAm ve sodyum-2-akrilamido-2-metilpropil sülfonat (NaAMPS) bazlı hidrojel sentezlenmiş ve sıcaklık,başlangıçtaki monomer konsantrasyonu ve değişik pH ortamlarında incelemeler yapılmıştır. Hidrojeldaki NaAMPS yüzdesi arttıkça şişme oranı ve sıcaklık geçişi artmıştır. Başlangıç monomer konsantrasyonu arttıkça şişme oranı azalmıştır. NIPAAm/NaAMPS kopolimerik hidrojellerinin çeşitli pH ortamında değişik şişme oranı gösterdikleri gözlemlenmiştir. Bu hidrojellerin ilaç salınımını da incelemiştir.[20]

Harding ve grubu, biyoyumlu ve biyoparçalanabilen pH'ya duyarlı poli (N-vinilpirolidon-polietylenglikol diakrilat)-kitosan IPN hidrojelleri sentezlediler. Bu jellere theoptylline ve 5-fluorourasil ilaçları yüklendi. İlaçların mide ve bağırsak ortamlarında salınımı çalışıldı. İlaçların % 50'sinden fazlasının mide pH'sında 2 saatte salındığı ve daha sonra salınım hızının yavaşladığı gözlemlendi. [55]

Bajpai ve grubu, poli(akrilamid-ko-stiren) ve poli(vinilalkol) bazlı iç içe girmiş polimer ağlarının sabit pH'da ve oda sıcaklığında su absorpsiyonunu incelemişlerdir. Fickian difüzyon sistemi esas alınarak, IPNs'lerin şişme davranışları araştırılmıştır.[56]

Peppas ve grubu, PNIPAm ve polimetakrilikasitin IPN hidrojellerini sentezlediler. IPN'ler ardaşık uv-polimerizasyonu ile sentezlendi. Hidrojellerin denge şişme davranışlarını ve geçirgenliklerini çeşitli pH ve sıcaklıklarda incelediler. 31-32 °C arasında ve pH : 5.5 da hidrojelleri kombine sıcaklık ve pH duyarlılığı gösterdiğini önerdi. IPN'lerin geçirgenlikleri de pH ve sıcaklığa duyarlı olarak değişmektedir. [57]

Dusek ve Ilavsky, su/aseton karışımında, pozitif yüklü poli(1-vinil-2-pirolidon) ve poli(akrilamid) bazlı iç içe girmiş polimer ağları sentezlemişler. IPNs sentezi şu şekilde yapılmış, PVP , radyasyon yöntemiyle polimerize edilmiş ardından PAAm çözeltisi içinde şişirilmiş ve sıcaklığa bağlı kopolimerizasyon yapılmış. Pozitif grup olarak, kuaterner amonyum tuzları çapraz-bağlayıcılar vasıtasıyla yapıya katılmış. Aseton konsantrasyonuna bağlı olarak, iki geçiş bölgesi gözlemlenmiş. Birincisi, aseton yüzdesi (hacimce) %44-60 arasında iken, PAAm ağının asetonla, ikincisi ise %75 aseton karışımında PVP'un asetonla etkileşmesiyle görülüyor. Zincire takılmış pozitif yüklerin miktarına bağlı olarak, iki geçiş de devamlı ya da devamsız karakter gösteriyor ki bu durum IPNs oluşurken iki bileşen arasındaki intermoleküler etkileşimi kanıtıyor. [58]

Catalini ve grubu, poli(N-vinil-pirolidon)'u sulu çözeltide, düşük basınçlı Hg lambası kullanılarak fotokimyasal olarak çapraz bağladılar. Yüksek enerjili radyasyon yöntemiyle ve sitotoksiti olmaksızın hazırlanmış hidrojellere göre bu yöntemle ele geçen jellerin benzer mikro- ve makroskopik özellikler gösterdiklerini rapor etmişlerdir. Denedikleri bu yöntemin yüksek enerji radyasyon yöntemi kullanılmaya elverişli olmadığı zamanlarda alternatif bir yöntem olabileceğini ifade etmişlerdir. [59]

Chu ve grubu, poli(N-isopropilakrilamid) hidrojellerinin iç içe girmiş polimerik ağ yapılarını , mekanik özelliklerini geliştirip sıcaklığa duyarlılık ve ilaç salınım hızını arttırmak amacıyla sentezlemişlerdir. IPN'lerin mekanik özellikleri, normal PNIPAAm ile kıyas edildiğinde büyük gelişim göstermiştir. Hazırlanmış olan IPN'ler, kompozisyonlarında iki ağın oranının artması ile sıcaklığa bağlı olarak şişme kinetiklerinde farklılık göstermişlerdir. Bovin Serum Albumin, salınım deneylerini incelemek için model ilaç olarak kullanılmıştır. IPN-PNIPAAm hidrojelleri, yüksek ağırlık/hacim ve BSA ile moleküleri etkileşime daha fazla girdiklerinden normal PNIPAAm hidrojellerine göre daha az salınım göstermişlerdir.[60]

BÖLÜM III

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

III.1 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

N-isopropilakrilamid (NIPAAm) (% 97)

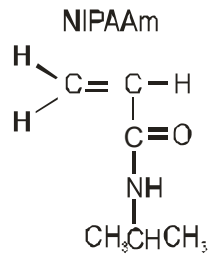
Firma : Aldrich

Molekül Ağırlığı : 113.16 g /mol

Kaynama Noktası : 89-92 °C / 2 mmHg

Erime Noktası : 60-63 °C

Aldrich firmasından temin edilen NIPAAm, herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

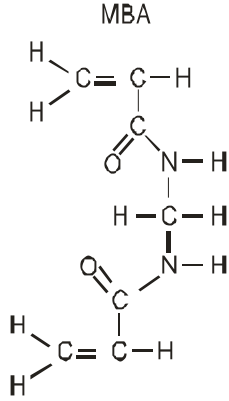


N-N'-metilenbisakrilamid (MBA)

Firma : Fluka

Molekül Ağırlığı : 154.17 g /mol

Fluka firmasından temin edilen MBA, herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



Potasyumpersülfat (K₂S₂O₈)

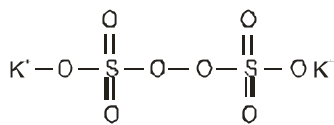
Firma : Merck

Molekül Ağırlığı : 270.73 g /mol

Erime noktası : 100 °C

Yoğunluk : 2.48 g / cm³

Merck firmasından temin edilen KPS, herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



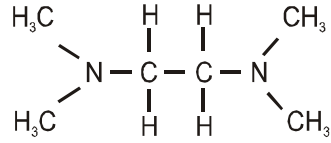
N,N,N',N'-tetrametiletilendiamin (TEMED)

Firma : Aldrich

Molekül Ağırlığı : 116.21 g/mol

Kaynama Noktası : 120-122 °C

Yoğunluk : 0.77 g / cm³

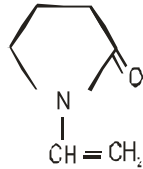


N-vinil-2-pirolidon (NVP)

Firma : ISP

Molekül Ağırlığı : 111 g/mol

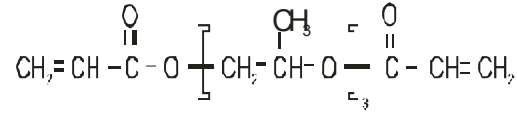
ISP firmasından temin edilen NVP, herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



Tripopilenglikol diakrilat (DA)

Firma : Cognis

Molekül Ağırlığı : 300 g/mol

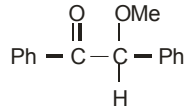


Benzoin metil eter (%98)

Firma : Fluka

Molekül Ağırlığı : 226.28 g/ mol

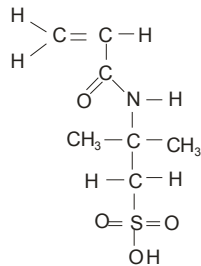
Fluka firmasında temin edilen BME, herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



2-Akrilamido-2- metilpropan sulfonik asit (AMPS)

Firma : Merck

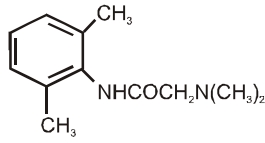
Molekül Ağırlığı : 207.25 g /mol



Merck firmasından temin edilen AMPS, herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

Lidokain (LD)

Firma Adı: Doğa İlaç Hammaddeleri Ticaret Ltd. Şti.



III.2 KULLANILAN ALETLER

1. UV lambası, Orsam Ultrawit 300.
2. Teflon Kalıbı .
3. Vakum Etüvü, Nüve EV018.
4. Çalkalayıcı Su Banyosu, Clifton .
5. UV-Visibile Spectrophotometer UV-1601 Shimadzu, UV spektrofotometre cihazı.
6. FT-IR spektrofotometre cihazı, Fourier Transform Infrared Spectrophotometer FTIR-8300 Shimadzu.

III.3 DENEYSEL YÖNTEMLER

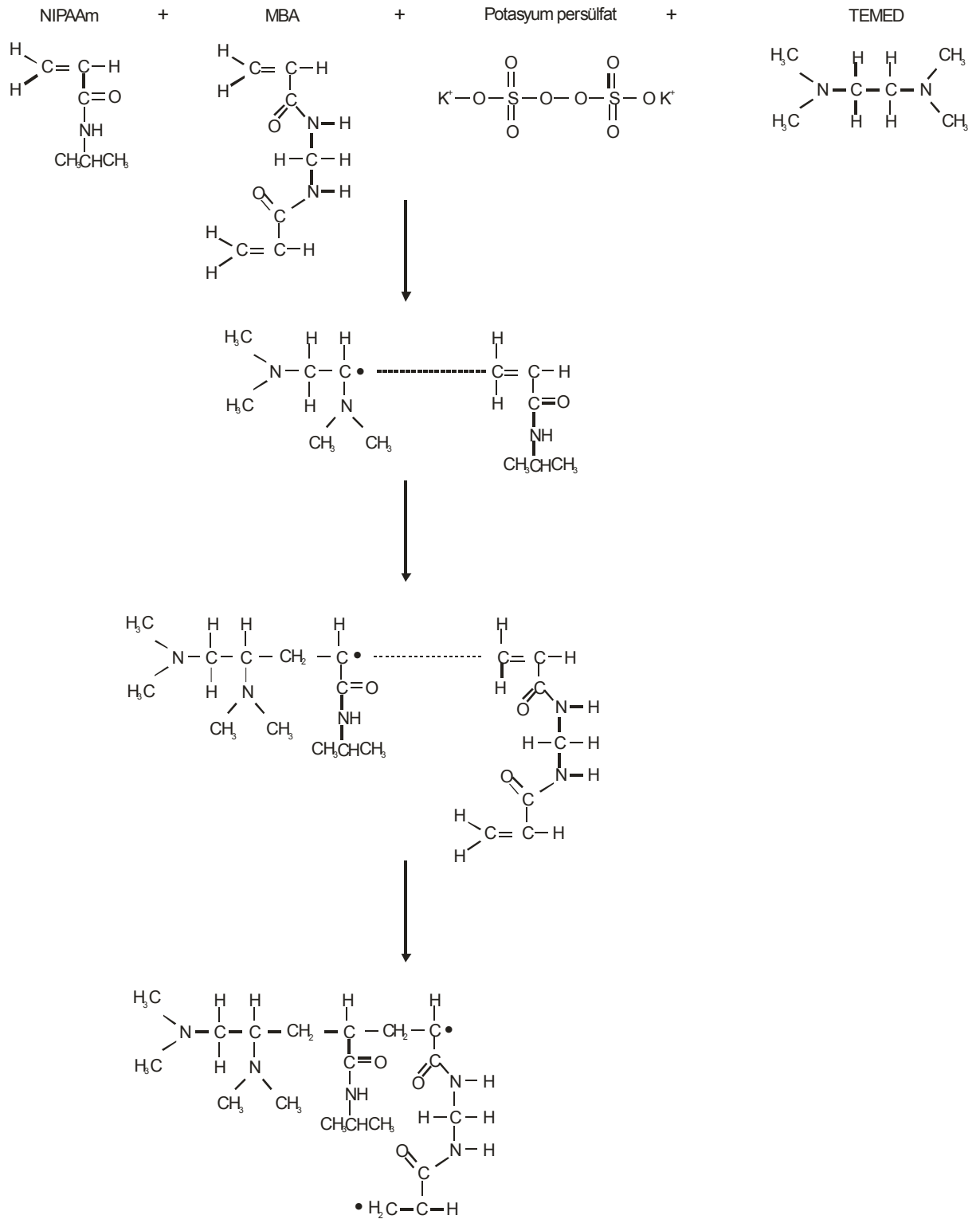
III.3.1.Poli(N-isopropilakrilamid) Jellerinin Sentezi :

Poli(N-isopropilakrilamid) jelleri ,serbest radikal polimerizasyon yöntemiyle az miktarda çapraz-bağlayıcı N,N' metilenbisakrilamid (MBA) varlığında sulu çözeltide jelleştirildi. Potasyum persulfat (KPS) ve N,N,N',N'-tetrametiletildiamin (TEMED) sırasıyla başlatıcı ve hızlandırıcı olarak kullanıldı. Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

1 g NIPAAm ve 0.027 g MBA ve 0.008 g KPS 15 ml distile suda çözüldü ve çözelti 10 dakika boyunca azot gazı geçirilerek degaz edildi.Ardından çözeltiye 0.5 ml TEMED çözeltisi (0.024 g/ml) ilave edildikten sonra çözelti, çapları 2 cm olan teflon kalıplara transfer edildi. Oda sıcaklığında paketlenip 3 saat sonunda polimerleşmiş jeller reaksiyona girmemiş monomer ve başlatıcıdan uzaklaştırılmak için distile suda ekstrakte edildi.

NIPAAm monomerinin polimerizasyon aşaması zincir reaksiyon yoluyla ilerler. İlk basamakta, KPS ve TEMED arasında reaksiyon meydana gelir ki reaksiyon sonunda TEMED molekülü bir tane çiftleşmemiş valans elektronu ile kalır. Etkin haldeki TEMED molekülü NIPAAm ve ya MBA ile birleşebilir ve çiftleşmemiş elektron NIPAAm' ya transfer edilerek zincir reaksiyonu başlar.

Çiftleşmemiş elektron içeren NIPAAm üniteleri yeni monomerlerle birleşerek zinciri büyütürler ve her defasında çiftleşmemiş elektron, zincirin ucunda kalır. Aynı şekilde aktif hale gelmiş olan bir başka monomer de zincir oluşturabilir. Bu büyüme devam ederken ortamda bulunan aktif MBA molekülleri iki NIPAAm zincirinin arasına katılıp çapraz bağ oluşturmaya önderlik eder. Zincirlerin büyümesi iki aktif ucun birleşmesiyle son bulur. Polimerizasyon sonunda çapraz bağlı kompleks bir konfigürasyona sahip jel ele geçer.



Şema III 1 . PNIPAAm sentez şeması

III.3.2. Poli(N-vinil-2-pirolidon) jellerinin sentezi :

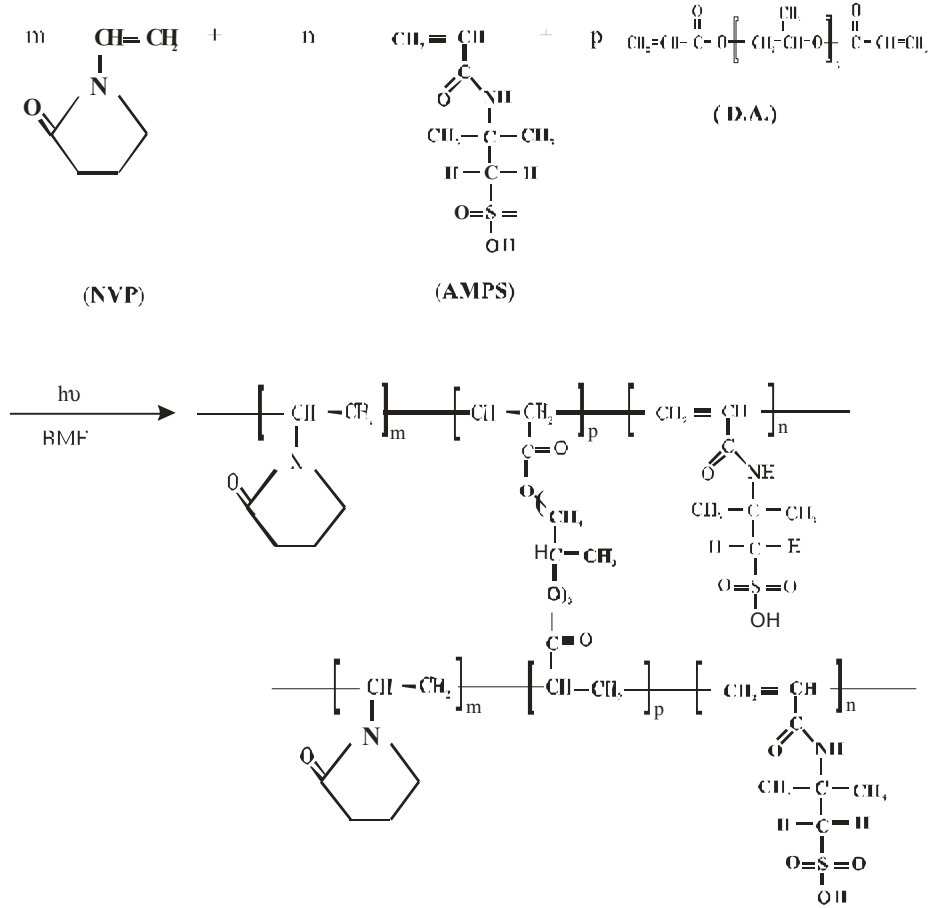
Poli(N-vinil-2-pirolidon) jelleri, fotopolimerizasyon yöntemiyle çapraz-bağlayıcı tripropilenglikol diakrilat (DA) varlığında sulu çözeltide polimerleştirildi. Fotobaşlatıcı olarak benzoin metil eter (BME) kullanıldı. 2-akrilamido-2metilpropan sulfonik asit (AMPS) ise iyonik grup oluşturmak amacıyla değişik oranlarda çözeltiye katıldı.

Hazırlanan poli(N-vinil-2-pirolidon) hidrojjellerinin kompozisyonu Tablo III 1'de verilmiştir.

Örnek Kodu	NVP (wt %)	D.A (wt %)	AMPS (wt %)	Su (wt %)	Başlatıcı (wt %)
V0	46	12	0	40	2
V1	46	12	1	39	2
V2	46	12	2	38	2

Tablo III 1 . PNVP hidrojjellerinin kompozisyon tablosu

Hazırlanan her bir çözelti, teflon kalıplara döküldü. UV lambası altında 4 dakika boyunca fotopolimerize edildi. Ele geçen polimer numuneleri, olası reaksiyona girmemiş monomerlerden ve başlatıcıda arındırılmak üzere distile suda ekstrakte edildi.



Şema III. 2 PNVP hidrojellerinin sentez şeması.

III.3.3. IPN'lerin sentezi :

IPN sentezi iki aşamada gerçekleştirildi. Öncelikle poli(NIPAAm) jelleri hazırlanıp olası safsızlıklardan arındırıldıktan sonra vakum etüvünde (50 °C) kurutuldu. Her biri 0.08 g olan kuru jeller sırasıyla saf, %1 ve %2 AMPS içeren NVP çözeltilerine atılıp 24 saat boyunca 4 °C' de şişmeye bırakıldılar. Monomer çözeltisinden alınan şişmiş NIPAAm jelleri UV lambası altında fotopolimerize edildiler. Her biri eşit ağırlıkta seçilmiş kuru NIPAAm jellerinin V0, V1 ve V2 çözeltileri içinde şişmeleri farklı olduğu için içlerine aldıkları monomer çözeltisinin oranı farklı olmuştur. Jellerin bu çözeltiler içindeki şişmiş ağırlıklarından içlerine aldıkları çözelti miktarı ve böylece IPN kompozisyonu hesaplanmıştır. Elde edilen IPN'ler distile su içine atılıp reaksiyona girmeyen kısmın uzaklaştırılması için ekstrakte edildiler.

Hazırlanmış olan IPN'lerin kompozisyonu Tablo III 2'de verilmiştir.

Örnek kodu	I. Ağ Yapı (%)	II. Ağ Yapı (%)
I0	16	84
I1	37	63
I2	39	61

Tablo III 2. IPN'lerin kompozisyon tablosu.

III.3.4 Hidrojel ve IPN'lerin Karakterizasyonu

III.3.4.1 Ekstraksiyon Yöntemi ile Jel Yüzdesi Tayini

Polimerizasyon aşamasından sonra hidrojellerin ve IPN'lerin jel yüzdelerinin hesaplanması için öncelikle tüm jeller sentez sonrası 50 °C'lik vakum etüvünde kurutuldu. Kuru tartımları alındı. Daha sonra reaksiyona girmemiş monomer, başlatıcı ve diğer safsızlıklar da arındırılmak üzere saf su içinde 1 hafta bekletildiler. Bu süre zarfı içinde buldukları su 48 saat ara ile yenilendi. 1 hafta sonunda jeller buldukları ortamdan ayrılıp 50 °C'lik vakum etüvünde sabit tartıma gelene dek kurutuldular.

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

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

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

III.3.4.2 Şişme Ölçümleri

Tüm örnekler kuru haldeyken saf su ile doldurulmuş ufak şişelere (25 ml) konuldu. Oda sıcaklığında, denge şişmeye ulaşınca kadar 1 hafta bekletildiler.

pH çözeltileri içindeki şişme denemeleri ise kuru jellerin zamana karşı şişmiş hallerinin tartımları alınarak yapıldı. pH 7.4 , 5 ve 2 tampon çözeltileri hazırlandı.

pH 7.4 ve 5 tampon çözeltilerini hazırlamak için , 1/15 M KH₂PO₄ ve 1/15 M Na₂HPO₄.2H₂O çözeltileri kullanıldı. pH 2 tampon çözeltisi hazırlamak için, 0.1 M Glisin ve 0.1 M NaCl karışım çözeltisine 0.1 M HCl çözeltisi ilave edildi.

Jellerin denge şişme oranı, şişmiş ve kuru hallerdeki numunelerin tartılmasıyla hesaplanır. Suda şişirilmiş jeller, alınır ve süzgeç kağıdıyla kurutulularak tartılır ardından tekrar aynı su içine atılır. Bu işlem sabit bir tartım alınana kadar tekrarlanır. Ağırlıkça şişme oranı şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Dengede Ağırlıkça Şişme Yüzdesi \%} = \frac{m_{\infty} - m_0}{m_0} \times 100 \quad (\text{Eşit. III.2})$$

m_{∞} , hidrojel denge şişmeye ulaştığı zamandaki ağırlığı , m_0 ise hidrojel kuru haldeki ağırlığıdır.

III.3.4.3 İlaç Yükleme ve Salınımı

Lidokain, PNIPAAm, PVP ve iki polimerin farklı konsantrasyonlarda AMPS içeren IPN'lerinin ilaç salınım davranışlarını gözlemlemek için model ilaç olarak kullanılmıştır. Bütün numuneler, pH 7.4 fosfat tamponunda hazırlanmış lidokain çözeltisinde 4 °C'de bir hafta boyunca bekletilmiştir.

Hidrojellere yüklenmiş olan ilaç çözeltisi miktarı aşağıdaki denklemler kullanılarak hesaplandı.

$$q_w = \frac{m_{\text{şişmiş}}}{m_{\text{kuru}}} \quad (\text{Eşit. III.3})$$

$m_{\text{şişmiş}}$, hidrojel ilaç çözeltisi içinde şişmiş halinin ağırlığı ; m_{kuru} , hidrojel kuru haldeyken ağırlığıdır.

$$q_v = [(q_w - 1) \times \delta / d] + 1 \quad (\text{Eşit. III.4})$$

δ , hidrojel yoğunluğu, d suyun yoğunluğudur. q_v , şişme oranıdır. Şişme oranı, q_v , 1 ml hidrojel kaç ml ilaç çözeltisi ihtiva ettiğini ifade eder.

Kurutulmuş numuneler, pH 7.4 fosfat tamponunda hazırlanmış 5000 ppm (mg/L)'lik lidokain (LD) çözeltisi içinde 4°C'de bir hafta boyunca şişmeye bırakıldılar. LD salınım deneyini yapabilmek için 37°C'ye ayarlanmış çalkalayıcılı su banyosu kullanıldı. Her numune 50 ml'lik fosfat tamponu içine bırakıldı. Belli zaman aralıklarında, numunelerin bulunduğu çözeltilerden 3 ml alınıp yerine taze fosfat çözeltisi ilave edildi.

LD salınım deneyi için Shimadzu 8300 spektrometre cihazı kullanıldı. Dalga boyu olarak, 262 nm de çalışıldı çünkü LD bu dalga boyunda maksimum absorbans göstermektedir.

III.3.4.4 Diffüzyon

Hidrojellerin diffüzyon özellikleri hem suda hem de ilaç çözeltisi içinde incelendi. Bu denemelerde 25 ml'lik küçük şişeler kullanıldı. İlk olarak su diffüzyonu gözlemlendi.

Hazırlanmış olan kuru hidrojeller ve IPN'ler, içi saf su dolu şişelerde denge şişme derecesine ulaşmaya kadar belli zaman aralıklarında tartımları alınarak bekletildiler. Hidrojeller şişerken, içlerine doğru nüfuz eden suyun diffüzyon kinetiğini açıklamak için kullanılan denklem III.5 kullanıldı.

$$F = M_t / M_\infty = k \times t^n \quad (\text{Eşit. III.5})$$

M_∞ , hidrojinin suda denge şişmeye ulaştığı andaki ağırlıkça şişme yüzdesi; M_t , t zamanındaki ağırlıkça şişme yüzdesi; k, hidrojinin karakteristik sabiti; n, diffüzyonel sabittir.

n, jelin içine hücum eden suyun, emilme mekanizması ile ilgili bilgi verir. n=0.5 ise Fickian diffüzyon söz konusudur. Bu durumda; diffüzyon hızı, jelin relaksasyon hızından daha küçüktür. $0.5 < n < 1$ ise non-Fickian diffüzyonda anomalous durumu söz konusudur ki bu durumda da diffüzyon hızı jelin relaksasyon hızıyla hemen hemen aynıdır. n=1 ise non-Fickian diffüzyonunda case II durumu söz konusudur ki diffüzyon hızı jelin relaksasyon hızından daha büyüktür.

k ve n sabitleri, lnF değerlerinin lnt değerlerine karşılık çizilmiş grafiklerinden hesaplanır. n, eğimdir , k ise eğimin y eksenini kestiği noktadır.

Suyun diffüzyon sabiti, aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplandı.

$$k = 4 [D / \pi \times l^2]^n \quad (\text{Eşit. III.6})$$

D, suyun diffüzyon sabiti ; l , hidrojin kalınlığıdır.

İlacın diffüzyonunu gözlemlemek için Lidokain (LD) çözeltisi hazırlandı. (5000 ppm) Hazırlanmış olan lidokain çözeltisinden 25 ml alınıp küçük şişelere konuldu, kuru hidrojeller ve IPN'ler bu şişelerin içine atıldı. Her bir numune denge şişme derecesine ulaşınca kadar belli zaman aralıklarında tartımları alınıp ilaç çözeltisi içinde bekletildi. Denklemler kullanılarak , k,n ve D değerleri hesaplandı.

BÖLÜM IV

SONUÇLAR

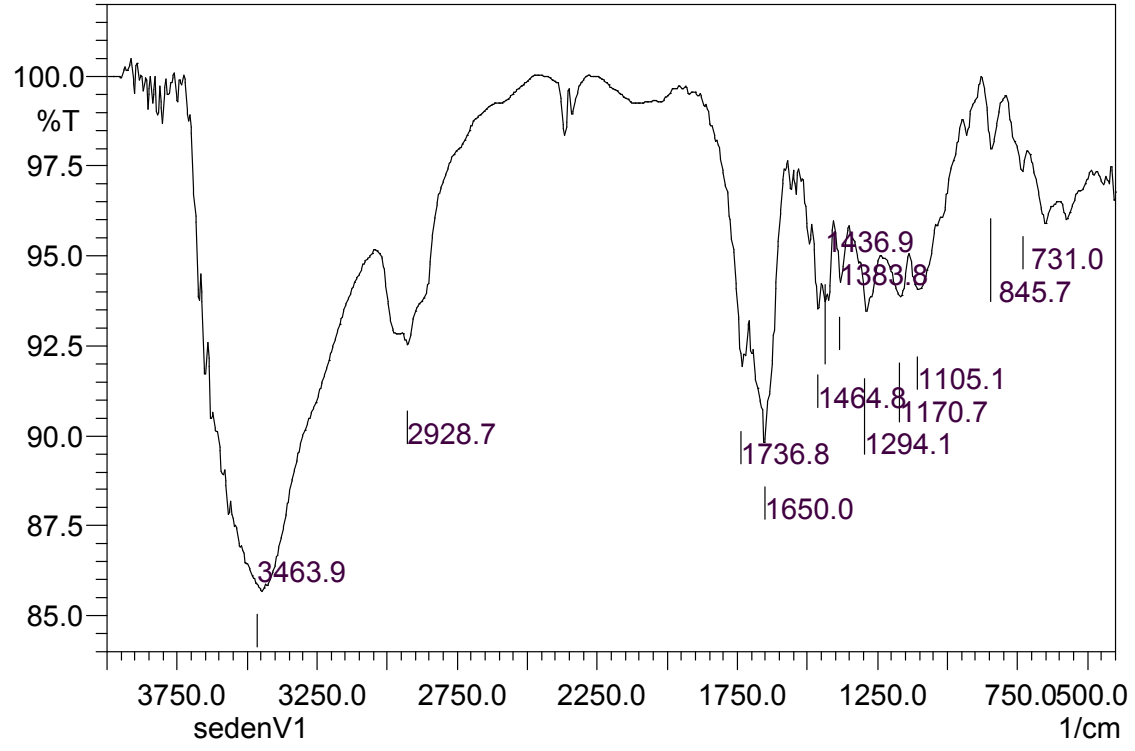
IV. 1 HİDROJELLERİN VE IPN'LERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Bölüm III.3.1, III.3.2 ve III.3.3'de anlatılan yöntemlerle göre sentezlenen % 1 AMPS içeren PNVP, PNIPAAm ve her ikisinin IPN'sinin yapı aydınlatması FT-IR spektroskopisi kullanılarak yapılmıştır. FT-IR spektrumlar Şekil IV. 1,2,3' de görülmektedir.

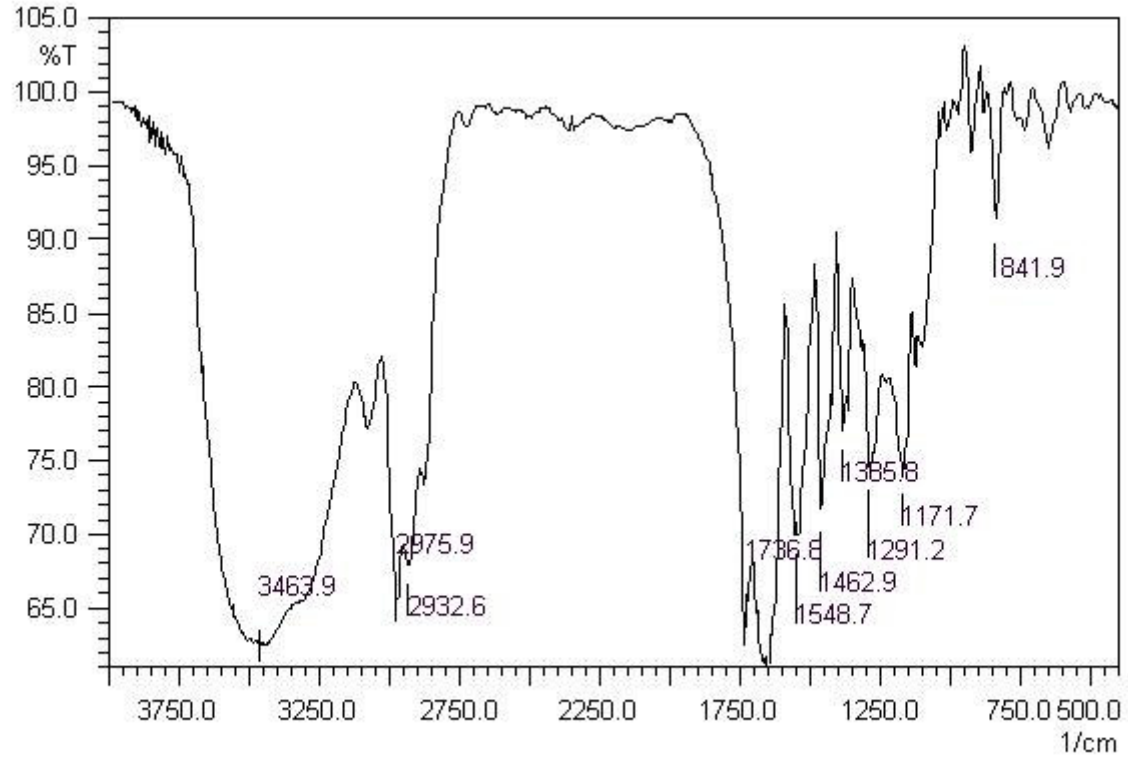
% 1 AMPS içeren PNVP'un spektrumunu gösteren Şekil IV.1 incelendiğinde 3464 cm^{-1} 'de AMPS'den gelen N-H gerilim piki görülmektedir. Aynı zamanda O-H pikleri de bu bölgede görülebilir. 2930 cm^{-1} 'de C-H alifatik gerilim pikleri vardır. 1736 cm^{-1} 'de C=O titreşim piki ve 1650 cm^{-1} 'de (-CO-NH-) 'a ait hem N-vinil pirolidon hem de AMPS'den gelen titreşim pikleri aynı bölgede görülmektedir. $1437-1465\text{ cm}^{-1}$ 'de CH₂-N eğilme titreşimleri bulunmaktadır. $1020-1080\text{ cm}^{-1}$ civarında AMPS'nin karakteristik absorbanans piki olan S=O gruplarının ve $550-650\text{ cm}^{-1}$ 'de ise S-OH gruplarının gerilme pikleri bulunmaktadır. 731 cm^{-1} 'de pirolidon halkalarına ait C-H halka eğilme bandı görülmektedir.

Şekil IV.2’de PNIPAAm’a ait FT-IR incelendiğinde ; 3443 cm^{-1} ’de N-H gerilme bandı bulunmaktadır. 1650 cm^{-1} ’de amide ait C=O titreşim piki bulunmaktadır. 1458-1387 cm^{-1} ’de amid grubuna bağlı isopropilin asimetric-simetrik titreşim pikleri görülmektedir. 1548 cm^{-1} ’de amid II titreşim piki bulunmaktadır. 2120 cm^{-1} ’de görülen absorpsiyon bandı çapraz bağlayıcı MBA’dan kaynaklanan C-N titreşim pikine aittir.

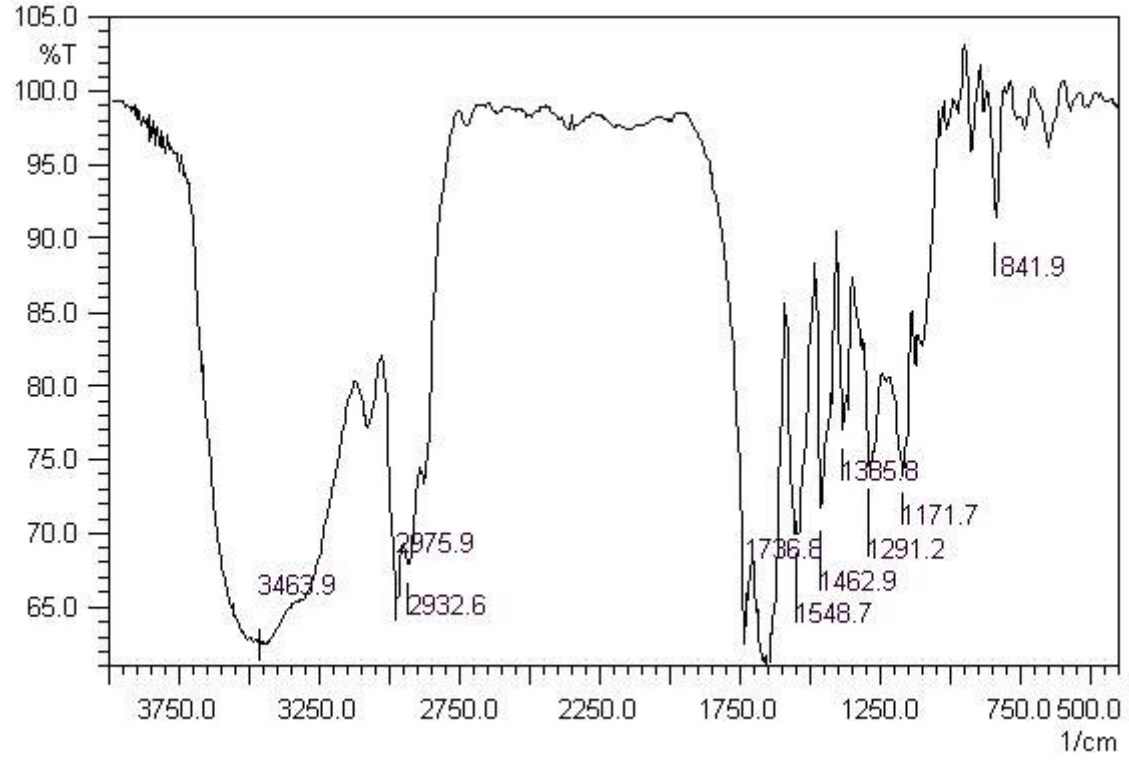
IPN için PNVP ve PNIPAAm’a ait pikleri bir arada taşıdığı söylenebilir. 3464 cm^{-1} ’de N-H titreşim piki, 2900 cm^{-1} civarında alifatik titreşim pikleri vardır. 1665 cm^{-1} ve 1736 cm^{-1} ’de C=O grubuna ait titreşim pikleri bulunur. PNIPAAm’dan gelen amid II bandı 1548 cm^{-1} ’de çatallı pik olarak görülmektedir.



Şekil IV.1. % 1 AMPS içeren PNVP' a ait FT-IR spektrumu



Şekil IV.2. PNIPAAm'a ait FT-IR spektrumu



Şekil IV.3. I1 kodlu numuneye ait FT-IR spektrumu

IV.2. EKSTRAKSİYON YÖNTEMİ İLE JEL YÜZDESİ SONUÇLARI

Bu çalışmada sentezlenen hidrojel ve IPN'lerin kompozisyonları Tablo III.1 ve 2'de verilmiştir. Sentez sonrası hidrojellerin içindeki reaksiyona girmemiş sol kısımlar ekstraksiyon ile ayrılmıştır. Tablo IV 1'de ekstraksiyon sonrası % jel oranları verilmiştir.

Örnek kodu	% Jel Oranı	Denge Şişme Değeri (%)
N	89	3029
V0	49	231
V1	56	284
V2	55	353

Tablo IV 1 . Hidrojellerin % jel oranı ve % denge şişme değerleri verilmiştir.

IPN sentezi sırasında her biri 0.08 g olan ekstraksiyon sonrası kurutulmuş PNIPAAm hidrojelleri I. ağ yapı olarak kullanıldı. Böylece PNIPAAm hidrojelinden kaynaklanan herhangi bir reaksiyona girmemiş kısım bulunmamaktadır.

Bu hidrojeller, II. ağ yapıyı oluşturan monomer karışımı içinde şişirilerek UV-ışınları ile sertleştirildi. Elde edilen IPN'ler suda ekstrakte edildiler. Tablo IV.2'de ekstraksiyon sonuçları görülmektedir. Ekstrakte edilen ürünler tamamıyla II. ağ yapıyı oluşturan bileşenlerden kaynaklanmaktadır.

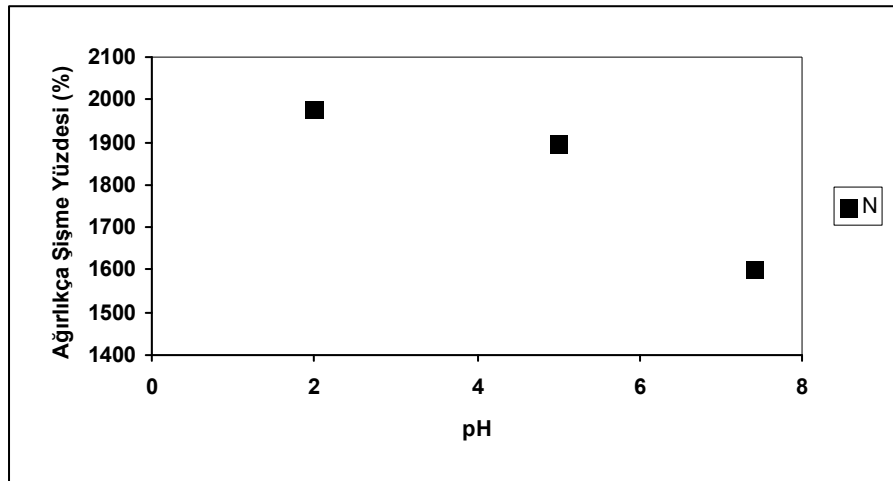
Örnek kodu	II. Ağ Yapının % Jel Oranı	IPN'lerde Denge Şişme Değeri (%)
I0	33	123
I1	20	771
I2	10	1647

Tablo IV. 2. IPN'lerin % jel oranları ve % denge şişme değerleri verilmiştir.

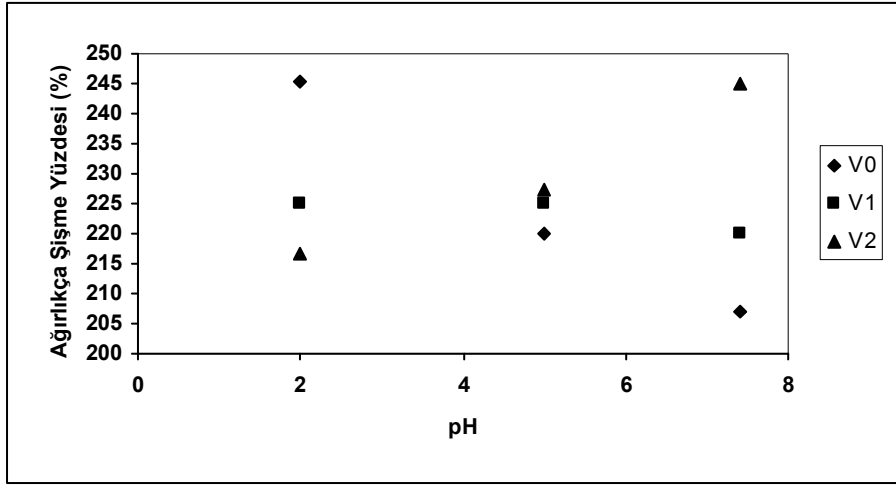
IV.3 HİDROJELLERİN VE IPN'LERİN pH DUYARLILIK DENEYLERİ

Hazırlanan örneklerin , sırasıyla pH 2 ,pH 5 ve pH 7.4 tampon çözeltilerinde şişme davranışları incelendi.

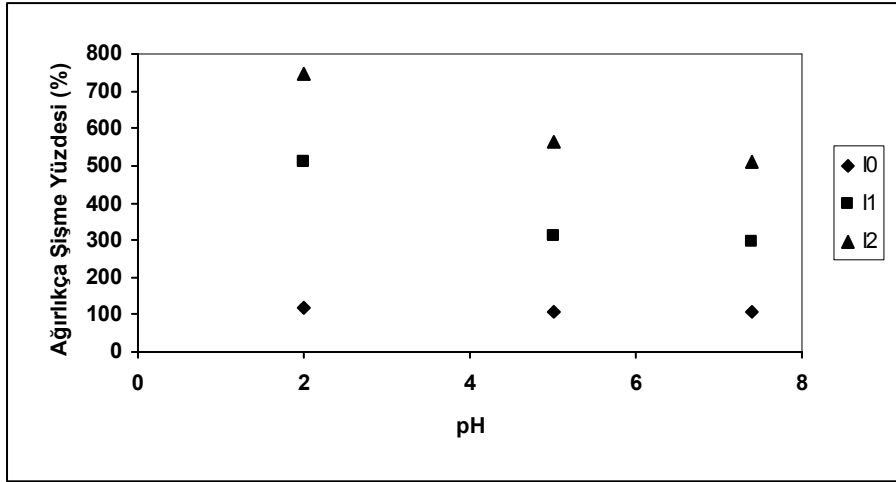
Şekil IV (4-6)'da her bir hidrojel ve IPN numunesinin değişik pH ortamlarında göstermiş oldukları ağırlıkça şişme yüzdeleri verilmiştir. İlk grafik NIPAAm'nın, ikinci grafik PNVP ve türevlerinin, üçüncü grafik ise sentezlenmiş olan IPN'lerin ağırlıkça şişme yüzdelerini göstermektedir.



Şekil IV 4. N kodlu numunenin pH 2, 5 ve 7.4 ortamında ulaştığı ağırlıkça şişme yüzdeleri.



Şekil IV 5. V0, V1 ve V2 kodlu numunelerin pH 2, 5 ve 7.4 ortamında ulaştığı ağırlıkça şişme yüzdeleri.

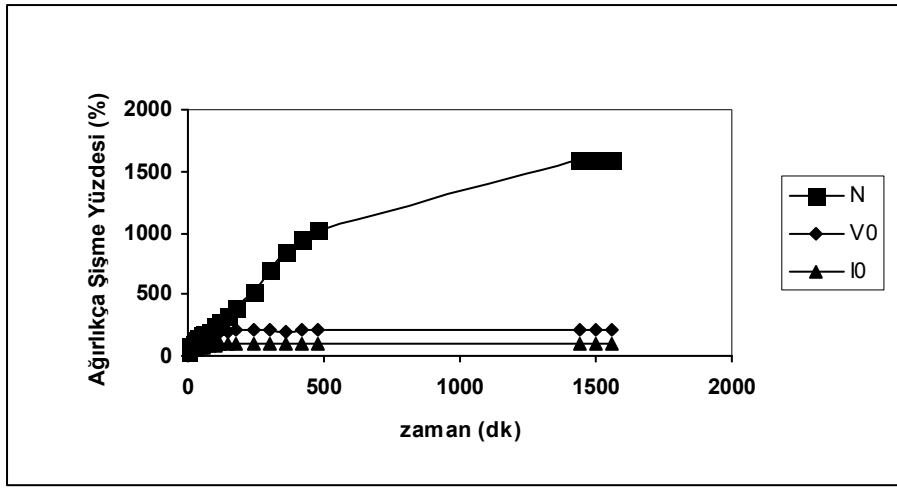


Şekil IV 6. I0, I1 ve I2 kodlu numunelerin pH 2, 5 ve 7.4 ortamında ulaştığı ağırlıkça şişme yüzdeleri.

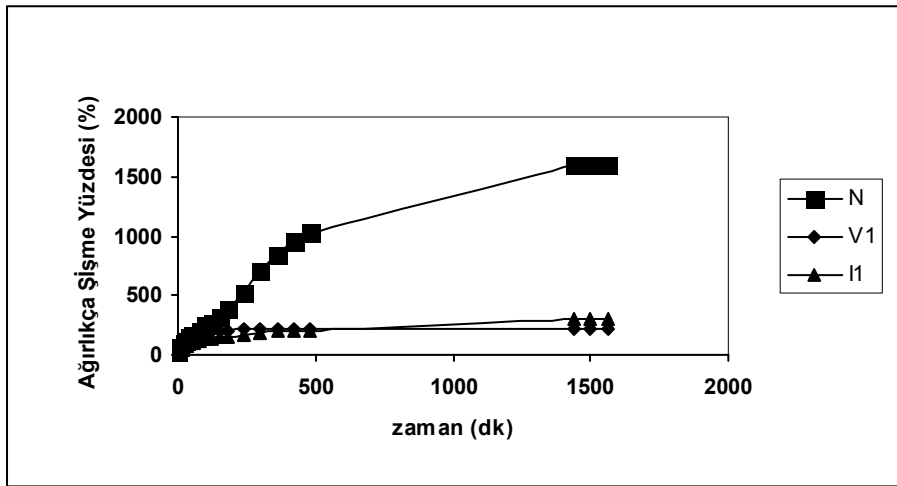
IV.3.1 Hidrojellerin ve IPN'lerin pH 7.4'de Şişme Deneyleri:

Hazırlanmış olan hidrojeller ve IPN'ler , pH 7.4'de zamana karşı dengeye ulaşınca kadar şişirildiler.

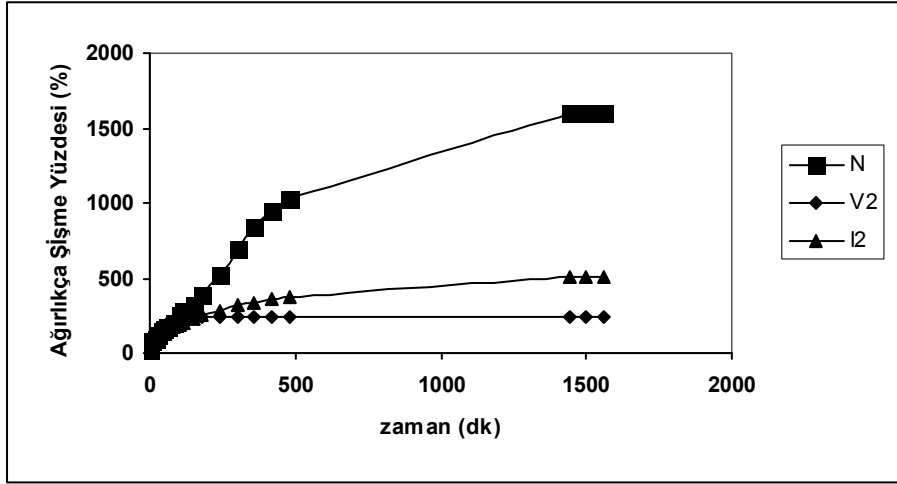
Şekil IV (7-9)'da , hidrojeller ve onlardan oluşan IPN'lerin zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri verilmiştir.



Şekil IV 7. pH 7.4'de N, V0 ve ikisinin IPN'si olan I0 kodlu numunenin zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdesi .



Şekil IV 8. pH 7.4'de N, V1 ve ikisinin IPN'si olan I1 kodlu numunenin zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdesi.

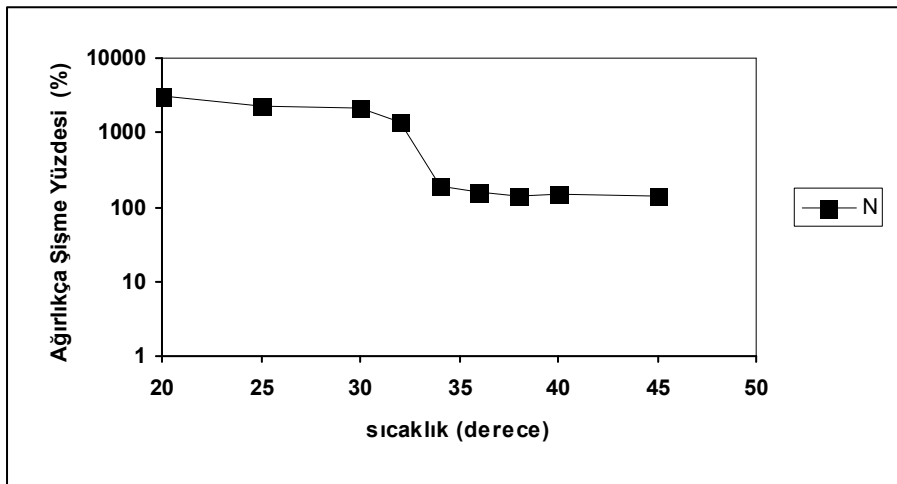


Şekil IV 9. pH 7.4'de N, V2 ve ikisinin IPN'si olan I2 kodlu numunenin zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdesi.

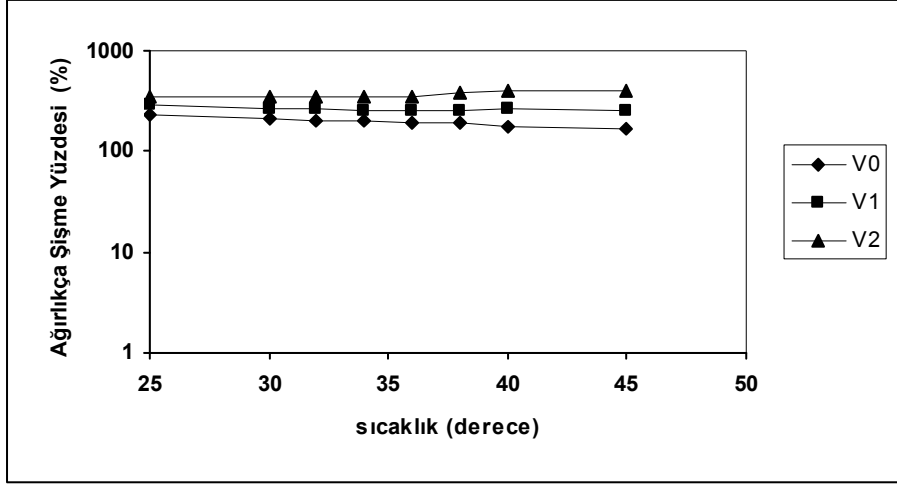
IV.4 HİDROJELLERİN VE IPN'LERİN SICAKLIĞA DUYARLILIK DENEYİ

Hazırlanan örneklerin sıcaklık deneyleri, etüvde yapıldı. Distile su dolu ,25 ml'lik, şişelerin içine atılan numunelerin, belli sıcaklık aralıklarında tartımları alınarak ağırlıkça şişme yüzdesi hesaplandı.

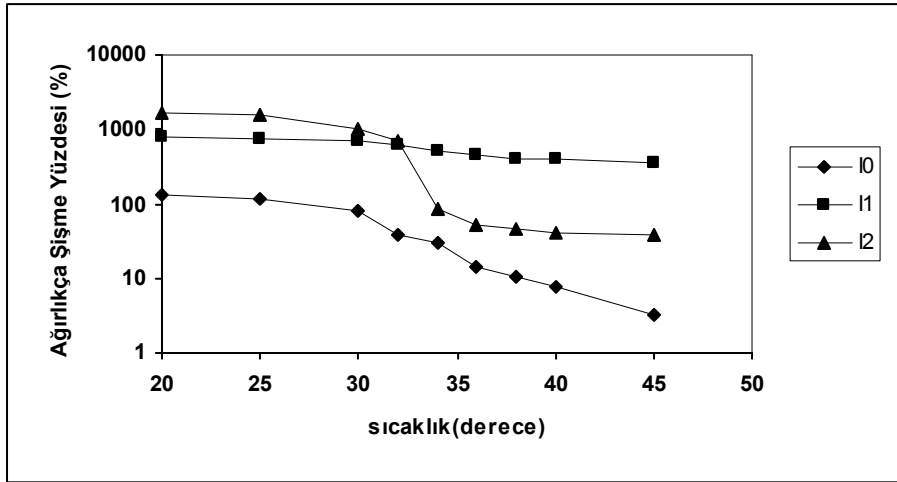
Şekil IV 10- 12'de hidrojellerin ve IPN'lerin sıcaklığa karşı ağırlıkça şişme yüzdesi verilmiştir.



Şekil IV 10. N kodlu numunenin belli sıcaklık değerlerine karşılık gösterdiği ağırlıkça şişme yüzdesi.



Şekil IV 11. V0 , V1 ve V2 hidrojenlerinin belli sıcaklık değerlerine karşılık gösterdiği ağırlıkça şişme yüzdesi.

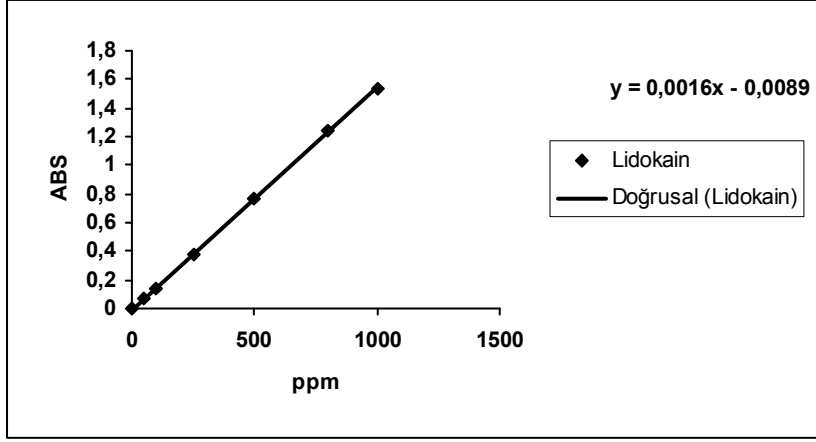


Şekil IV 12. I0, I1 ve I2 kodlu IPN'lerin belli sıcaklık değerlerine karşılık gösterdiği ağırlıkça şişme yüzdesi.

IV.5. İLAÇ YÜKLEMESİ VE SALINIM SONUÇLARI

Hazırlanmış olan hidrojenler ve IPN'ler ilk olarak 5000 ppm'lik Lidokain çözeltisi içinde zamana karşı dengeye ulaşıncaya kadar şişirildiler. Ardından her bir numune 37 °C'de pH 7.4 çözeltisi içine konuldu ve hidrojel içine yüklenmiş olan ilacın salınımı incelendi.

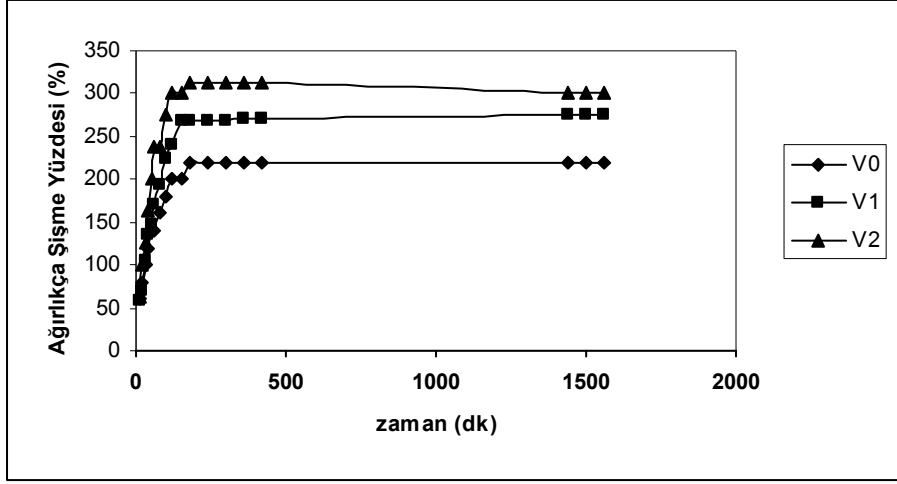
Şema IV.1’de Lidokainin 262 nm’deki karakteristik absorpsiyon piki ve Şekil IV 13’de hazırlanmış referans çözeltilerinin konsantrasyon-absorpsiyon grafiği görülmektedir.



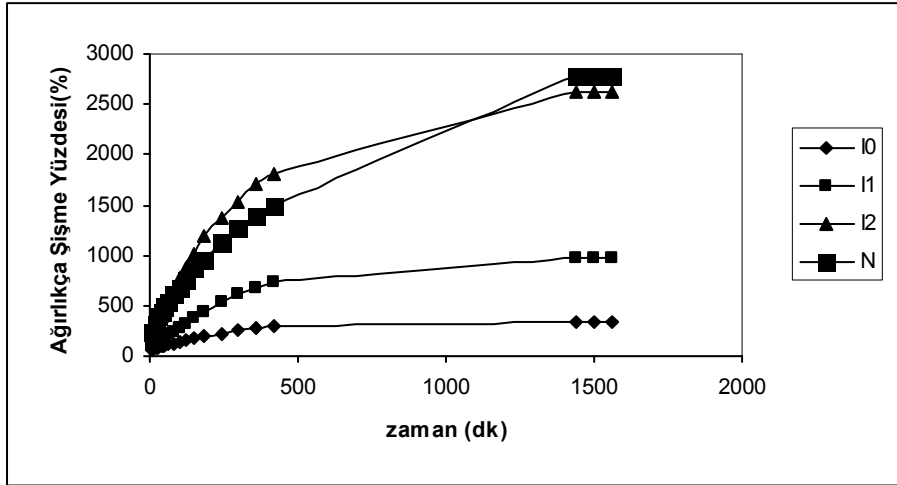
Şekil IV 13. Kalibrasyon eğrisi

Şema IV I. Lidokainin uv-visible spektrumu

Şekil IV (14-15)'de hidrojenlerin ve IPN'lerin ilaç çözeltisi içindeki zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri verilmiştir.

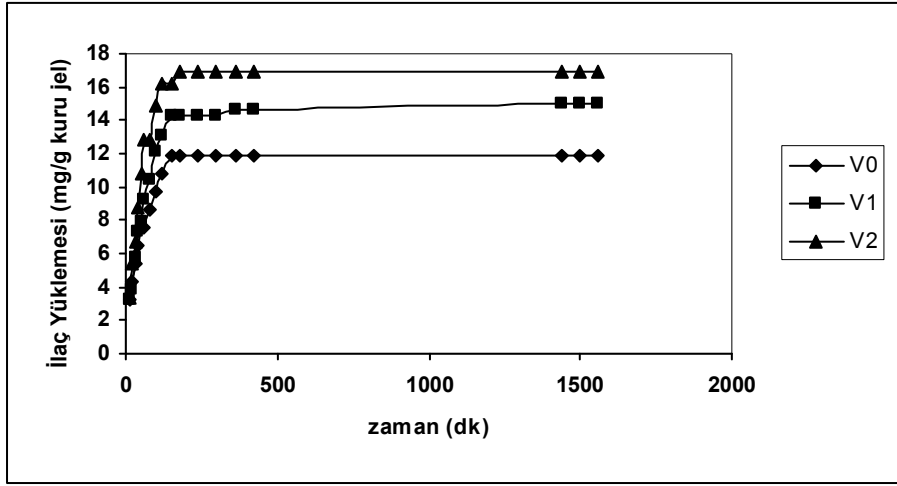


Şekil IV 14. Grafikte V0, V1 ve V2 hidrojenlerinin ilaç çözeltisi içinde zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri verilmiştir.

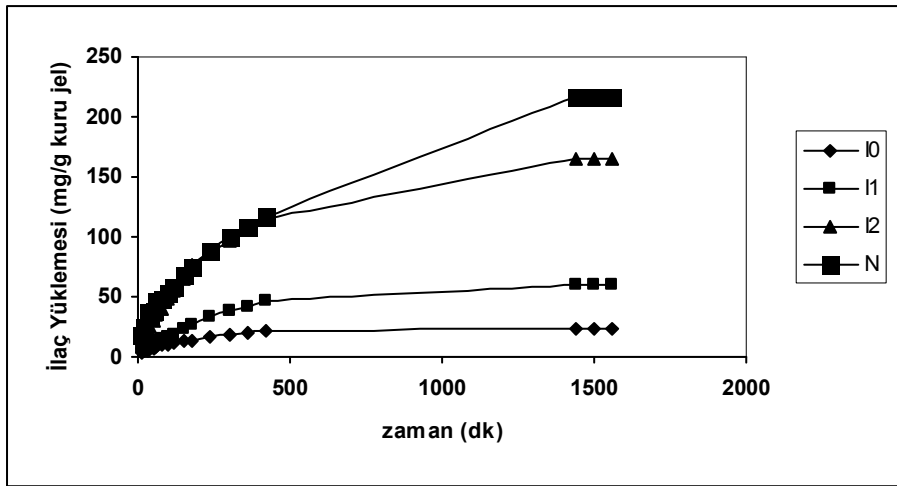


Şekil IV 15. Grafikte N kodlu numunenin ve I0, I1 ve I2 kodlu IPN'lerin ilaç çözeltisi içinde zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri verilmiştir.

Hidrojenlerin ve IPN'lerin, ilaç çözeltisi içinde içlerine aldıkları ilacın miktarı zamana karşı mg/g kuru jel olacak şekilde tek tek hesaplanıp Şekil IV(16-17)'de verilmiştir.

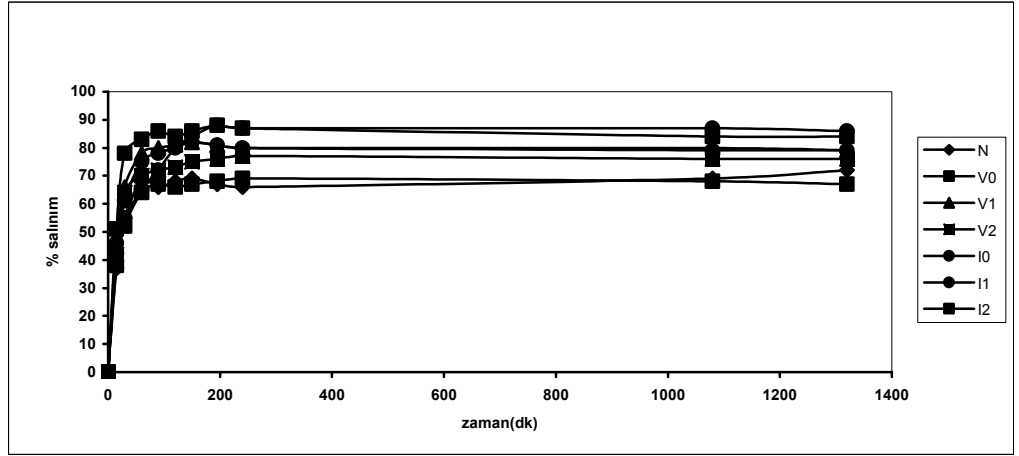


Şekil IV 16. V0, V1 ve V2 hidrojellerinin içlerine aldıkları ilaç miktarının (mg) kuru jele (g) oranlarının zamana karşı grafiği verilmiştir.



Şekil IV 17. N kodlu hidrojel ve I0, I1 ve I2 kodlu IPN'lerin içlerine aldıkları ilaç miktarının (mg) kuru jele (g) oranlarının zamana karşı grafiği verilmiştir.

İlaç çözeltisi içinde dengeye getirilen her bir numune 37 °C'e ayarlanmış pH 7.4 çözeltisi içine konuldu ve hidrojel içine yüklenmiş olan ilacın salınımı incelendi. Şekil IV 18'de bütün numunelerin zamana karşı % salınım değerleri verilmiştir.



Şekil IV 18. Bütün hidrojel ve IPN numunelerinin % salınım miktarlarının zamana karşı grafiği verilmiştir.

Hidrojellerin ve IPN'lerin salınım deneyinden önce ve sonra içerdikleri ilaç miktarı Tablo IV 3'de gösterilmektedir

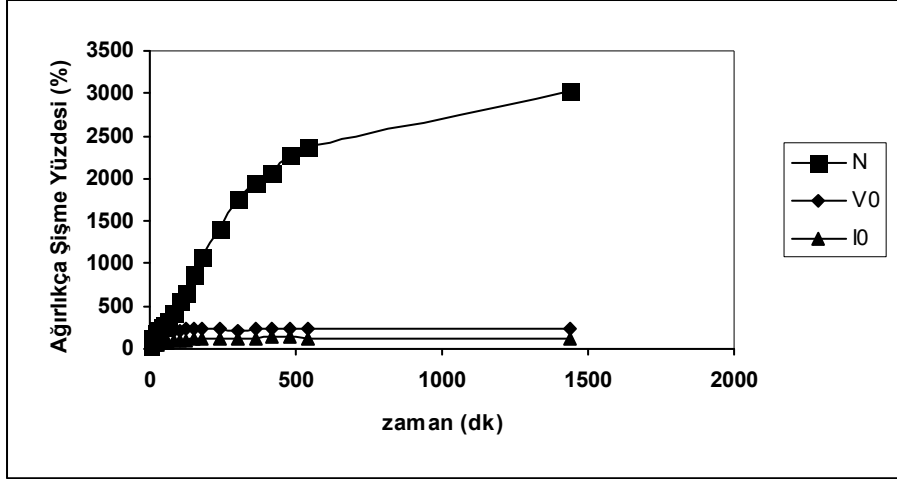
Numune Kodu	Toplam İlaç Miktarı (mg/g kuru jel)	Kalan İlaç Miktarı (mg/g kuru jel)	% Salınım	% Kalan İlaç
N	217	61	72	28
V0	12	1.5	88	13
V1	15	2.7	82	18
V2	17	4	78	24
I0	24	3	88	13
I1	60	11.5	81	19
I2	166	51.4	69	31

Tablo IV 3. Hidrojellere yüklenmiş olan toplam ilaç miktarları ve salınım deneyi sonrasında hidrojel içinde kalan ilaç miktarı.

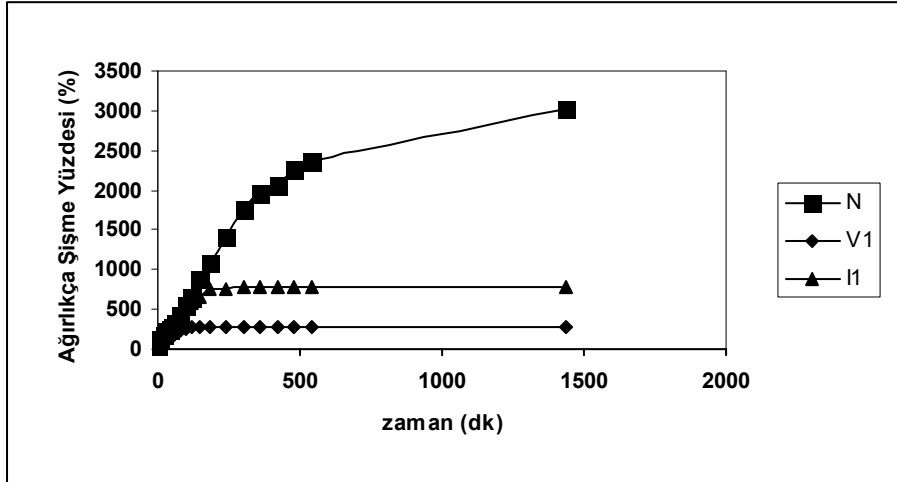
IV. 6 HİDROJELLERİN VE IPN'LERİN SUDAKİ DİFFÜZYON DAVRANIŞLARI

Hazırlanmış örneklerin, diffüzyon davranışlarının incelenmesi için, öncelikle oda sıcaklığında, distile su içinde zamana karşı şişme davranışları incelendi.

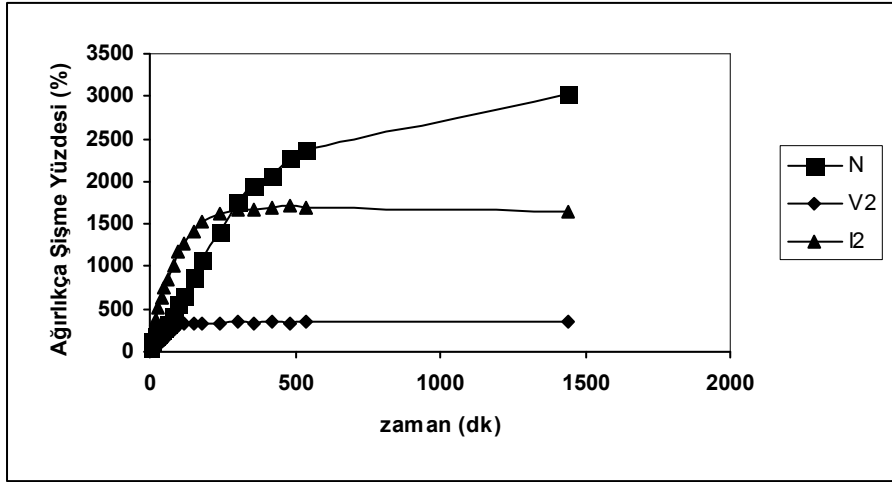
Şekil IV (19-21)'de hidrojel ve onlardan oluşan IPN'lerin zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri verilmiştir.



Şekil IV 19. N, V0 ve ikisinin IPN'si olan I0 kodlu numunenin suda zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri.



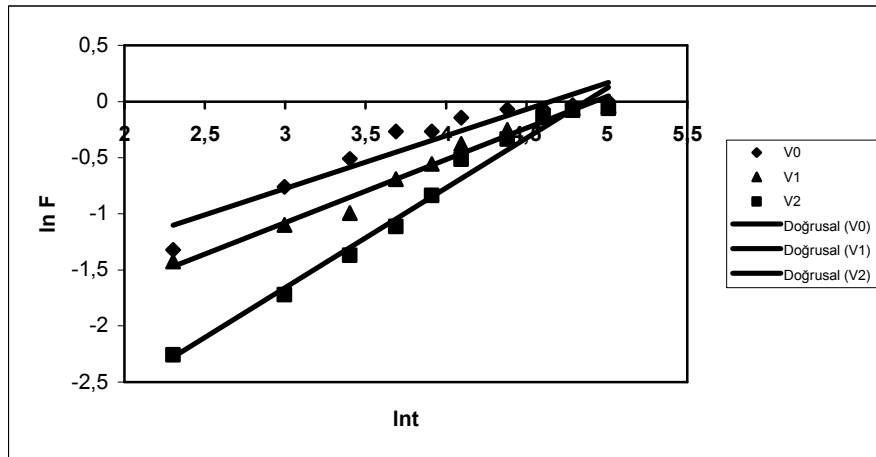
Şekil IV 20. N, V1 ve ikisinin IPN'si olan I1 kodlu numunenin suda zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri.



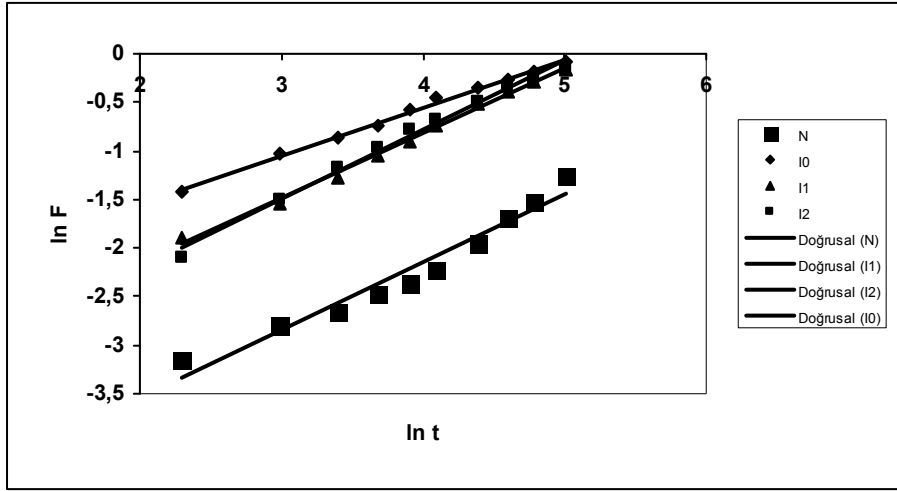
Şekil IV 21. N , V2 ve ikisinin IPN'si olan I2 kodlu numunenin suda zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri.

Hidrojellerin ve IPN'lerin karakteristik sabiti olan k , ve difüzyonel sabit olan n , $\ln F$ 'e karşı $\ln t$ grafiği çizilerek hesaplanmıştır.

Şekil IV (22,23)'de her bir numunenin $\ln t$ 'e karşı $\ln F$ eğrileri verilmiştir. Tablo IV.3'de hidrojellerin ve IPN'lerin difüzyon değerleri ve şişme mekanizmaları görülmektedir.



Şekil IV 22. V0, V1, V2 kodlu hidrojellerin $\ln F$ 'e karşı $\ln t$ eğrileri.



Şekil IV 23. N kodlu hidrojel ve I0, I1 ve I2 kodlu IPN'lerin $\ln F$ 'e karşı $\ln t$ eğrileri.

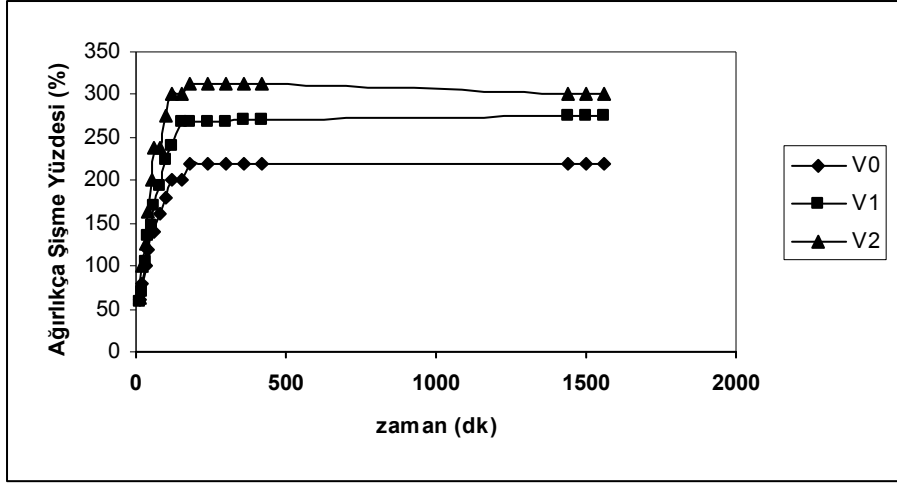
Numune Kodu	n	$k \times 100$	$D \times 10^7$ ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$)	Şişme Mekanizması
N	0.69	7.26	940	non-Fickian
V0	0.47	11.23	156	Fickian
V1	0.56	6.3	190	non-Fickian
V2	0.89	1.33	515	non-Fickian
I0	0.50	7.85	121	Fickian
I1	0.67	3.02	214	non-Fickian
I2	0.72	2.57	282	non-Fickian

Tablo IV 4. Hidrojellerin ve IPN'lerin, 25°C 'de, distile su içindeki karakteristik sabit k , difüzyonel sabit n , difüzyon sabiti D ve şişme mekanizması tablosu.

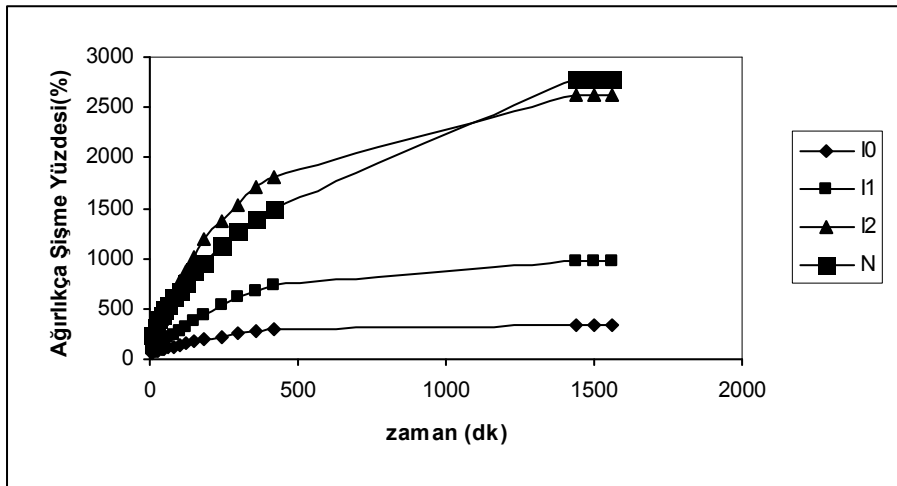
IV. 7 HİDROJELLERİN VE IPN'LERİN İLAÇ ÇÖZELTİSİNDE DİFFÜZYON DAVRANIŞLARI

Hidrojeller ve IPN'ler, oda sıcaklığında, ilaç çözeltisi içinde denge şişmeye ulaşmaya bekletildiler.

Şekil IV (24,25)'de, her bir numunenin zamana karşı göstermiş oldukları ağırlıkça şişme yüzdeleri verilmiştir.

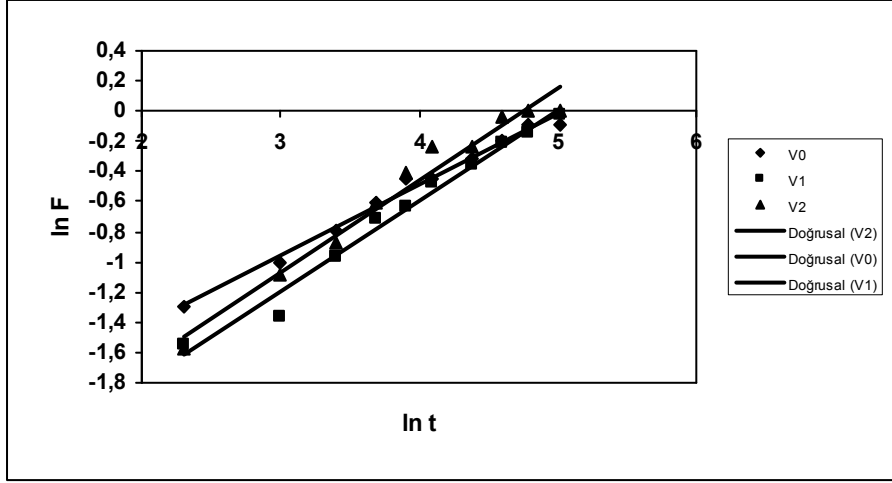


Şekil IV 24. V0 , V1 ve V2 kodlu hidrojellerin ilaç çözeltisi içinde zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdesi.

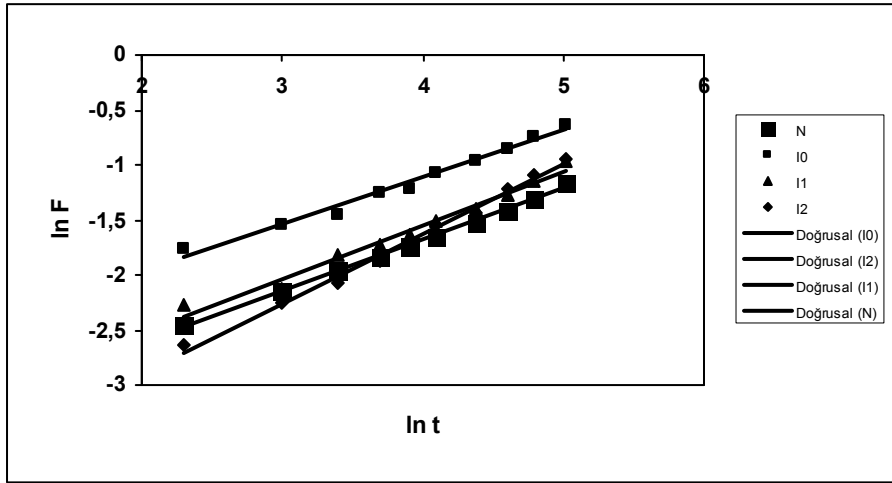


Şekil IV 25. N kodlu hidrojin ve I0 , I1 ve I2 kodlu IPN'lerin ilaç çözeltisi içinde zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdesi.

Hidrojellerin ve IPN'lerin karakteristik sabiti k , difüzyonel sabiti n , $\ln F'$ e $\ln t$ grafikleri ile hesaplanmıştır.



Şekil IV 26. V0, V1, V2 kodlu hidrojellerin $\ln F'$ e $\ln t$ grafiği.



Şekil IV 27. N kodlu hidrojel ve I0, I1, I2 kodlu IPN'lerin $\ln F'$ e $\ln t$ grafiği.

Numune Kodu	n	k×100	D ×10⁷ (cm² s⁻¹)	Şişme Mekanizması
N	0.47	2.85	8.46	Fickian
V0	0.47	9.36	106	Fickian
V1	0.60	4.99	206	non-Fickian
V2	0.61	5.44	272	non-Fickian
I0	0.43	5.85	17.6	Fickian
I1	0.49	3.03	14.9	Fickian
I2	0.64	1.54	5.4	non-Fickian

Tablo IV 5. Hidrojellerin ve IPN'lerin, 25 °C'de, ilaç çözeltisi içindeki karakteristik sabit k, diffüzyonel sabit n, diffüzyon sabiti D ve şişme mekanizması tablosu.

BÖLÜM V

TARTIŞMA VE YORUM

Hidrojeller çaprazbağlı, üç boyutlu hidrofilik polimer ağ yapılarıdır. Su ile temas ettiklerinde çözünmezler, sadece şişerler. Hidrojellerin biyomalzeme olarak kullanımı düşük toksisite ve yüksek biyouyumluluklarından dolayı çok önem kazanmıştır. Günümüzde başlıca hidrojel uygulama alanları olarak, yara örtücü bantlar, kontrollü ilaç salınım sistemleri, enjekte edilebilir polimerler, implantlar ve deri içi sistemler gelmektedir. pH , sıcaklık , elektrik ve manyetik alan, iyonik şiddet gibi dış ortamda yapılacak değişiklikler sonucu hidrojellerde hacim değişiklikleri gerçekleşir. Özellikle pH ve sıcaklığa duyarlı olarak hacim değiştiren jellerin ilaç salınım çalışmalarında taşıyıcı olarak kullanımı önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, sıcaklığa ve pH'ya duyarlı süperabsorban hidrojeller ve bu hidrojellerin iç içe girmiş polimerik ağ yapıları sentezlendi ve karakterizasyon çalışmaları yapıldı.

Sıcaklığa duyarlı olan PNIPAAm hidrojelleri ; oda sıcaklığında, serbest radikal polimerizasyon yöntemi ile çapraz bağlayıcı N,N'-metilenbisakrilamid ve başlatıcı potasyumpersülfat kullanılarak sentezlendiler. pH'ya duyarlı PNVP hidrojelleri , belli oranlarda 2-akrilamido-2-metilpropan sülfonik asit ilave

edilerek, çapraz bağlayıcı tripropilenglikoldiakrilat ve fotobaşlatıcı benzoinmetileter varlığında UV sertleştirme tekniği ile sentezlendiler.

İç içe girmiş polimerik ağlar (IPNs), önceden oda sıcaklığında sentezlenmiş, ekstrakte edilmiş ve kurutulmuş PNIPAAm hidrojellerinin ,NVP içeren monomer karışımı içinde denge şişmeye ulaştırıldıktan sonra fotopolimerize edilmeleri ile hazırlandılar.

●Karakterizasyon çalışmalarında ilk olarak sentezlenmiş IPN'lerin sentez sonrası kompozisyonları incelendi. Tablo III.1'de PNVP hidrojellerinin ve Tablo III.2'de IPN'lerin kompozisyonları verilmiştir.

I0 kodlu IPN için, I. ağ yapıyı oluşturan PNIPAAm yüzdesi % 16 , II. ağ yapıyı oluşturan UV ile sertleşebilen formülasyonun yüzdesi %84 olarak hesaplanmıştır. II. ağ yapıyı oluşturan formülasyonda AMPS monomerinin yer almasıyla ortamın iyonik kuvveti artmıştır. Bunun sonucunda PNIPAAm'nın bu ortamda şişme oranı düştüğü için, elde edilen I1 ve I2 kodlu IPN'lerde PNIPAAm yüzdesi artmıştır. PNIPAAm yüzdesi % 37 ve % 39 olacak şekilde hesaplanmıştır.

Kompozisyon sonuçlarında görüldüğü gibi AMPS oranı arttıkça, PNVP içeren II. ağ yapı oranında düşüş gözlemlenmektedir. Bu durumu şu şekilde açıklayabiliriz: PNIPAAm hidrojelini , saf NVP monomer karışımı içine bırakıldığında amido grupları ($\mu\text{NHCO}\mu$) sadece mevcut polar pirolidon halkaları ile hidrojen bağı kuruyor ve bu nedenle absorbe etmiş olduğu NVP yüzdesi daha fazla olduğundan fotopolimerizasyon sonucunda da IPN içinde % 84 gibi yüksek oranda, PNVP içeren II. ağ yapı bulunuyor. NVP çözeltisi içine belli oranlarda AMPS katılınca, ortama dağılmış olan sülfonil grupları iyonik şiddeti arttırıp, PNIPAAm hidrojelinin şişmesini azaltıyor ve II. ağ yapı yüzdesinin de düşmesine neden oluyor.

●Hidrojellerin % 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. Tablo IV.1'de görüldüğü gibi PNIPAAm'da jelleşen bölüm %89 gibi yüksek bir miktardır. PNVP hidrojellerinin jel oranı katılmış olan AMPS yüzdesi arttıkça artmaktadır.Monomer çözeltilerine ilave edilen AMPS'den gelen sülfonil grupları bir nevi ikinci çapraz-bağlayıcı gibi davranıp jelleşmeyi arttırıcı özellik göstermektedirler. Saf PNIPAAm hidrojelinin

şışmesi oldukça yüksektir. (3029 % wt). PNVP hidrojellerinin şışme oranları içerdiği AMPS yüzdesinin artmasıyla artmaktadır. Polimer yapısına giren iyonik gruplarının birbirini itmesi ve su ile etkileşimlerinin artması ile ağ yapının daha çok şıştiği görülmektedir.

IPN'ler sentezlenirken daha önce ekstrakte edilmiş ve kurutulmuş olan PNIPAAm jelleri kullanıldı. Ardışık tam IPN sentezi gerçekleştirildi. Sentez sonrası jel yüzdesi ekstraksiyon yapıları incelendi ve Tablo III. 2'de gösterildi. Görüldüğü gibi reaksiyona girmeyen kısımlar tamamıyla II. Ağ yapıyı oluşturan bileşenlerdir. IPN'lerde AMPS arttıkça reaksiyona girmeyen kısım artmaktadır. Reaksiyona girmeyen kısmın yüksek olmasının bir nedeni IPN'lerin iç bölgelerine uv-ışınlarının yeterince nüfus edememiş olmasıdır. Diğer bir nedeni ise PNIPAAm'nın çapraz bağları arasında gerçekleşen II. ağ yapı oluşumunda daha çok lineer polimer oranının fazla olduğu yani yarı-IPN oluşumu gerçekleştiği söylenebilir. IPN'lerin denge şışme değerlerine bakıldığında, sadece NVP içeren IPN'nin şışmesi % 123 iken %1 ve %2 oranında AMPS içeren IPN'lerin şışmesi % 771 ve % 1646' dır. Bunun sebebi AMPS oranı arttıkça daha fazla sol kısmın ekstrakte edilmesi ve böylece jelin porozitesinin artmasıdır. Bu nedenle şışme değeri daha yüksektir.

• Hidrojellerin ve IPN'lerin çeşitli pH ortamlarındaki şışme davranışlarını şu şekilde yorumlanabilir :

PNIPAAm ve PNVP hidrojelleri ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda iki hidrojel de nötr kabul edilip iyonik grup içeren bir ikinci polimer kullanılarak pH deneyleri incelenmiştir. [20,54,61-64]

Bu çalışmada görülmüştür ki PNIPAAm hidrojeli, bulunduğu tampon çözeltinin pH'sı 7.4'den 2'e doğru düşürüldükçe, ağırlıkça denge şışme oranında az da olsa artış göstermektedir. Bunun nedeni mevcut olan (amido $(CH_3)_2CHNHCO$) hidrofilik grupların asidik ortamda daha fazla proton ile moleküllerarası etkileşime girip daha fazla şışmeye neden olmasıdır.

PNVP hidrojeli de aynı şekilde asitlik arttıkça ağırlıkça denge şışme oranında %207'den % 245'e artış göstermektedir. PNVP hidrojelinin, mevcut olan vinil grupları ve azotun eşleşmemiş elektronları nedeniyle hafif bazik kabul edebiliriz. Ortamın asitliği arttıkça hidrojelin daha fazla şışmesi bu duruma bağlıdır.

AMPS ilave edilmiş PNVP hidrojelleri içerdiği sülfonil gruplarının bazik özelliği azaltıcı katkısı yüksek pH'da daha fazla şışmeye neden olmuştur. % 1

AMPS içeren PNVP'da bu artış daha az görülmektedir. Fakat % 2 AMPS katkısıyla (yüksek pH'da), iyonlaşabilen grupların artması, negatif yüklü iyonların birbirini itmesine ve jelin şişmesine neden olmaktadır. Bu tipik polielektrolit davranışı % 2 AMPS içeren PNVP hidrojelinde görülmektedir. Düşük pH'larda salınım yapmayan fakat yüksek pH'larda ilaç salınım sistemleri için uygun bir matristir.

IPN'lerde, I0'dan I2'ye doğru PNIPAAm karakteri arttığı için en yüksek denge şişmesi I2 kodlu IPN'de gözlemlenmiştir. IPN'lerin şişmesi PNIPAAm etkisi nedeni ile düşük pH'da daha fazladır. IPN'ler düşük pH'larda gerçekleşen salınım sistemleri için daha uygundur.

Hidrojel ve IPN'lerin pH= 7.4 tampon çözeltisi içinde şişme kinetikleri incelendiğinde PNVP ve I0 kodlu IPN'nin yaklaşık 3 saatte şişme dengesine ulaştığı, hidrojeldeki AMPS yüzdesinin artmasıyla denge şişmeye ulaşmak için geçen sürenin de arttığı gözlemlenmiştir.

• Hidrojellerin ve IPN'lerin belli sıcaklık aralıklarındaki şişme davranışlarını şu şekilde yorumlayabiliriz:

PNVP hidrojelleri sıcaklığa duyarlı değildir. Ağırılıkça denge şişme değerleri sıcaklığa bağlı olarak değişiklik göstermemiştir.

PNIPAAm hidrojelinde, sıcaklık arttıkça ağırılıkça denge şişme değerinde azalma görülmektedir. LCST sıcaklığından düşük sıcaklıkta, hidrojin yapısındaki hidrofilik gruplar (amido(CH₃)₂CHNHCO) kendilerini çevreleyen su molekülleri ile moleküllerarası hidrojen bağı kurmaktadır. Sıcaklık arttıkça, LCST sıcaklığına yakın ya da sıcaklığından yüksekte, PNIPAAm polimerinin su molekülleri yerine kendi zincir yapısına ilgisi artar. İsopropil grupların hidrofobik etkileşimi artar , hidrojel içine hapsediği su moleküllerinin hidrojen bağlarını kırıp serbest kalmalarını sağlarken, hidrofobik gruplar molekülleri hidrojen bağı kurmaya başlarlar. Bu durumda hidrojin sıcaklık geçiş aralığında ağırılıkça denge şişme oranında ani-keskin bir düşüş gözlemlenir. PNIPAAm hidrojinin sıcaklık geçiş aralığı 30-32 °C' dir.

IPN'lerin sıcaklığa karşı gösterdikleri duyarlılık, kompozisyonlarındaki PNIPAAm jeli oranı ile orantısız sonuç vermektedir. Üç numunenin de sıcaklık geçiş aralığı 30-34 °C arasındadır. I2 kodlu numune de belirgin bir ani düşüş gözlemlenmiştir.

• Hidrojellerin ve IPN'lerin ilaç yüklemesi ve salınım deneyleri sonuçlarını şu şekilde yorumlayabiliriz :

Hidrojeller ve IPN'ler, ilaç çözeltisi içinde ağırlıkça denge şişmeye ulaşıncaya kadar bekletildiler. PNIPAAm hidrojel en fazla ilaç absorplayan hidrojel oldu. PNIPAAm'nın sudaki şişme değeri yaklaşık % 3000'dir. Bu nedenle daha fazla ilacı absorplar. Aynı zamanda hidrojelin yapısında bulunan amido grupları, tuz formunda olan lidokain ile daha fazla moleküliçi etkileşime girmektedir.

PNVP hidrojellerinde ise AMPS yüzdesi arttıkça absorbe ettikleri ilaç çözeltisi miktarı artmaktadır. Bu artışı, diffüzyon için hidrojeldeki serbest hacim miktarının artmasına ve iyonize olmuş sülfonil gruplarının hidrofilitiği artırıp, lidokain tuzu ile daha fazla hidrojen bağı kurabilmesine bağlayabiliriz.

IPN'lerde ise, I2 kodlu numune en fazla ilaç absorplayan numune olmuştur. Diğer numunelere göre yapısında hem PNIPAAm oranı fazla olduğundan (%39) hem de AMPS oranı arttığından içine absorbe edebildiği ilaç miktarı artmaktadır. I0 kodlu numune en az ilaç absorplayan IPN'dir. Hidrofilitiği diğer iki numuneye göre düşüktür ve çapraz bağ oranı da iki numuneye göre daha fazladır ve bu da şişme oranını azaltıcı yönde etkilemektedir.

Şekil IV. 14'de hidrojellerin ve IPN'lerin zamana karşı ilaç salınım eğrileri görülmektedir. İlaç salınım sonuçları incelendiğinde, hidrojel ve IPN'lerin ilk 30 dakika içerisinde , içerdiği ilacın % 40-50'sini ani bir şekilde saldığı söylenebilir. Bu ani salınımın sebebi jel yüzeyine absorplanmış olan Lidokaindir. Ardından yüzeye yakın bölgelerdeki ilaç salınarak dış ortama çıkar. Yaklaşık 3 saatte salınım dengesine ulaşılır. Salınım çalışması 37⁰C'de yapıldığı için bu sıcaklıkta PNIPAAm ve IPN'lerde hidrofob etkileşimler artar ve içerdikleri ilacın çoğunu su fazıyla beraber dışarı atarlar. Kendileri büzülmüş hale geçerler. Tablo IV. 2'de görüldüğü gibi PNIPAAm, Lidokain'in % 72'sini salarken, % 28'i PNIPAAm ağ yapı içinde hapsolmuştur ve salınamadan kalmıştır. IPN'lerde içlerinde kalan ilaç miktarı AMPS yüzdesi arttıkça artmaktadır. Katyonik ilaçla asit gruplarının etkileşimi sebebiyle spesifik etkileşimler artmaktadır. En fazla salınım % 88 ile PNVP hidrojelinde gerçekleşti. İlaçla zayıf etkileşimde olması ve aynı zamanda jelin şişmesinin düşük olmasından kaynaklanan diffüzyon mesafesinin az olması salınımın fazla ve hızlı olmasına neden olmaktadır. Salınım AMPS yüzdesine bağlı olarak azalmaktadır. IPN'lerde gözlemlendiği gibi AMPS yüzdesi ile

bağlantılı olacak şekilde içlerine hapsettikleri ilaç molekülleri de artmaktadır. Bu durum ilaç ile hidrojeller arasındaki moleküler etkileşimleri de ıspatlamaktadır.

• Hidrojellerin ve IPN'lerin suda ve ilaç çözeltilisinde diffüzyon mekanizmaları incelenmiştir.

Sudaki diffüzyon mekanizması yorumlanacak olunursa :

Diffüzyon sabiti, D , hidrojellerde ve IPN'lerde AMPS oranı arttıkça artmaktadır çünkü hidrofilitiklik artmakta ve bu sayede su molekülleri daha kolay diffüz olabilmektedir.

PNIPAAm hidrojeli non-Fickian (anomalous) diffüzyon gösteriyor. Buna göre hidrojelin diffüzyon hızı ile relaksasyon hızı hemen hemen aynı.

PNVP hidrojeli ise Fickian diffüzyon gösteriyor. Hidrojelin relaksasyon hızı diffüzyon hızından daha büyük.

PNVP'a AMPS ilave edildikçe hidrojellerin hidrofilitikliği arttığından diffüzyon mekanizması da non-Fickian (anomalous) olarak değişiyor.

IPN'lerde ise I0 kodlu numune Fickian diffüzyon gösteriyor. Bu numunede PVP yüzdesi fazla olduğu için diffüzyon mekanizması da PNVP'a benziyor.

I1 ve I2 kodlu numunelerde ise non-Fickian (anomalous) diffüzyon gözlemleniyor. Bu durum hem PNIPAAm oranının hem de AMPS oranının artmasıyla bağlantılıdır.

İlaçdaki diffüzyon mekanizması yorumlanacak olunursa :

PNIPAAm'nın ilaç çözeltilisindeki diffüzyon sabiti D , sudaki diffüzyon sabiti ile kıyas edildiğinde azalmaktadır. Azalmanın nedeni, su molekülleri ile birlikte ilaç moleküllerinin de hidrojellerin içine doğru diffüz olmasıdır ve ilaç moleküllerinin su moleküllerine göre daha büyük olmasıdır.

PNVP hidrojellerinde, AMPS yüzdesi arttıkça sudakine benzer şekilde ilaç çözeltilisinde de Diffüzyon sabiti, D , artmaktadır. Bu durumu şu şekilde açıklayabiliriz; PNVP hidrojellerinde diffüzyonu etkileyen başlıca faktör sadece PNIPAAm hidrojelinde olduğu gibi diffüze olan moleküllerin büyüklüğü değildir, hidrojelin yapısına katılmış olan iyonik grupların diffüze olan moleküllerle spesifik bağ yapabilmeleridir.

IPN'lerde I0'dan I2'e doğru PNIPAAm karakteri arttıkça ilaç diffüzyonunda azalma görülmektedir.

PNIPAAm ve PNVP hidrojelleri Fickian diffüzyon gösteriyorlar.

AMPS yüzdesi hidrojellerde arttıkça diffüzyon mekanizması non-Fickian (anomalous) olarak değişiyor.

IPN'lerde ise I0 ve I1 kodlu numuneler Fickian diffüzyon gösteriyorlar. I2 kodlu numune ise non-Fickian diffüzyon gösteriyor.

KAYNAKLAR

- [1] Flory , P.J. : “*Principles of Polymer Chemistry*” , Cornell University Pres, Ithaca, (1953), 23
- [2] Jacobs, D.B. ; Zimmerman J. ; Chap. 12 in “Polymerization” , C.E. Scildknect; I. Skeist, Vol:29, Wiley-Intersceince, NY, (1977)
- [3] Billmeyer, F.W.: *Textbook of Polymer Science*, 2nd Ed. , Wiley-Interscience, New York, (1971), 255-257.
- [4] Baysal, Bahattin : “*Polimer Kimyası*” Ortadoğu Teknik Üniversitesi, ODTÜ Basım İşliği, (1194)
- [5] Allen, P.E.M :Patrick, C.R. : Kinetics Mechanisms of Polymerization Reactions, New York, USA (1974)
- [6] İnan, T.Y.: “UV Işınları ile Sertleşebilen Polimerik Kaplamaların Hazırlanması ve Karakterizasyonu” , *Doktora Tezi*, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye, (1999)
- [7] Cowie, J.M.G., Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials, Int. Text Book Co. (1973).
- [8] Billmeyer, F.W. ,*Textbook of Polymer Science* , Wiley, (1962)
- [9] Seymour, R.B., Carraher C.E.Jr., “An Introduction To Polymer Chemistry”, Marcel Dekker Inc., 2nd Ed. , New York
- [10] Akar A., “ *Polimer Kimyasına Giriş*” , İTÜKF (1982)
- [11] Ledwith A., Sherrington D.C., “*Reactivity and Mechanism and Structure in Polymer Chemistry*” , Wiley, London, (1974)

- [12] <http://www.kimya.itu.edu.tr/ookay>
- [13] Wichterle, O. and D. Lim, “Hydrophilic Gels for Biological Use” , Nature (London), Vol. 185, 117-127, (1960)
- [14] Matsuyama, A. and T. Tanaka, “Theory of Solvation Induced Reentrant Coil-Globule Transition of an Isolated Polymer Chain”, *Journal of Chemical Physics*, Vol.94, 781-786, (1991)
- [15] Shibayama, M. and T. Tanaka, “Small Angle Neutron Scattering Study on poly(N-isopropylacrylamide) Gels near their Volume-phase Transition Temperature”, *Journal of Chemical Physics*, Vol.97,6829-6841 (1992)
- [16] Kayaman, N., D. Kazan, A. Erarslan, O.Okay and B.M. Baysal, “ Structure and Protein Separation Efficiency of Poly(N-isopropylacrylamide) Gels : Effect of Synthesis Conditions”, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 67, 805-814, (1998)
- [17] Lim, Y.H., D. Kim and D.S. Lee, “Drug Releasing Characteristics of Thermo- and pH Sensitive Interpenetrating Polymer Networks Based on Poly(N-isopropylacrylamide), *Journal of Applied Polymer Science*, Vol.64,2647-3655, (1997)
- [18] Hoffman, A.S., A. Afrassiabi and L.C. Dong, “Thermally Reversible Hydrogels: II. Delivery and Selective Removal of Substances from Aqueous Solutions”, *Journal of Controlled Release*, Vol.4,213-222, (1986)
- [19] Hoffman, A.S., “ Application of Thermally Reversible Polymers and Hydrogels in Therapeutics and Diagnostics” , *Journal of Controlled Release*, Vol. 6, 297-305 (1987)
- [20] Lee, W.F., Yuan W.Y., “ Thermoreversible Hydrogels X: Synthesis and Swelling Behavior of the (N-isopropylacrylamide-co-Sodium 2-Acrylamido-2-methylpropyl Sulfonate) Copolymeric Hydrogels”, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol.77,1760-1768 (2000)
- [21] Durmaz, S., Okay,O., “ Acrylamide/2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid sodium salt-based hydrogels: synthesis and characterization”, *Polymer* , 41, 3693-3704, (2000)
- [22] Mark,James E.; Erman,Burak “ Rubberlike Elasticity a Molecular Primer”,John Wiley and Sons (1988)

- [23] 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)
- [24] 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)
- [25] Hirokawa, Y. And Tanaka, T., “ Volume Phase Transition in a Nonionic Gel”, *Journal of Chemical Physics*, Vol. 81 , 6379, (1984)
- [26] Ilmain,F., Tanaka,T. And Kokufuta,E., “Volume Transition in a Gel Driven by Hydrogen Bonding”, *Nature*, Vol. 349, 400, (1991)
- [27] Okano, T. , Bae, Y.H. and Kim, S.W., “Modulated Control Release System”, CRC Pres, New York, (1992)
- [28] Wichterle, O., “ Hydrogels”, in H.F. Mark (Ed), *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Vol.15, 273-289, (1971)
- [29] Farber, E., “Suspension Polymerization”, in H. F. Mark (Ed), *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Vol.13, 552-571 , (1971)
- [30] Lowe, T.L., H. Tenhu and H. Tylli, “Effect of Hydrophobicity of a Drug on its Release from Hydrogels with Different Topological Structure”, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 73, 1031-1039, (1999)
- [31] Karadağ, E., D. Saraydın and O. Güven, “Interaction of Nicotine and Its Pharmaceutical Derivatives, Acrylamide/Itaconic Acid Hydrogels”, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol.66, 733-739, (1997)
- [32] Kaetsu, I., “Biomedical Materials, Devices and Drug Delivery Systems by Radiation Technique”, *Radiat. Phys. Chem.*, Vol. 47, 419-424, (1996)
- [33] Safrany, A., “ Radiation Processing: Synthesis and Modification of Biomaterials for Medical Use”, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, Vol. 1531, 376-381, (1997)
- [34] Kaetsu, I., “Radiation Synthesis and Fabrication for Biomedical Applications”, *Radiat. Phys. Chem.*, Vol.46, 1025-1030, (1995)
- [35] Kaetsu, I., “ Biomedical Materials, Devices and Drug Delivery Systems by Radiation Technique”, *Radiat. Phys. Chem.*, Vol. 42, 915-918, (1993)
- [36] Peppas, N. A. And N. F. Franson, “ The Swelling Interface Number as a Criterion for Prediction of Diffusional Solute Release Mechanisms in Swellable

Polymers”, *Journal of Polymer Science, Polymer Physics Edition*, Vol. 21, 983-997, (1983)

[37] Sperling, L.H., “Interpenetrating Polymer Networks and Related Materials”, New York, Plenum Press, (1981)

[38] Sperling, L.H., “An Overview of Interpenetrating Networks in Polymeric Materials Encyclopedia”, Joseph C. Salamone, Ed.Vol.5, CRC Press: Boca Raton, FL (1996)

[39] Kayaman-Apohan, N., Baysal, B.M. *Macromol. Chem. Phys.* 202, 1182 (2001)

[40] Kayaman, N., Gürel Hamurcu, E.E, Uyanık, N., Baysal, B.M., *Macromol. Chem. Phys.* 200,231, (1999)

[41] Jianyuan, H.O., Xinma, Peng, *Polymer* 42 ,4091-4097 (2001)

[42] Tanaka, T, Gels, *Science* , 244(1) 124 (1981)

[43] Tanaka, T., Nishio, I., Sun, S.T., Veronishco S, “Collapse of Gels in Electric Field”, *Science* , 218 (4571) : 467-469 (1982)

[44] Lerfi Katono H., Sanvi K., Ogata N., Okano T., Sakurai Y., “Drug Release of behavior and deswelling kinetics of thermoresponsive IPNs composed of poly(acrylamide-co-butylmethacrylate) and polyacrylic acid.”, *Journal of Polymer Science*, 23 (10) 1179-89 (1991)

[45] Kabra, B.G. , Akhtar M.K., Gehrke, S.H. , “Volume Change Kinetics of Temperature – sensitive poly(vinylmethyl-ether) Gels”, *Polymer* ,35 (5) 990-995, (1992)

[46] Nakamae K., Miyata T., Hoffman A.S, “Swelling Behavior of Hydrogels Containing Phosphate Groups”, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 193(4) 983-990 (1992)

[47] Wu X.S. , Hoffman A.S. , Yager P., “Synthesis and Characterization of Thermally Reversible Macroporous Poly(N-isopropylacrylamide) Hydrogels.”, *Journal Of Polymer Sci. Part A , Polym. Chem*, 30 (10) 2121-2129, (1992)

[48] MA JT, Liu LR, Yang XJ, Deyao K., “Bending Behavior of Gelatine poly(HEMA) IPN Hydrogel under Electric Stimulus”, *Journal of Applied Polymer Science*, 56 (1) 73-77, (1995)

[49] M. T. Am Ende, N. A. Peppas, “Transport of Ionizable Drugs and Proteins in Crosslinked poly(acrylic acid and polyacrylic acid-co-hydroxyethylmethacrylate) Hydrogels”,

Journal of Applied Polymer Science, 59 (673-685) , (1996)

[50] Young, H.L., Dukjoon, K., Doo Sung Lee, “ Drug Releasing Characteristics of Thermo- and pH- Sensitive Interpenetrating Polymer Networks Based on Poly(N-isopropylacrylamide)”, *Journal of Applied Polymer Science*, 64, 2647-2655 (1997)

[51] B. C. Shin , M.S. Jhon , H.B. Lee , S.H.Yuk, “[pH/ temperature Dependant Phase Transition of an Interpenetrating Polymer Network : Anomalous Swelling Behavior Above Lower Critical Solution Temperature”, *Eur. Polym. Jour.*, 34 , (II) 1675-81 (1998)

[52] Mamytbekov, G., Bouchal, K., Sedlakova, Z., Ilavsky, M., “ Phase Transition in Swollen Gels: Effect of the Anionic Comonomer Concentration on the First-order Phase Transition of Poly(1-vinyl-2-pyrrolidone) Hydrogels.”, *Eur. Polym. Jour.*, 35, 451-459 (1999)

[53] Durmaz,S., Okay,O., “ Acrylamide/ 2-acrylamido-2-methylpropane Sulfonic Acid Sodium Salt-based Hydrogels: Synthesis and Characterization”, *Polymer*, 41, 3693-3704 (2000)

[54] Wen-Fu Lee, Huang, Y.L., “ Thermoreversible Hydrogels XIV. Synthesis and Swelling Behavior of the (N-isopropylacrylamide-co-2-Hydroxyethyl methacrylate) Copolymeric Hydrogels.” *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 77, 1769-1781 (2000)

[55] K.L. Shantha, DRK Harding, “Preparation and in vitro evaluation of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-polyethylene glycol diacrylate)-chitosan interpolymeric pH responsive hydrogels for oral drug delivery”, *International Journal of Pharmaceutics*, 207 65-70(2000)

[56] A.K.Bajpai, Bajpai, J., Shukla S., “ Water Sorption through a Semi-Interpenetrating Polymer Network (IPN) with Hydrophilic and Hydrophobic Chains”, *Reactive and Functional Polymers*, 50, 9-21, (2001)

[57] J. Zhang , N. A. Peppas , “Synthesis and Characterization of pH and Temperature Sensitive poly(methacrylic acid/ poly N-isopropyl acrylamide) Interpenetrating Polymer Networks”, *Macromolecules* 33, 102-107 (2000)

[58] M.Ilavsky, G. Mamytbekov , L. Hanykova, K. Dusek, “Phase transition in swollen gels 31. swelling and mechanical behavior of interpenetrating Networks composed of poly(1-vinyl-2-pyrrolidone) and polyacrylamide in water/acetone mixtures”, *Eur. Polym. Jour.*, 38 875-883(2002)

[59] Lopergolo, L.C., Lugao, A. B., Catalini, L.H, “ Direct UV Photocrosslinking of Poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) (PVP) to Produce Hydrogels.”, *Polymer*, 44, 6217-6222 (2003)

[60] Chu, Chih-Chang; Zhang, Xian-Zheng “ Synthesis , characterization and controlled drug release of thermosensitive IPN-PNIPAAm hydrogels”, *Biomaterials* , 25 , 3793-3805 (2005)

[61] M. Şen, O. Güven, “ Radiation synthesis of poly(N-vinyl 2-pyrrolidone/itaconic acid) hydrogels and their controlled release behaviours”, *Radiation Physics and Chemistry*, 55, 113-120 (1999)

[62] M.Şen, A. Yakar, “ Controlled release of antifungal drug terbinafine hydrochloride from poly(N-vinyl 2-pyrrolidone/itaconic acid) hydrogels” *International Journal of Pharmaceutics*, 228,33-41 (2001)

[63] B. Taşdelen, N. Kayaman-Apohan, O.Güven, B.M. Baysal, “ Swelling and Diffusion Studies of Poly(N-isopropylacrylamide/itaconic acid) Copolymeric Hydrogels in Water and Aqueous Solutions of Drugs” *Journal of Applied Polymer Science*, 91, 911-915 (2004)

[64] B. Taşdelen, N. Kayaman-Apohan, O.Güven, B.M. Baysal, “Preparation of poly(N-isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels and their drug release behaviour”, *International Journal of Pharmaceutics*, 278 343-351, (2004)

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında İstanbul'da dünyaya gelen Zümrüt Seden Akdemir, 2002 yılında Marmara Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünden mezun olmuştur.

2002 yılında Marmara Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Ana Bilim Dalı'na yüksek lisans öğrencisi olarak kabul edildi.