

**BAZI KOPOLİMER JELLERİN ÇÖZÜCÜ TUTMA ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ VE NAPROKSEN SODYUM İÇİN KONTROLLÜ SALIM
ÇALIŞMALARI**

Aslıhan KAYHAN

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Fizikokimya Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Murat ERDEM

Eskişehir

Eskişehir Teknik Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

12/01/2021

ÖZET

BAZI KOPOLİMER JELLERİN ÇÖZÜCÜ TUTMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE NAPROKSEN SODYUM İÇİN KONTROLLÜ SALIM ÇALIŞMALARI

Aslıhan KAYHAN

Kimya Anabilim Dalı

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, 12/01/2021

Danışman: Prof. Dr. Murat ERDEM

Bu tez çalışmasında p(VIm) hidrojelinin yanı sıra stearil metakrilat (SM) ve 2-(metakriloiloksi)etiltrimetilamonyum klorürün (METAC) komonomer olarak kullanıldığı N-vinilimidazol (VIm) esaslı 6 farklı kopolimer jel sentezlenmiştir. pH duyarlı p(VIm) ve METAC serisi hidrojelers hidrofilik karakter sergilerken, pH ve sıcaklık duyarlı SM serisi amfifilik jeller hem hidrofilik hem de hidrofobik karakter sergilemişlerdir. Sentezlenen jellerden hidrofobik karakteri en baskın olan p(V-ko-SM15) jeli 1-bromohekzadekan (BHD) ile kuaternize edilerek organik sever karakteri artırılmıştır. Sentezlenen jellerin enstrümental analizleri Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrometresi (FTIR), Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), Enerji Dağılımlı X-Işınları Spektrometrik Dedektör (EDS), Termogravimetrik Analiz Cihazı (TGA) ile yapılmış olup şişme davranışları jel niteliğine bağlı olarak su ve bazı organik çözücülerde incelenmiştir. Suda yapılan şişme deneyleri farklı sıcaklık ve pH'larda tekrarlanarak jellerin sıcaklık ve pH duyarlılıkları belirlenmiştir. SM serisi jellerin su ve kloroform geri salma davranışlarının yanı sıra şişme davranışları ve çalışmada kullanılan çözücülerin polarite indeksi ve partisyen katsayıları arasındaki ilişki de incelenmiştir. pH 6,2 ve 25°C'de p(VIm) için 3,37 g_{su}/g_{jel} olan denge şişme oranı (S_{maks,d}) değeri, SM serisi jeller için 0,56-1,60 g_{su}/g_{jel} aralığında, METAC serisi hidrojelers için ise 5,53-6,80 g_{su}/g_{jel} aralığında olmuştur. SM jel serisini en iyi şişiren çözücü kloroform olurken p(V-ko-SM15) için 5,44 g_{CHL}/g_{jel} olan S_{maks,d} değeri, kuaternize yapı p(V-ko-SM15-Q) için 6,50 g_{CHL}/g_{jel}'e yükselmiştir. SM varlığının sıcaklık duyarlılığını artırdığı görülmüş, hidrofobik karakteri en baskın olan p(V-ko-SM15-Q) jeli 6°C'den 50°C'ye geçişte S_{maks,d}'deki %200 değişimle sıcaklığa en fazla duyarlı olan jel olmuştur. Tüm jeller için suda şişme deneylerinde pH arttıkça S_{maks,d} değerinin azaldığı ve komonomer varlığının pH duyarlılığını azalttığı gözlenmiştir. Amfifilik SM serisi jellerdeki hidrofobik

karacterin artmasıyla su salma hızının arttığı, kloroform salma hızının ise azaldığı görülmüştür. Naproksen-sodyum (NS) yüklenen jeller ile 37°C’de pH 1,2 ve 7,4’te NS salım çalışmaları yürütölmüş ve jellerin salım kinetikleri araştırılmıştır. Kendi pH’ında NS’yi en fazla adsorplayan jel 231,50 mg_{NS}/g_{jel} adsorpsiyon kapasitesi (Q) ile p(V-ko-METAC15) hidrojelı olmuştur. Düşük NS yükleme kapasitesine sahip (Q değeri 17,65-35,06 mg_{NS}/g_{jel} aralığında) SM serisi jellere pH 3’te yükleme yapılarak Q değeri 52,43-88,28 mg_{NS}/g_{jel} aralığına yükseltilmiştir. Tüm jeller için NS’nin pH 1,2’de, pH 7,4’tekine kıyasla daha yavaş salındığı ve tüm pH’larda hidroforik monomer varlığının NS salım hızını yavaşlattığı görülmüştür. pH 3’te NS yüklenen SM serisi jellerin kendi pH’larında yükleme yapılan benzerlerine göre daha hızlı salım yaptığı gözlenmiştir. Jellerin NS salım profilleri Korsmeyer-Peppas salım modeline uymuş, n değeri 0,5 ile 1 arasında olmuştur.

Anahtar Sözcükler: Poli(vinilimidazol), Stearil metakrilat, 2-(metakriloloksi) etiltrimetilamonyum klorür, Amfifilik jel, Naproksen-sodyum.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE SOLVENT ABSORPTION CHARACTERISTICS OF VARIOUS COPOLYMER GELS AND CONTROLLED RELEASE STUDIES FOR NAPROXEN SODIUM

Aslıhan KAYHAN

Chemistry Programme

Eskişehir Technical University, Institute of Graduate Programs, 12/01/2021

Supervisor: Prof. Dr. Murat ERDEM

In this thesis, 6 different kinds of copolymer gels based on N-vinylimidazole (VIm) were synthesized. Stearyl methacrylate (SM) and 2-(methacryloyloxy)ethyltrimethylammonium chloride (METAC) were used as comonomer. While pH-sensitive p(VIm) and METAC series hydrogels exhibited hydrophilic character, pH and temperature-sensitive SM series displayed both hydrophilic and hydrophobic. The p(V-co-SM15) gel, which has the most hydrophobic character among the copolymers, was quaternized with 1-bromohexadecane (BHD) to enhance its hydrophobic character. Instrumental characterization of the gels were made with Fourier transform infrared (FTIR), scanning electron microscope (SEM), energy dispersive spectrometry (EDS), thermogravimetric analyzer (TGA). Swelling behaviors were investigated in water and some organic solvents depending on the gel characters. The temperature and pH sensitivity of the gels were determined by repeating the swelling experiments in water at different temperatures and pHs. Besides the water and chloroform release behavior of SM gels, the effect of polarity index and partition coefficient of the solvents on swelling behavior was also investigated. While the equilibrium swelling ratio of p(VIm) was 3.37 gwater/ggel at pH 6.2 and 25°C, value of this ratio for SM and METAC gels were within the range of 0.56-1.60 and 5.53-6.80 gwater/ggel, respectively. SM gels exhibited the highest equilibrium swelling ratio in chloroform. The equilibrium swelling ratio of p(V-co-SM15) (5.44 gCHL/ggel) was increased to 6.50 gCHL/ggel by post quaternization. The presence of SM also caused temperature sensitivity. p(V-co-SM15-Q), the most hydrophobic gel, was determined to be the most temperature sensitive gel with the 200% change in the maximum swelling ratio at the transition from 6°C to 50°C. It was noted that the equilibrium swelling ratio for all gels decreases with increasing pH, and the presence of comonomer decreases the pH sensitivity. It was also

observed that as the hydrophobic character of the SM gels increased, the water release rate increased, and the chloroform release rate decreased. Naproxen-sodium (NS) release studies were carried out at 37°C at pH 1.2 and 7.4, and release kinetics of the gels were investigated. At its own pH of NS solution, p(V-co-METAC15) hydrogel had highest adsorption capacity value ($Q=231.50$ mgNS/ggel). The Q values of SM series (Q values varying between 17.65-35.06 mgNS/ggel) were increased to the range of 52.43-88.28 mgNS/ggel by means of changing the NS-polymer interaction mechanism (by loading at pH 3). For all gels, it was found that NS was released more slowly at pH 1.2 compared to pH 7.4, and the presence of hydrophobic monomer decreased the release rate of NS at all pHs. SM gels loaded with NS at pH 3 release NS faster than their counterparts loaded at its own pH of NS solution. NS release profiles of all gels fitted the Korsmeyer-Peppas release pattern, and n values of the model were determined between 0.5-1.

Keywords: Poly(vinylimidazole), Stearyl methacrylate, 2-(methacryloyloxy) ethyltrimethylammonium chloride, Amphiphilic gel, Naproxen-sodium.

TEŞEKKÜR

Bilgi birikimi ve tecrübesiyle çalışmamın her aşamasında tüm sorularıma sabırla ve samimiyetle cevap veren, bilime ve öğrenciye verdiği değerle ve çalışma disipliniyle kendisini örnek alacağım çok kıymetli danışmanım Sayın Prof. Dr. Murat ERDEM'e,

Öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum çok kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Bilge ERDEM'e,

Sevgisi, ilgisi ve gülüyüzüyle benim gibi daha birçok öğrencisine sadece okumayı değil okumayı sevmeyi de öğreten ilkokul öğretmenim Sayın Hakime COŞKUN'a,

Yüksek lisans sürecini birlikte geçirmekten keyif aldığım arkadaşlarım çok sevgili Gözde Nur KOBYA, Mine KAZANÇ ve Gizem VATANSEVER'e,

Hep yanımda olan ve yüksek lisans yapmam konusunda beni cesaretlendiren canım yengem Burcu KAYHAN'a,

Sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen, kardeşliğin bu dünyadaki en güzel nimet olduğunu hissettiren canım aileme

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aslıhan KAYHAN

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Eskişehir Teknik Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Aslıhan KAYHAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iiiv
TEŞEKKÜR	vi
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vii
İÇİNDEKİLER	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
GÖRSELLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xivv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Polimerler.....	2
1.2. Polimerik Jeller	4
1.2.1. Organojeller	4
1.2.2. Amfifilik Jeller	5
1.2.3. Hidrojeller	6
1.2.3.1. Hidrojellerin uygulama alanları	11
1.3. Jellerin Şişme Davranışı	13
1.3.1. Şişme davranışlarını etkileyen faktörler	13
1.3.2. Dinamik şişme testleri	14
1.3.3. Şişme kinetiğinin matematiksel analizi	15
1.4. Toksik Organik Çözücüler	16
1.5. Kontrollü İlaç Salım.....	17
1.5.1. Kontrollü ilaç salımında matematiksel modeller	18
1.6. İlaç Salımda Hidrojeller	21
1.6.1. Hidrojel sistemlerinde ilaç salım mekanizmaları	25

1.6.2. Hidrojel esaslı ilaç taşıma sistemleri ile ilgili bazı literatür çalışmaları	26
1.7. Naproksen sodyum (NS) salımında hidrojeller	30
1.8. p(VIm) ile İlgili Bazı Literatür Çalışmaları.....	31
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	36
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	36
2.2. Jellerin Sentezi.....	37
2.3. Enstrümental Karakterizasyon ve Kullanılan Diğer Cihazlar	38
2.4. Şişme ve Çözücü Geri Salma (Deswelling) Deneyleri	38
2.5. Sudan Organik Çözücü Uzaklaştırılması	39
2.6. Jellere NS Yüklenmesi ve İn-vitro NS Salım Deneyleri.....	39
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	42
3.1. Hidrojellerin Sentezi	42
3.2. Enstrümental Karakterizasyon.....	43
3.3. Suda Şişme	48
3.4. Organik Çözücülerde Şişme.....	57
3.5. Çözücü Geri Salma (Deswelling)	66
3.6. Sudan Organik Çözücü Ayrımı	68
3.7. Kontrollü NS Salım Süreçleri: Jellere NS Yükleme Çalışmaları ve <i>İn-vitro</i> Salım Deneyleri	70
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
KAYNAKÇA.....	87

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.1. Polimerlerin sınıflandırılması	3
Tablo 1.2. Çevre duyarlı hidrojeller ile yapılmış bazı ilaç salım çalışmaları	29
Tablo 1.3. p(VIm) esaslı hidrojellere ilişkin bazı çalışmalar	32
Tablo 2.1. Jel sentezinde kullanılan maddelerin molekül yapıları ve mol kütlesi değerleri	36
Tablo 2.2. Kopolimerlerin sentezinde kullanılan reaktant miktarları	37
Tablo 3.1. 25°C’de jeller için kinetik parametrelerin ortam pH’ı ve jel bileşimine bağlı olarak değişimi.....	54
Tablo 3.2. pH 6,2’de p(VIm) ve SM serisi jeller için kinetik parametrelerin ortam sıcaklığı ve jel bileşimine bağlı olarak değişimi.....	56
Tablo 3.3. p(VIm) ve SM serisi jellerin organik çözücülerdeki şişme süreçleri için şişme parametreleri	61
Tablo 3.4. Çözücülerin bazı fizikokimyasal özellikleri	62
Tablo 3.5. pH 6,2 ve 25°C’de jellerin NS adsorpsiyon kapasiteleri.....	70
Tablo 3.6. Jellerin NS salım süreçleri için kinetik parametreler.....	81

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Hidrojellerden ilaç salımının şematik gösterimi	22
Şekil 1.2. NS'nin kimyasal yapısı	30
Şekil 3.1. SM serisi jellerin sentezi ve olası yapıları.....	42
Şekil 3.2. METAC serisi jellerin sentezi ve olası yapıları.....	43
Şekil 3.3. NS ile SM serisi jeller arasındaki olası etkileşimler.....	70
Şekil 3.4. NS ile METAC serisi hidrojeller arasındaki olası etkileşimler	71



GÖRSELLER DİZİNİ

Sayfa

Görsel 1.1. Hidrojel esaslı bir ilaç salım sisteminin hazırlanmasında yer alan adımların şematik gösterimi.....	24
Görsel 1.2. Hidrojellerde ilaç salım mekanizmaları.....	25
Görsel 3.1. p(VIm) ve METAC serisi hidrojeller için 250 ve 500 büyütmede SEM görüntüleri, EDS spektrumları ve element yüzdeleri.....	44
Görsel 3.2. SM serisi jeller ve kuaternize türev için 250 ve 500 büyütmede SEM görüntüleri, kuaternize yapı için EDS spektrumu ve element yüzdesi	45
Görsel 3.3. Jellere ait termogramlar	46
Görsel 3.4. Jellere ait FTIR spektrumları	47
Görsel 3.5. Şişme oranının zamana bağlı değişimi	49
Görsel 3.6. Yalancı ikinci derece kinetik grafikleri	49
Görsel 3.7. 25°C’de $S_{maks,d}$ değerlerinin jel türüne, bileşimine ve ortam pH’ına bağlı olarak değişimi.....	51
Görsel 3.8. 25°C’de başlangıç şişme hızının jel türüne, bileşimine ve ortam pH’ına bağlılığı	52
Görsel 3.9. 25°C’de DSI’nin jel türüne, bileşimine ve ortam pH’ına bağlılığı.....	53
Görsel 3.10. pH 6,2’de p(VIm) ve SM serisi jeller için DSI’nin jel bileşimine ve ortam sıcaklığına bağlılığı	53
Görsel 3.11. pH 6,2’de p(VIm) ve SM serisi jeller için şişme oranının sıcaklığa bağlı değişimi.....	55
Görsel 3.12. pH 6,2’de p(VIm) ve SM serisi jeller için başlangıç şişme hızının sıcaklığa bağlılığı	56
Görsel 3.13. 25°C’de farklı çözücülerde SM serisi jeller için şişme oranının zamana bağlı değişimi	58
Görsel 3.14. SM serisi jeller için CHL’de şişme süreçlerine ilişkin yalancı ikinci dereceden kinetik grafikleri	60
Görsel 3.15. Jellerin $S_{maks,d}$ değerlerinin çözücülerin polarite indekslerine bağlılığı	63
Görsel 3.16. Jellerin $S_{maks,d}$ değerlerinin çözücü PK değerlerine bağlılığı	65
Görsel 3.17. 25°C’de jellerin su geri salma davranışlarının zamana bağlılığı	66
Görsel 3.18. SM serisi jellerin CHL geri salma davranışlarının zamana bağlılığı	67

Görsel 3.19. T ayırım süreci.....	69
Görsel 3.20. CHL ayırım süreci	69
Görsel 3.21. Jeller için 37°C’de ve pH 1,2’de NS salım profili.....	72
Görsel 3.22. Jeller için 37°C’de ve pH 7,4’te NS salım profili.....	73
Görsel 3.23. Tipik bir kontrollü salım grafiği	75
Görsel 3.24. Farklı koşullarda NS yüklenmiş SM serisi jeller için pH 1,2’de salım profilleri	78
Görsel 3.25. Farklı koşullarda NS yüklenmiş SM serisi jeller için pH 7,4’te salım profilleri	79
Görsel 3.26. a) pH 1,2 ve b) pH 7,4’teki NS salım süreçleri için Korsmeyer- Peppas grafikleri	80

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIBN	: 2,2'-azo-bis-izobütironitril
BAAm	: <i>N,N'</i> -metilenbisakrilamid
BHD	: 1-bromoheksadekan
BB	: Bromobütan
BTEX	: Benzen, Toluen, Etilbenzen ve Ksilen
CHL	: Kloroform
CTC	: Karbontetraklorür
D	: Dipol moment
DCM	: Diklorometan
<i>DÇİ</i>	: Dengede çözücü içeriği
DMSO	: Dimetilsülfoksit
<i>DSİ</i>	: Dengede su içeriği
EC	: Etilselüloz
FTIR	: Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrometresi
H	: Hekzan
HEMA	: Hidroksietil metakrilat
HPMC	: Hidroksipropil metilselüloz
IPN	: Interpenetrating polymer networks
k_0	: Sıfırıncı derece salım katsayısı
k_1	: 1. derece hız sabiti
k_H	: Higuchi çözünme katsayısı
k_{K-P}	: Korsmeyer-Peppas salım hız sabiti
LCST	: Lower critical solution temperature
LM	: Lauril metakrilat
M_0	: Başlangıçtaki kuru polimer kütlesi
M_d	: Denge durumundaki şişmiş polimer kütlesi
M_t	: t süre sonunda şişmiş polimer kütlesi
METAC	: 2-(metakriloiloksi)etiltrimetilamonyum klorür
MS	: Metil Selüloz
NS	: Naproksen Sodyum

NSAID	: Non Steroid Anti Inflatuar Drugs
P	: Polarite indeksi
PASP	: Poliaspartik asit
p(AAc)	: Poli(akrilik asit)
p(AAm)	: Poli(akrilamit)
PBA	: Poli(bütil akrilat)
PBS	: Fosfat tampon
PEG	: Poli(etilenglikol)
PPG	: Poli(propilenglikol)
PU	: Poliüretan
PVA	: Poli(vinil alkol)
r_0	: Başlangıç şişme hızı
S	: Şişme oranı
$S_{maks,d}$	: Denge şişme oranı
$S_{maks,t}$	: Teorik denge şişme oranı
SAP	: Süper emici polimer
SM	: Stearil metakrilat
T	: Toluen
TGA	: Termogravimetrik Analiz
THF	: Tetrahidrofuran
VIm	: <i>N</i> -vinilimidazol
VOC	: Volatile Organic Compounds
VP	: Vinilpiridin

1. GİRİŞ

Hidrofilik monomerlerin çapraz bağlanmasıyla oluşan, suda çözünmeden su tutarak şişme davranışı sergileyen üç boyutlu polimer yapılara hidrojel; yapılarındaki hidrofilik üniteler sayesinde suda şişebilirken, hidrofobik üniteler sayesinde de organik çözücülerde şişebilen üç boyutlu polimer yapılara ise amfifilik jel denilmektedir (Ahmed, 2015; Kızıllı, 2019). Bu yapılar farklı uyaranlara duyarlı birçok formda sentezlenebildiklerinden çevresel, farmasötik, kozmetik, gıda, tarım, biyoteknoloji gibi daha birçok alanda kullanımları söz konusudur. Kullanım alanlarındaki geniş yelpaze nedeniyle gereksinim duyulan farklı birtakım özelliklerin (çevresel duyarlılık, sertlik, hidrofiliklik vs.) sağlanabilmesi için jeller üzerine birçok akademik çalışma yapılmaktadır.

Hidrojeller; yüksek oranda su tutmaları, ilaç moleküllerinin hidrojele adsorpsiyonu ve hidrojelden difüzyonunun çeşitli uyaranlarla kontrol edilebilmesi gibi canlı hücreye benzer özellikler göstermesi nedeniyle ilaç salım çalışmalarında akıllı taşıyıcılar olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır (Liu, Shao ve Lu, 2006). İnsan vücudundaki çevresel parametreler sıcaklık ve pH olduğundan, bu iki uyarana duyarlı hidrojeller ilaç salım çalışmalarında daha çok ilgi görmektedir (Hezaveh ve Muhamad, 2013). Ancak aşırı hidrofilik özellik, hedeflenen bölgeye varmadan veya hızlı ilaç salımına yol açarak hidrojellerin kullanımını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle çapraz bağ oranı veya hidrofobik monomer oranı değiştirilerek kontrollü ilaç salımının sağlanması üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Chen vd., 2019).

Naproxen-sodyum (NS), steroid içermeyen anti-inflamatuar ilaç (NSAID) sınıfından bir analjeziktir. Kronik inflamatuvar hastalıkları olan hastalar bu tür NSAID'lerle uzun süreli tedavi görmektedirler. Ancak uzun süreli NSAID kullanımı gastrointestinal bozukluk, gastrit, ülser ve kanamaya neden olabilmektedir. Bu nedenle uygulama sıklığını azaltan ve farmakolojik etkisini genişleten sürekli salımlarının sağlanması önem arz etmektedir (Mothilal vd., 2014; Mishra vd., 2018).

Bu tez çalışmasında hidrofilik 2-(metakriloiloksi)etiltrimetilamonyum klorür (METAC) ve hidrofobik stearyl metakrilat (SM) monomerleri kullanılarak N-vinilimidazol esaslı hidrofilik, amfifilik ve hidrofobik karaktere sahip jeller sentezlenmiş, yapılar Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrometresi (FTIR), Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM), Enerji Dağılımlı X-Işınları Spektrometrik Dedektör (EDS) ve Termogravimetrik Analiz Cihazı (TGA) ile karakterize edilmiştir. Jellerin farklı şişme

ortamlarındaki davranışlarını analiz etmek için çözücü olarak su ve bazı organik çözücüler kullanılmış ve bu ortamlardaki şişme kinetikleri analiz edilmiştir. Jellerin sıcaklık ve pH duyarlılığını belirlemek amacıyla sulu ortamdaki şişme davranışları farklı pH ve sıcaklıklarda tekrar edilmiş, amfifilik karakterdeki jellerle su ve kloroform geri salma çalışmaları yapılmıştır. Jellere NS yüklemesi yapılmış ve farklı karakterdeki jellerin NS salım profilleri mide ve bağırsak ortamı taklit edilerek gerçekleştirilmiştir. Son olarak jellerin salım profillerinin sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellerine uygunluğu araştırılmıştır.

1.1. Polimerler

Monomer adı verilen, birbirinin aynı veya farklı olabilen küçük moleküllerin birbirlerine kovalent bağlanarak oluşturdukları büyük moleküllere polimer denir. İkili, üçlü ve dörtlü olarak birbirine bağlanan monomerler sırasıyla dimer, trimer ve tetramer olarak adlandırılır ve tekrar eden bu kısa birimlere ayrıca oligomer denir. Polimerler genellikle tekrarlanan birimleri belirtilerek adlandırılır (Bayraktar,2013; Gad, 2014). Bir polimer molekülü tekrarlanan birimlerden oluştuğu için zincire benzetildiğinden, çoğunlukla polimer molekülü yerine polimer zinciri ifadesi kullanılır. Zinciri oluşturan bu tekrarlayan birimlerin aynı veya farklı olması durumuna göre polimerler; homopolimer, kopolimer ve terpolimer şeklinde sınıflandırılır. Homopolimer tek tür monomerden oluşurken, kopolimer ve terpolimer sırasıyla kimyasal yapıları farklı iki ve üç monomerin tepkimeye girmesiyle oluşmaktadır (Evren, 2012).

RNA, DNA, proteinler ve polisakkaritler gibi doğal polimerler, yaşamın başlangıcından beri var olmuştur ve tüm yaşam formlarında kritik roller oynarlar. İlk çağlardan bu yana günlük hayatta birçok alanda faydalandığımız polimerler günümüzde endüstrinin de vazgeçilmezi olmuştur. Örneğin; insanoğlu eskiden beri yün, pamuk, keten türü doğal polimerik lifleri giysi, örtü vb. yapımında; doğal kauçuğu ise elastik ve su geçirmez malzemelerin yapımında kullanmıştır. Günümüzde de kauçuklardan ambalaj, tıbbi malzeme, ayakkabı tabanı, hortum vb. malzemelerin üretiminde faydalanılmaktadır. Endüstriyel alanda kullanılan polimerlere örnek olarak; polietilen (bidon, poşet, plastik şişe vb. yapımında), polipropilen (lif, film, boru vb. yapımında), polistiren (ambalaj kapları, ısı/ses yalıtımı için köpük vb. yapımında), polivinilasetat (plastik boya yapımında) ve polivinilalkol (yapıştırıcı yapımında) verilebilir. 17. yüzyıl sonunda ortaya çıkan ve günümüzde hızla gelişen polimer bilimi sayesinde polimerik malzemelerin

biyotıp, otomobiller, uçaklar, gemiler ve kimyasallar gibi birçok uygulamada kullanım oranı artmaktadır (Gad, 2014; Yousef, 2016).

Polimerlere ilişkin sınıflandırmanın birçok kaynakta yaklaşık olarak aşağıdaki şekilde yapıldığı ifade edilebilir (Yalçın, 2011; Evren, 2012; Kasim, 2016).

Tablo 1.1. Polimerlerin sınıflandırılması

Kaynağına Göre	<u>Doğal polimerler</u> : Doğadaki varlıkların yapılarında bulunan, organik yapıdaki polimerlerdir. Örneğin; kauçuk, proteinler, karbonhidratlar (selüloz, nişasta vb.).
	<u>Sentetik polimerler</u> : Laboratuvar ortamında insan eliyle üretilen polimerlerdir. Örneğin; polietilen, polisitiren, polivinilklorür, politetrafloroetilen vb.
	<u>Yarı sentetik polimerler</u> : Doğal polimerlere çeşitli işlemler uygulanarak yapılarının değiştirilmesiyle elde edilen polimerlerdir. Örneğin; selüloz asetat, selüloz nitrat vb.
Termal Davranışlarına Göre	<u>Termoplastik polimerler</u> : Zincirler arasında çapraz bağ bulunmayan, zincirlerin birbirine polar etkileşimler ve hidrojen bağları ile tutunduğu doğrusal veya dallanmış yapıdaki polimerlerdir. Isı uygulandığında eritilerek tekrar şekil verilebilmektedir. Örneğin; polietilen, polivinilklorür (PVC) vb.
	<u>Termoset polimerler</u> : Zincirleri birbirine yoğun çapraz bağlarla bağlı, çözücülerde çözünmeyen, ısı uygulandığında eritemeyen ancak yüksek sıcaklıklarda bozunabilen polimerlerdir. Örneğin; epoksi reçineler, fenol-formaldehit vb.
Zincir Şekline Göre	<u>Doğrusal polimerler</u> : Ana zincirleri üzerinde yalnız yan grupların bulunduğu ve kovalent bağlarla başka zincirlere bağlanmadığı polimerlerdir. Isı uygulandığında eritilip tekrar kullanılabilirler ve uygun çözücüde çözünürler.
	<u>Dallanmış polimerler</u> : Ana zincirlere kendi yapılarına özdeş zincirlerin kovalent bağlarla bağlandığı polimerlerdir. Doğrusal polimerde olduğu gibi dallanmış polimerlerde de zincirler arası zayıf etkileşimler söz konusudur. Uygun çözücülerde çözünürler.
	<u>Çapraz bağlı polimerler</u> : Farklı polimer zincirlerinin birbirine kimyasal veya fiziksel bağlarla bağlanmasıyla oluşan polimerlerdir. Kimyasal çapraz bağlı polimerler çözücülerde çözünmezler ancak şişebilirler.

1.2. Polimerik Jeller

Teknik olarak jeller, fazla miktarda sıvı faz içinde dağılmış az miktarda katıdan oluşan, ancak sıvıdan ziyade katıya benzeyen (yarı katı) sistemlerdir (Gupta vd., 2002). Yapı bakımından jeller kimyasal ve fiziksel çapraz bağlı olmak üzere ikiye ayrılır. Kimyasal çapraz bağlı jellerde zincirlerarası kovalent bağlar bulunduğu için çözünmezler. Fiziksel çapraz bağlı jellerde ise zincirler arasında kovalent bağlar bulunmaz. Fiziksel bağlanma; London (dispersiyon) kuvvetleri, kalıcı dipoller, hidrojen bağları ve iyonik etkileşimler gibi moleküller arası kuvvetler tarafından sağlanır. Kovalent bağlar bulunmadığından moleküller arası etkileşimler koşullara bağlı olarak kolayca ortadan kalkabilir. Kimyasal çapraz bağlı jellerden bu bakımdan ayrılan fiziksel çapraz bağlı jeller, ikincil bağ kuvvetlerinin yenilmesiyle su ya da diğer çözücülerde çözünmedikleri gibi ısı uygulandığında da eritilebilirler (Hasgöl, 2013). Genel olarak jellerin polimerik ağ yapıları birbirine benzer olsa da kullanılan monomerlerin özelliklerine göre farklı davranışlar sergilerler (Gupta vd., 2002). Jelleri organojeller, hidrojojeller ve amfifilik jeller olarak sınıflandırmak mümkündür.

1.2.1. Organojeller

Hidrofobik karakterdeki monomerlerin çapraz bağlanmasıyla oluşan, organik çözücülerde çözünmeden şişebilen üç boyutlu polimerik ağ yapıları organojel denir (Kızıl, 2019). Diğer bir ifadeyle ağ yapı zincirleri arasında organik çözücü barındıran jeller organojel olarak adlandırılmaktadır (Şahin, 2013).

Son yıllarda süper emici polimerik (SAP) organojellerin tasarımı ve sentezi, endüstri ve akademide giderek daha fazla ilgi görmektedir. Çünkü organojeller; özellikle deniz ekosistemini tehdit eden petrol döküntülerinin temizlenmesine yönelik uygulamalarda kullanılabilir. Organojeller genellikle polizobütilen, poliüretan, polibutadien, poliortokarbonat, polioktadesilakrilat gibi lipofilik polimerlerden veya bunların kombinasyonlarından hazırlanır. Genel olarak, jellerin şişme kapasiteleri; polimerik zincirin çözücü ile uyumluluğu ve jel ağındaki çapraz bağlanma yoğunluğu ile ilişkilidir. Bununla birlikte, organojeller, polimer zincirinin su molekülleri ile olumsuz etkileşimi nedeniyle sulu ortamlarda herhangi bir şişme özelliği göstermezler (Roy ve De, 2014).

1.2.2. Amfifilik Jeller

Hem hidrofilik hem hidrofobik monomerler kullanılarak sentezlenen amfifilik jeller, farklı karaktere sahip (hidrofilik, hidrofobik, polar, apolar vb.) molekülleri absorplayarak şişebilme özelliğine sahip çapraz bağlı polimerlerdir. Yapılarındaki hidrofilik birimler sayesinde hidrojel gibi suda şişebilirken, hidrofobik birimler sayesinde de organojeller gibi organik çözücülerde şişebilmektedirler. Ayrıca yapılarındaki hidrofobik kısımlar mekanik kararlılığı artırdığından dolayı, bu yönleriyle hidrojellere göre daha avantajlıdır (Kızıl, 2019). Amfifilik jeller; ilaç salımı, doku mühendisliği, enzim immobilizasyonu, gözenekli silika sentezi, yarı iletken nanokristallerin geliştirilmesi, yumuşak kontakt lensler, organik çözücü içeren ekstraksiyon süreçleri, sıcaklık ile aktive olan elemanlar ve biyokimyasal sensörler gibi uygulamalar için uygun materyallerdir. (Kızıl, 2019). Örneğin; Lee vd. (1999) tarafından sentezlenen iyonik gruplar içeren amfifilik ürethan akrilat hidrojeller, hidrofilik iyonik gruplar ve hidrofobik ürethan akrilat birimleri nedeniyle amfifilik özellik göstermiştir. Hidrofobik segmentlerin; molekül ağırlığı ve hidrofobik etkileşimi nedeniyle şişme oranı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Özellikle hidrojellerdeki iyonik gruplar nedeniyle pH'a bağlı şişme davranışları gözlenmiştir. İlaç salım çalışmasında hidrofilik ve hidrofobik ilaçların, özellikle amfifilik karakter nedeniyle sentezlenen jellere başarılı bir şekilde yüklenebildiği ve ilaç salım davranışlarının şişme davranışları ile kontrol edildiği bulunmuştur. Yati vd. (2015); çapraz bağlayıcı olarak tri[3-(trimetoksisilil)propil]izosiyanürat kullandıkları poli(etilenglikol) (PEG) esaslı jellerin organik çözücülerde organojel, suda ise hidrojel gibi davrandığını belirtmişlerdir. Tu vd.'nin (2010) sentezledikleri poli(2-hidroksietilakrilat-ko-vinilversat) amfifilik jeller, hem suda hem de organik çözücülerde iyi şişme davranışı sergilemiştir. Fonseca vd. (2018), PEG ve polikaprolakton-triol esaslı poliüretan (PU) kimyasal çapraz bağlı jellerin diklofenak sodyum salım süreçlerini incelemişlerdir. PU'nun amfifilik karakterinin, hidrofobik ilacın verimli ve hızlı yüklenmesinin yanında 40 saate kadar kontrollü salım sağladığını ve elde edilen jellerin asidik hidrofobik ilaçlar için taşıyıcı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

1.2.3. Hidrojeller

Hidrojeller; bir veya daha fazla hidrofilik monomerin basit reaksiyonu ile üretilen, su ile önemli miktarlarda şişebilen, suda çözünmeden su tutma kabiliyeti gösterebilen çapraz bağlı polimer yapılarıdır (Ahmed, 2015). Bir polimerin hidrojel özelliği gösterebilmesi için yapısında hidroksil, karboksil, karbonil, amin ve amid gibi hidrojen bağı oluşturabilen hidrofilik grupları bulundurması gereklidir (Topaç, 2012). Bazı türleri süper emici polimer (SAP) özelliği de gösterebilen hidrojeller, yapılarındaki hidrofilik gruplar sayesinde büyük miktarlarda su, tuz çözeltisi veya fizyolojik sıvıyı kendi ağırlığının 10-1000 katı kadar emebilen özel polimerik malzemelerdir (Ramazani-Harandi vd., 2006). Bulundukları ortamın sıcaklık, pH, elektrik alan, iyonik şiddet, manyetik etki, çözücü türü gibi özelliklerine bağlı olarak şişme-büzüşme, eğilme davranışı sergilerler ve bu özellikleri nedeniyle *akıllı jeller* olarak da bilinirler (Ekici, 2016).

Kuru bir hidrojel suyu emmeye başladığında, matrise giren ilk su molekülleri en polar hidrofilik grupları hidratlayarak “birincil bağlı su” yu oluşturur. Polar gruplar hidrate oldukça, ağ şişer ve su molekülleriyle etkileşime giren "ikincil bağlı suya" yol açan hidrofobik gruplar ortaya çıkar. Birincil ve ikincil bağlı su genellikle birarada bulunur ve "toplam bağlı su" olarak adlandırılır. Polar ve hidrofobik bölgeler etkileşime girdikten ve su molekülleriyle bağlandıktan sonra, osmoz süreci devreye girer ve ağ yapının içi ile dışı arasındaki osmotik basınç farkından dolayı matris daha çok su emer. Bu aşırı şişmeye, elastik ağ geri çekme kuvvetine yol açan kovalent veya fiziksel çapraz bağlar karşı koyar. Böylece, hidrojel denge şişme seviyesine ulaşır. İyonik, polar ve hidrofobik grupların bağlı suyla doyurulmasından sonra emilen suya “serbest su” veya “yığın su” denir. Serbest suyun ağ zincirleri arasındaki boşluğu ve/veya makro gözenekleri doldurduğu varsayılır (Hoffman, 2012).

Hidrojelleri çeşitli özelliklerine göre sınıflandırmak mümkündür.

Kaynaklarına göre hidrojeller

Doğal hidrojeller: Protein ve polisakkaritler gibi doğal kaynaklı polimerler kullanılarak sentezlenen hidrojellerdir. Doğal hidrojeller; doğada fazla bulunabilmesi, biyolojik olarak bozunabilmesi ve toksik olmaması gibi avantajları bulunmakla beraber genelde zayıf mekanik özelliklere sahiptirler (Akar, 2012).

Sentetik hidroojeller: Sentetik monomerlerin kullanıldığı kimyasal polimerizasyonla sentezlenen, genellikle amaca özel bozunabilirlik ve işlevsellik sağlamak için modifiye edilebilen hidroojellerdir (Thakur vd., 2018). Ayrıca, keskin ve güçlü sıcaklık dalgalanmaları koşullarında da kararlıdır (Ahmed, 2013). Sentetik hidroojeller genellikle yığın, çözelti ve ters dispersiyon yöntemleri ile üretilir. İlk iki reaksiyon homojen olmakla birlikte, ters dispersiyon yöntemi dağınık ve sürekli fazlarda gerçekleştirilir. Homojen polimerizasyonlar arasında, reaksiyon koşullarını kontrol etme kolaylığı nedeniyle çözelti polimerizasyonu daha çok tercih edilir. Yüksek şişme derecelerine sahip hidroojellerin çoğu bu şekilde üretilir. (Balavigneswaran ve Misra, 2018). Son yıllarda doğal hidroojeller yavaş yavaş yerlerini yüksek su emme kapasitesi ve mukavemete sahip sentetik hidroojellere bıraksa da sentetik hidroojellerin yüksek üretim maliyeti ve sebep olduğu çevresel sorunlar kullanım alanlarını ciddi şekilde sınırlamaktadır (Ahmed, 2015; Sop, 2013).

Hibrit hidroojeller: Doğal ve sentetik polimerlerin bir bileşimi olarak hazırlanan hidroojellerdir (Ulusoy ve Dikmen, 2020).

Gözenek boyutlarına göre hidroojeller

Standart gözenek dağılımı 10-100 nm, 100-1000 nm, 1-100 µm ve 10-1000 µm olarak değişen hidroojeller sırasıyla mikro, mezo, makro ve süpergözenekli hidroojeller olarak sınıflandırılabilirler (Uçarsu, 2005).

Polimer kompozisyonuna göre hidroojeller

Homopolimer hidroojeller: Tek bir monomer türünden sentezlenen hidroojellerdir (Ahmed, 2015). Örneğin; poli(2-hidroksietil metakrilat) [p(HEMA)], poli(vinil imidazol) [p(VIm)], poli(akrilamid) [p(AAm)], poli(akrilik asit) [p(AA)].

Kopolimer hidroojeller: Rastgele, blok veya ardışık düzende (aşı-graft yapıda da olabilir) en az biri hidrofilik olmak üzere iki veya daha fazla monomer türünden sentezlenen hidrojel türüne denir (Altay, 2010). Kopolimer hidroojellere örnek olarak poli(N-izopropil akrilamid-ko-2-hidroksietilmetakrilat) [p(NIPAM-ko-HEMA)] ve poli(2-hidroksietilmetakrilat-ko-akrilik asit) [p(HEMA-ko-AA)] hidroojelleri verilebilir.

Çoklu polimer hidrojel: Üç veya daha fazla sayıda monomer kullanılarak sentezlenen hidrojelardir. Örnek olarak; poli(akrilik asit-ko-2-hidroksietil metakrilat) [p(AA-ko-HEMA)] / jelatin hidrojel verilebilir (Thakur vd., 2018).

İç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) hidrojel: En az biri diğerinin varlığında sentezlenen ve/veya çapraz bağlanan iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesiyle oluşur. Polimerlerden sadece biri çapraz bağ içeriyorsa yapı yarı-IPN (semi-IPN) adını alır (Ahmed, 2015). Kendisini oluşturan polimerlerin zincirlerinin birbiriyle uyumlu olması faz oluşumunu engeller ve IPN etkinliğini artırır. IPN oluşumunda kullanılan polimerler arasında kimyasal bağ olmadığından polimerlerin her biri kendi özelliklerini korur. IPN hidrojel kendisini oluşturan polimerlerin herbirinin ayrı ayrı karakteristik özelliklerini göstererek istenilen şartlara sahip yapıların sentezini kolaylaştırır (Altay, 2010).

Fiziksel yapılarına göre hidrojel

Amorf (kristal olmayan) hidrojel: Polimer zincirleri rastgele yerleşmiştir ve morfolojik anlamda bu zincirlerin konumlanmasında bir düzen yoktur.

Yarı kristalin hidrojel: Yapıda zincirlerin düzenli yerleştiği kısımların da mevcut olduğu, amorf ve kristal fazların bir arada olduğu hidrojelardir (Akar, 2012).

Çapraz bağlanma türüne göre hidrojel

Fiziksel çapraz bağlı hidrojel: Polimer zincirleri arasında iyonik etkileşim, hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimlerin sebep olduğu çapraz bağlanmalar bulunduran hidrojelardir. Tüm bu etkileşimlerle ağ oluşumu tamamen fiziksel olduğundan, jel oluşumu tersine çevrilebilir. Bu özelliklerinden dolayı *tersinir jeller* olarak da bilinirler. Kitosan ve aljinat iyonik etkileşimlerle çapraz bağlanan polimerlere örnek verilebilir (Parhi, 2017; Sop, 2013).

Kimyasal çapraz bağlı hidrojel: Polimer zincirleri arasında kuvvetli kovalent bağların sebep olduğu çapraz bağlanmalar bulunduran hidrojelardir. Kalıcı birleşim noktalarına sahip olduklarından *tersinmez hidrojel* olarak tanımlanırlar (Korkmaz, 2014).

Fiziksel görünümüne göre hidrojel

Hidrojel, sentez prosesinde yer alan polimerizasyon tekniğine bağlı olarak matris, film veya mikroküre olarak elde edilebilmektedirler (Ahmed, 2015).

Elektrik yüklerine göre hidrojeller

Nötral hidrojeller: Polimer zincirinde yüklü gruplar bulundurmayan hidrojellerdir. Bu tür hidrojellerin şişme ve büzüşme durumları genellikle çevre sıcaklığındaki değişimden etkilenir (Alpaslan, 2014).

İyonik hidrojeller: Polimer zincirinde elektriksel yüklü gruplar bulunduran hidrojellerdir. Pozitif veya negatif yük bulundurma durumlarına göre sırasıyla katyonik ve anyonik hidrojel olarak adlandırılırlar. Bu tür hidrojellerin şişme durumu yüklü polimer zincirleri ve serbest iyonlar arasındaki etkileşime bağlıdır ve yüksek hidrofilik karakterlerinden dolayı çok miktarda su absorbe ederler (Akar, 2012). Anyonik hidrojellerde, ortam pH'ı iyonlaşacak grubun pK_a değerinin üzerinde olduğu zaman polimer zincirindeki yüklü grupların sayısı artar. Katyonik hidrojellerde ise ortam pH'ı iyonlaşacak grubun pK_b değerinin altındaki değerlerde iken polimer zincirindeki yükler artar. Her iki durumda da, artan elektrostatik itme kuvvetleri nedeniyle zincirler birbirinden uzaklaşır ve jel daha fazla sıvı absorblayarak yüksek şişme değerlerine ulaşır (Alpaslan, 2014).

Amfolitik hidrojeller: Polimer zincirlerinde hem pozitif hem de negatif yüklü gruplar bulunduran hidrojellerdir (Korkmaz, 2014).

Çevre duyarlılığına göre hidrojeller

Hidrojeller, çeşitli çevresel etmenlere şişme ve büzüşme şeklinde cevap verecek şekilde tasarlanabilmektedir. Bu hidrojeller fiziksel (sıcaklık, elektrik veya manyetik alan, ışık, basınç, ses vb.) ve kimyasal (pH, çözücü bileşimi, iyonik güç vb.) uyarılara tepki olarak belirgin hacim değişiklikleri gösterebilirler (Ahmed, 2015).

pH duyarlı hidrojeller

Bu tür hidrojellerde şişme-büzüşme davranışı hidrojinin içerisinde bulunduğu çözeltinin pH'ına göre gerçekleşir. pH duyarlı polimer, zincirlerinde asidik veya bazik fonksiyonel gruplar bulunur. Bu gruplar uygun pH değerinde iyonize olup jel içerisinde yük yoğunluğunu artırarak polimer zincirlerinin birbirini itmesine ve osmotik basıncın artmasına sebep olurlar. Böylelikle jelin içerisine daha çok çözücü girer ve jel şişmeye başlar. Ters yönde pH uygulandığında ise grupların deiyonize olması sonucu itmeye neden olan elektrostatik kuvvetler ortadan kalkar ve jel büzülür. Polimer zincirleri

üzerinde zayıf asidik grup bulunan hidrojellerde denge şişme oranı (S_{maks}) hidrojelin içerisinde bulunduğu çözeltinin pH değeri artıkça artarken, zayıf bazik gruplar bulunduğu hidrojelin S_{maks} değeri içerisinde bulunduğu çözeltinin pH değeri azaldıkça artmaktadır (Uğur, 2018). pH duyarlılığı, ilaçların kontrollü salımları için önemli bir özelliktir. Örneğin; iltihaplı, patolojik ve tümör dokular ($pH < 6,8$) sağlıklı dokulardan ($pH \approx 7,4$) daha asidiktir. Bu tür dokuların tedavisinde asidik ortamda salımın sağlanması, sağlıklı dokuları ilaç maruziyetinden koruyup tedavi etkinliğini artırabilir (Chen vd., 2019).

Manyetik alana duyarlı hidrojeller

Manyetik alana maruz bırakıldıklarında hacimlerinde, şekillerinde veya hareketlerinde değişim gözlenecek şekilde tasarlanan hidrojellerdir. Polimer yapının içerisinde nano boyutta manyetik partiküllerin homojen olarak dağıtılmasıyla oluşurlar. Özel olarak matrisdeki partiküllerin demir elementinden oluştuğu jeller, *ferrojel* adını alır (Şimşek, 2011).

Elektriksel alana duyarlı hidrojeller

Bu tür hidrojeller uygulanan akım büyüklüğüne göre matristen geçebilecek moleküllerin seçilebildiği sistemlerin dizaynını sağlar. Gözenekli membran şeklinde hazırlanan jeller büzüştüğünde membrandaki gözenekler genişleyerek sıvıların ve sıvı içerisinde çözünmüş moleküllerin matrise geçişine izin verir. Jelin şişmesi durumunda ise tam tersi durum söz konusudur (Dikişler, 2018).

Sıcaklık duyarlı hidrojeller

Şişme-büzüşme davranışının hidrojelin içerisinde bulunduğu çözeltinin sıcaklığına göre değişiklik gösterdiği hidrojellerdir. Genel özellikleri yapılarında metil, etil, propil gibi hidrofobik grupların varlığıdır. Bu hidrojellerde hacim faz geçişinin gerçekleştiği sıcaklık, alt kritik çözelti sıcaklığı (lower critical solution temperature, LCST) olarak adlandırılmaktadır. LCST değeri monomer kompozisyonu değiştirilerek kontrol edilebilmektedir. Hidrofobik bir komonomer katılması, LCST'yi azaltırken, hidrofilik bir komonomer varlığı LCST'nin yükselmesine neden olur. Ayrıca polimer zincirindeki yüklü gruplar da LCST üzerinde önemli etkiye sahiptir (Karaman, 2012).

1.2.3.1. Hidrojellerin uygulama alanları

Hidrojeller suyu ve fizyolojik sıvıları adsorbe edebildiklerinden adsorpsiyon uygulamalarında tercih edilmektedir. Hidrojeller yüksek oranda su tutmaları nedeniyle peçete, çocuk bezi gibi ürünlerin üretiminde; endüstride yağ ve petrol içerikli sulu atıklardan suyun uzaklaştırılmasında; hastane atıklarından suda çözünebilen ya da hidrojinin absorblayabileceği fizyolojik sıvıların (kan, üre vb.) soğurulmasında; su kirliliğine çözüm amacı ile metal ve boyar maddelerin tutulmasında; jel elektrofezi ve jel kromatografisi gibi moleküler ayırma proseslerinde moleküler elek olarak kullanılmaktadır (Özenir, 2012).

21. yüzyılda hidrojel sentez yolları ve buna bağlı olarak uygulamaları muazzam bir şekilde geliştirilmiştir. Farmasötik, biyomedikal, ilaç salım sistemleri, zirai kimyasallar, gıda endüstrisi, hijyenik ürünler, elektrot üretimi, çevre bilimi vb. alanlarda kullanılmak üzere hidrojel malzemelerin tasarlanması ve kullanılması konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Kateter, yarı-aktif pansumanlar, meme implantları, transdermal ilaç salım sistemleri, doku mühendisliğinde iskele yapımı gibi birçok farklı alanda hidrojellerin tıbbi ve farmasötik uygulamaları mevcuttur. Biyosensörler için membran, kontakt lens, yapay organ, tendon ve deri materyalleri, robotik aletler için yapay kas üretiminde de kullanılmaktadır (Ünel, 2014). Biyomedikal cihaz tasarımcılarının, imalatçıların ve araştırma hekimlerinin mevcut faaliyetleri; yumuşak doku ve kardiyovasküler doku, doku mühendisliği, ilaçların kontrollü salımı ve transdermal uygulamalar için cildi tahriş etmeyen ilaçların ve iskelelerin yapımı gibi uygulamaların çoğunda hidrojellerin giderek daha çok kullanılması hidrojellerin biyomalzeme olarak kabul edildiğini göstermektedir (Singhal ve Gupta, 2016).

Wichterle ve Lim'in 1960 yılında çapraz bağlı HEMA hidrojelleri ile yaptıkları öncü çalışmalarından bu yana hidrojeller; hidrofiliklik, biyouyumluluk ve toksik olmama gibi önemli özelliklerinden dolayı biyomateryal bilimcilerinin ilgisini çekmektedir. 1980'de Lim ve Sun'un önemli ve etkili çalışması, kalsiyum aljinat mikrokapsüllerinin hücre kapsüllenmesinde başarılı bir şekilde uygulanabildiğini göstermiştir. Son yıllardaki çalışmalarda da hücrelerin kapsüllenmesi için; hem doğal hem de sentetik hidrojeller ilgi çekmeye devam etmiş ve bu tür hidrojeller, "doku mühendisliği" alanında çok çeşitli doku ve organların onarımı ve yenilenmesi için cazip hale gelmiştir (Hoffman, 2012). Yeni araştırma alanları arasında kimyasal sensörler; kolloidal kristallerin immobilizasyonu ve

mikro ölçekli hidrojel­ler bulunmaktadır (Singhal ve Gupta, 2016). Hidrojel­lerin biyomateryal olarak bir diğ­er kullanım alanı ise yanık tedavisidir. Hidrojel­ler, esnek olmaları, dayanıklılıkları, antijenik olmamaları, su buharı ve metabolitleri geçirebilmelerinden dolayı bu sahada kullanım alanı bulmuşlardır. Örneğin; O₂ ve suda çözünür ilaç geçişine izin veren poliüretan membran destekli hidrojel­ler, yapışkan olmayan yanık sargıları olarak kullanılmaktadır.

Hidrojel­lerin bu alanlarda kullanılmasının başlıca nedenlerinden biri, implant olarak canlı dokuya yerleştirildiklerinde kan ya da doku ile temas esnasında gerçekleşen pek çok etkileşime karşı uyum sağlayabilmeleridir (Akyürek, 2010). Bu nedenle hidrojel­ler artık birçok doku mühendisliği iskelesinde, biyosensör ve BioMEMS cihazlarında ve ilaç taşıyıcılarında da kritik bir rol oynamaktadır (Lin ve Metters, 2006). Ancak, hidrojel­lerin biyomedikal malzeme olarak uygulamaları çeşitli nedenlerden dolayı sınırlıdır. Hidrojel­lerin bazen düşük mekanik mukavemete ve diğ­er implant malzemelerine kıyasla gecikmeli tepki süresine sahip olma gibi dezavantajları vardır. Böylesi durumlarda etken madde yükleme ve taşımada zorluklarla karşılaşılır. Biyomedikal sistemlerde hidrojel­lerin sterilizasyonu da önemli bir sorundur. Ayrıca benzer faydaya sahip diğ­er ilaçlarla karşılaştırıldığında hidrojel­lerin sentez maliyetleri de daha yüksek olabilmektedir (Singhal ve Gupta, 2016). Biyomedikal uygulamada hidrojel­lerin kullanımıyla ilişkili en büyük zorluk, hidrofilik oluşları nedeniyle hidrofobik ilaç yükleme sürecinde karşılaşılan zorluklar, yüklenen ilacın sistemde homojen olarak dağılmaması ve ilacın hızlı geri salımıdır. Birçok anti-kanser, antioksidan ve anti-enflamatuar ilaç hidrofobiktir. Bununla birlikte, lipozomlar ve miseller gibi nanoskopik ve mikroskobik yapıların hidrojel­lere sıkıştırılmasının hidrofobik ilaç yükleme kapasitesini artırabileceğini veya kontrollü salımı sağlayabildiğini gösteren birçok çalışma da mevcuttur (Chen vd., 2019).

1.3. Jellerin Şişme Davranışı

Jellerin bir çözücü içerisindeki davranışları, yapılarındaki çapraz bağ varlığına göre farklılık gösterir. Bir polimerin çözünmesi yavaş gerçekleşen bir süreçtir ve iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada çözücü molekülleri, şişmiş bir jel oluşturmak üzere polimer matrisi içerisine yavaşça difüze edilir. İkinci aşamada, eğer polimer-çözücü etkileşimleri polimer-polimer etkileşim kuvvetlerinden güçlüyse jel çözücü içerisinde yavaş yavaş dağılır. Çapraz bağlı polimerler kimyasal bağlardan oluşan bir ağ yapıya sahip olduğundan polimer-polimer etkileşimleri daha kuvvetlidir. Bu nedenle çözücüde çözünmezler ve şişerek hacimlerini arttırırlar. Şişme sınırsız ve sınırlı şekilde olabilir. Sınırsız şişmede polimer zincirlerinin uygun çözücüde birbirlerinden ayrılması ile çözünme gerçekleşir. Sınırlı şişmede ise çözücünün matrise difüzyonu bir noktadan sonra sınırlanır, bunun sonucunda da polimer zincirleri kendiliğinden tam olarak ayrılamazlar ve çözünme gerçekleşmez (Uğur, 2018).

1.3.1. Şişme davranışlarını etkileyen faktörler

Polimerlerin şişme davranışları;

- polimer ve çözücünün kimyasal yapısı,
- polimerin mol kütlesi,
- monomer türü (hidrofobik, iyonik vb.),
- polimer zincirinin esnekliği,
- polimer zinciri üzerindeki fonksiyonel grupların varlığı ve miktarı,
- polimer zincirlerinin istiflenme yoğunluğu,
- çapraz bağ varlığı ve yoğunluğu,
- ortalama gözenek boyutu ve gözenek boyut dağılımı,
- dış uyaranlar (pH, sıcaklık, iyonik kuvvet vb.),
- polimerin sentez koşulları

gibi birçok faktöre bağlıdır. Polimer matrisi içerisindeki yüklü gruplar birbirini itmekte ve ağ yapının genişlemesine neden olmaktadır. Dolayısıyla jel çözücüyü (suyu) daha rahat ve daha fazla soğurabilmektedir. Jelin çapraz bağ yoğunluğunun artması polimer matrisini daha sıkı hale getireceğinden şişme azalmaktadır. Yalnızca hidrofilik gruplara sahip olan hidrojeller, hidrofobik grup içerenlere göre suda daha fazla şişerler. Çünkü hidrofobik gruplar, sulu ortamda kendi içlerine kapanarak / tekrar organize olarak / daha

sıkı istiflenme yoluna girerek su moleküllerinin matrise girmesine engel olurlar (Hasgül, 2013; Leitão vd., 2015; Şahin, 2013).

1.3.2. Dinamik şişme testleri

Çapraz bağlı jellerin su/farklı pH veya iyonik şiddet değerlerine sahip sulu çözeltiler ve organik çözücülerdeki şişme oranlarını belirlemek amacıyla dinamik şişme testleri yapılmaktadır. Testler genellikle oda sıcaklığında yapılırken olası çevre etkilerinin incelendiği çalışmalarda farklı sıcaklıklarda da çalışmalar yapılmaktadır (Shi vd., 2015). İçinde bulunduğu çözücünden belli zaman aralıklarıyla çıkarılarak tartımı yapılan polimerin şişme oranı *Eşitlik 1.1* kullanılarak hesaplanmaktadır (Rumyantsev vd., 2016).

$$S = \frac{M_t - M_0}{M_0} \quad (1.1)$$

S : Şişme oranı (g/g)

M_t : t süre sonunda şişmiş polimer kütlesi (g)

M_0 : Başlangıçtaki kuru polimer kütlesi (g)

Şişme oranının en yüksek olduğu ve artık değişmediği değer, deneysel denge şişme oranı ($S_{maks,d}$) olarak tanımlanmakta ve *Eşitlik 1.2* ile hesaplanmaktadır.

$$S_{maks,d} = \frac{M_d - M_0}{M_0} \quad (1.2)$$

$S_{maks,d}$: Denge şişme oranı (g/g)

M_d : Denge durumundaki şişmiş polimer kütlesi (g)

M_0 : Başlangıçtaki kuru polimer kütlesi (g)

Suda şişmiş ve $S_{maks,d}$ değerine ulaşmış bir hidrojin biyouyumluluğu hakkında fikir veren dengede su içeriği (DSI) *Eşitlik 1.3* kullanılarak hesaplanmaktadır (Lin vd., 2019).

$$DSI = \frac{M_d - M_0}{M_d} \quad (1.3)$$

M_d : Denge durumundaki şişmiş polimer kütlesi (g)

M_0 : Başlangıçtaki kuru polimer kütlesi (g)

Bu tez çalışmasında jellerin dinamik şişme testleri su yanında farklı organik çözücüler ile de yürütüldüğünden, organik çözücüler için DSI yerine aynı şekilde hesaplanan DCI (dengede çözücü içeriği) ifadesi kullanılmıştır.

1.3.3. Şişme kinetiğinin matematiksel analizi

Dinamik şişme deneylerinden elde edilen verilerle oluşturulan şişme kinetiği eğrileri ikinci dereceden varsayılır ve *Eşitlik 1.4* ile ifade edilir.

$$\frac{dS}{dt} = k_s (S_{maks,t} - S)^2 \quad (1.4)$$

dS/dt : Şişme hızı

$S_{maks,t}$: Teorik denge şişme oranı

S : t anındaki şişme oranı

k_s : Şişme hız sabiti

Eşitlik 1.4'ün $t=0$ için $S=0$ ve $t=t_d$ için $S=S_{maks}$ sınır koşullarında düzenlenmesiyle elde edilen *Eşitlik 1.5* yardımıyla çizilen t 'ye karşı t/S grafiğiyle yalancı ikinci derece kinetik verileri belirlenir.

$$\frac{t}{S} = A + Bt \quad (1.5)$$

Burada $A (=1/S_{maks}^2 k_s)$; başlangıç şişme hızının tersi ($1/r_0$), B ise teorik denge şişme oranının tersidir ($1/S_{maks,t}$) (Wang vd., 2017).

1.4. Toksik Organik Çözücüler

Endüstrinin gelişimi, sentetik organik kimyasalların ve uçucu organik bileşiklerin (VOC) kullanım alanlarının çoğalmasına yol açmıştır. Bu kimyasalların hızla artan kullanımı ve taşınması sürecinde sık sık kimyasal sızıntı kazaları meydana gelmektedir. Bu tür kazalar ciddi ekolojik sorunlara neden olabilmekte ve ayrıca değerli kaynakların önemli ölçüde kaybına yol açabilmektedir. En önemli kontaminasyon kaynaklarından biri, yeraltı depolama tanklarından benzin ve dizel yakıt sızıntısıdır. Bu şekilde sızan benzin, toprağı ve yeraltı suyunu kirletirken uçucu olduğundan atmosfere de karışabilir. Benzin; benzen, toluen, etilbenzen ve ksilen (BTEX) dahil olmak üzere birçok uçucu ve yarı uçucu hidrokarbonun karışımıdır. VOC'lerin diğer kontaminasyon kaynakları ise belediye atıkları, trafik, petrokimya, endüstriyel, plastik, çözücü ekstraksiyonu ve tarımsal atık suları gibi insan yapımı kaynaklardır (Daifullah ve Girgis, 2002). Bu kaynakların sebep olduğu kirliliğin üstesinden gelmek için kullanılan yöntemler; kimyasal (dispersiyon, yerinde yanma ve katılaştırıcıların kullanımı), fiziksel (sorbentler) ve biyolojik (biyolojik iyileştirme) yöntemler olmak üzere üç ana kategoriye ayrılabilir. Toksik organiklerin uzaklaştırılması için emici malzemelerin kullanımı, kirletici maddenin katı ya da yarı katı faza emdirilmesi/tutturulması nedeniyle caziptir. Organik veya inorganik karakterli, doğal ve sentetik malzemelerin dökülen organiklerin uzaklaştırılması için birer adsorban olarak kullanımı geniş çapta incelenmektedir (Li vd., 2014). Adsorban olarak; inorganik mineral ürünler, doğal malzemeler, sentetik polimerler ve polimer esaslı kompozitler kullanılmaktadır. İnorganik mineral ürünler (zeolitler, sepiyolit gibi), çeşitli organik kirleticilerin uzaklaştırılması için kullanılmaktadır ancak sınırlı mineral rezervleri ve geri dönüşüm zorluğu, bu malzemelerin endüstriyel olarak büyük ölçekli uygulamalarının önünde bir engeldir. Doğal malzemeler kullanılarak (karbonize köknar lifleri, yün ve bitkisel lifler gibi) bu dezavantajlar giderilmeye çalışılsa da doğal malzemelerin düşük adsorpsiyon kapasitesi ve zayıf seçicilik sergilemesi araştırmacıları sentetik polimerlere yöneltmiştir. Sentetik polimerlerin ve polimer esaslı kompozitlerin (poliester, poliüretan ve polidimetilsiloksan esaslı kompozitler gibi) adsorpsiyon kapasiteleri, önceki iki gruba göre önemli ölçüde daha yüksektir. Ancak sentetik polimerler, mineraller ve doğal malzemeler gibi doğaya uyumlu malzemeler değildirler ve çok yavaş bozunurlar. Ayrıca polimerlerin çevresel ve ekolojik etkileri de belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, sorpsiyon kapasitesi yüksek, seçiciliğı ve geri dönüştürülebilirliğı iyi olan ve yüksek sıcaklık, yüksek/düşük pH gibi zorlu koşullara

uyum sağlayabilen, düşük maliyetli, çevresel uyumlu sorbentlerin geliştirilmesi çok önemlidir (Wu vd., 2014). Kızıl vd. (2015); çeşitli organik çözücüler, benzin ve dizel gibi yağ türevleri için absorpsiyon kapasiteleri %50-725 aralığında değişen, farklı kompozisyonlara sahip çapraz bağlı poli(alkoksisilan)lar sentezlemişlerdir. Yati vd. (2015), sentezledikleri PEG bazlı sorbentlerle diklorometan, tetrahidrofuran, benzen, aseton ve toluen gibi çözücülerde şişme deneyleri yapmışlar ve jellerin %56,5-1034,2 aralığında DCM absorbe edebildiğini göstermişlerdir.

1.5. Kontrollü İlaç Salım

Geleneksel ilaç uygulaması, tedavi edici etkiyi sağlamak için genellikle yüksek dozajlar veya tekrarlı uygulama gerektirir; bu da genel etkinliği, hasta-ilaç uyumunu düşürebilir ve ciddi yan etkilerle birlikte toksisiteye de neden olabilir. Farmasötiklerin verilmesinde en yaygın yaklaşım olan oral uygulama genellikle zayıf hedeflemeyle sınırlıdır ve kısa dolaşım sürelerine (<12 saat) sahiptir. Bu sorunları ele almak için son yıllarda yapılan araştırmalarda, membranlar, nanopartiküller, lipozomlar ve hidrojellerin kullanıldığı kontrollü ilaç salım sistemlerine odaklanılmıştır (Li ve Mooney, 2016).

Uzun yıllar, ilaç alanında yapılan araştırmaların başlıca amacı tedavi edici bir molekülden istenilen maksimum yararlılık elde edilemediğinde yeni bir molekül geliştirme olmuştur. Ancak uzun süreli ve çok pahalı olan bu çalışmaların her zaman beklenen sonuçları vermemesi; araştırmacıları tedavi edici molekülün dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, zararlı yan etkilerden arındırma, ilacı hedef bölgeye gönderme gibi farklı yaklaşımlara yöneltmiştir. Bu yaklaşımların temel amacı hasta-ilaç uyumunu sağlayarak, hastayı tedavi ederken yaşam kalitesini de artırmaktır. Her ilacın kan serumundaki tedavi edici derişiminin alt ve üst sınırı vardır. Bu iki sınır arasındaki değerler “terapötik aralık” olarak tanımlanır. İlaç maksimum serum derişimi üzerinde toksik etki gösterirken, minimum serum derişimi altında ise etkisiz kalmaktadır. Geleneksel ilaç salım sistemleri; etken maddeyi tek seferde aniden salan ve her doz uygulamasında serum derişiminde dalgalanmalara sebep olan sistemlerdir. Düzenli bir dozlama aralığı ile ilacın uygulanması sırasında sürekli olarak terapötik aralıkta kalması ve kan serumundaki dalgalanmaların giderilmesi için etken maddenin salım hızının yavaşlatılması sağlanmaya çalışılır. Kontrollü salım sistemleri olarak adlandırılan sistemler bu amaca hizmet etmektedir. (Tan, 2008)

Geleneksel olmayan (modifiye salımlı) ilaç salım sistemleri; uzatılmış salım ve geciktirilmiş salım sistemleri olarak sınıflandırılabilir. Uzatılmış salım dozaj formları, bir ilacın uzun bir süre için öngörülebilir, planlanmış ve normalden daha yavaş bir şekilde salındığı bir grup farmasötik veya biyolojik olarak dinamik ürünleri içerir. Ayrıca, uzatılmış salım sistemleri aşağıdaki gibi alt gruplara ayrılabilir:

- **Sürekli Salım Sistemleri:** İlacın tek bir doz uygulanmasından sonra uzun bir süre boyunca serbest bırakılmasıyla uzun süreli terapötik etki elde etmeyi amaçlamaktadır. Ancak sistem ortam şartlarından etkilenebildiği için salım mekanizmasını önceden belirlemek güçtür.
- **Kontrollü Salım Sistemleri:** Bu sistemler, uzun bir süre boyunca ilacın yavaş ve sürekli salımını sağlamak üzere tasarlanmıştır. Salım hızları önceden planlanabilir. Ayrıca, bu sistemler ilacın hızlı bir şekilde emilmesini önler (Kaur vd., 2018).

Geciktirilmiş salım sistemleri ise etken maddenin salımını geciktiren ve salımı hedeflenen bölgede yapan sistemlerdir (Baker, 2012). Etken maddeyi istenen doku veya organa taşıyan sistemlere “hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler” denir (Tan, 2008). İlaç hedeflemesi pasif, aktif veya fiziksel hedefleme şeklinde olabilir. Pasif hedefleme ilaç ve taşıyıcı özelliklerini değiştirmeden ilaçların vücutta dağıtılmasını sağlarken aktif hedeflemede spesifik tanıma mekanizmaları; ilaçların ve/veya taşıyıcıların doğrudan spesifik hücrelere, dokulara veya organlara ulaşmasını sağlar. Fiziksel hedeflemede ise ilaçların ve taşıyıcı sistemlerin vücutta dağıtılmasında ısı veya manyetik alan gibi dış etkilere dayanılır (Zanganeh vd., 2018).

1.5.1. Kontrollü ilaç salımında matematiksel modeller

İlaç salımında ‘matematiksel modellemenin babası’ olarak bilinen Takeru Higuchi, 1961’de ünlü *Higuchi denklemi*ni ortaya attıktan sonra araştırmacılar tarafından çeşitli mekanistik ve ampirik/yarı ampirik matematiksel modeller geliştirilmiştir. Ampirik/yarı ampirik modeller çoğunlukla ilaç salım mekanizmalarına ilişkin sınırlı bilgi veren veya tanımlayıcı olmayan modellerdir. Bu matematiksel modellerin tahmin gücü düşük olmasına rağmen, spesifik parametreler kullanılarak farklı ilaç salım profillerini karşılaştırmak için kullanılırlar. Mekanistik teoriler ise şişme, degradasyon, erozyon, çöktürme, difüzyon ve/veya çözünme gibi fizikokimyasal olaylara dayanmaktadır. Bu modeller, sisteme özgü salım mekanizmaları hakkındaki parametrelerle ilgili bilgi

edinmeyi sağlar. Böylece istenen özellikleri elde etmek için sistemin sahip olması gereken bileşim, şekil, boyut vb. gibi özellikleri teorik olarak öngörülebilir hale gelir (Kaya, 2019).

Başarılı bir ilaç salım sistemi sadece başarılı/akıllı ağ tasarımıyla değil, aynı zamanda ilaç salım profillerinin matematiksel olarak uygun şekilde modellenmesi ile elde edilebilir. Hidrojel sistemleri içindeki malzeme özellikleri, etkileşim parametreleri, kinetik olaylar ve taşıma olaylarının matematiksel olarak anlaşılması; ilaç salımının hızını ve kapsamını yöneten anahtar parametreleri ve mekanizmaları belirleyerek uygun ağ tasarımı yapılmasına yardımcı olur. Ayrıca, matematiksel modelleme, araştırmacıların salım sürecini yöneten mekanizmaları anlamak için yapmaları gereken deney sayısını azaltarak malzeme tasarımını hızlandırır. Hidrojel sistemlerinden bir maddenin salımını tahmin etmek için zamanın fonksiyonu olarak hem basit hem de karmaşık modeller geliştirilmiştir (Lin ve Metters, 2006). Hidrojellerden ilaç salım kinetiğini araştırmak için farklı yaklaşımlar mevcuttur ve bunlar çeşitli matematiksel modeller, istatistiksel modeller, mekanistik modeller ve sinir ağı modelleri olarak sınıflandırılabilir (Qureshi vd., 2019). Diğer modellerin tartışılması çalışmamızın kapsamı dışında kaldığından, bu bölümde ilaç salım eğrilerini tanımlamak için kullanılan matematiksel modellerden sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmayer-Peppas modelleri incelenmiştir.

Sıfırıncı derece kinetik modeli: Kümülatif ilaç salım miktarlarının zamana karşı grafiğinin çizilmesiyle oluşturulan salım profili *Eşitlik 1.6* ile ifade edilmektedir (Qureshi vd., 2019).

$$Q_t = Q_0 + k_0 t \quad (1.6)$$

Q_t : t anındaki kümülatif ilaç salım miktarı veya yüzdesi

Q_0 : başlangıçta salım ortamında bulunan ilaç miktarı (genellikle $Q_0=0$)

k_0 : sıfırıncı derece salım katsayısı

Bu model, aktif maddenin başlangıç derişiminden bağımsız olarak yavaş yavaş salındığı sistemleri karakterize etmektedir (Cojocaru vd., 2015).

Birinci derece kinetik model: Bu model için salım profili *Eşitlik 1.7* ile ifade edilmektedir.

$$\log C = \log C_0 - \frac{k_1}{2,303} t \quad (1.7)$$

C : t anında salınan ilaç miktarı

C_0 : başlangıçtaki ilaç miktarı

k_1 : Birinci derece hız sabiti

Bu modelleme gözenekli matrislerde, suda çözünür ilaç molekülleri içeren farmasötik dozaj formlarında ilaç salımını tanımlamak için kullanılabilir (Gouda, 2017; Dash vd., 2010).

Higuchi modeli: Kümülatif ilaç salım miktarı veya % kümülatif ilaç salımının zamanın kareköküne karşı grafiğinin çizilmesiyle oluşturulan salım profili Higuchi modeliyle (*Eşitlik 1.8*) ifade edilmektedir (Bulbul vd., 2019).

$$Q_t = k_H \times t^{\frac{1}{2}} \quad (1.8)$$

Q_t : t anındaki kümülatif ilaç salım miktarı veya yüzdesi

k_H : Higuchi çözünme katsayısı

1961 yılında Higuchi tarafından ileri sürülen bu modelin; matris içerisindeki başlangıç ilaç derişiminin ilacın çözünürlüğünden yüksek olması, ilaç difüzyonunun tek boyutta olması, hazırlanan dozaj formunun kalınlığının ilaç moleküllerinin boyutundan çok daha büyük olması, matris şişmesi ve bozunmasının ihmal edilebilir olması, ilaç difüzyon katsayısının sabit olması ve sistemin salım ortamı içerisine tam batmış olması gibi varsayımları bulunmaktadır (Bruschi, 2015; Kahraman, 2016).

Korsmeyer-Peppas (K-P) modeli: Kümülatif %ilaç salım miktarının logaritmasının zamanın logaritmasına karşı grafiğinin çizilmesiyle oluşturulan bu model *Eşitlik 1.9* ile ifade edilmektedir. Polimerik sistemlerden ilaç salımını karakterize eden bu model salım eğrisinin ilk % 60'lık kısmını analiz etmek için kullanılır.

$$\log Q_t = n \log t + \log k \quad (1.9)$$

Q_t : t anındaki kümülatif ilaç salım miktarı veya yüzdesi

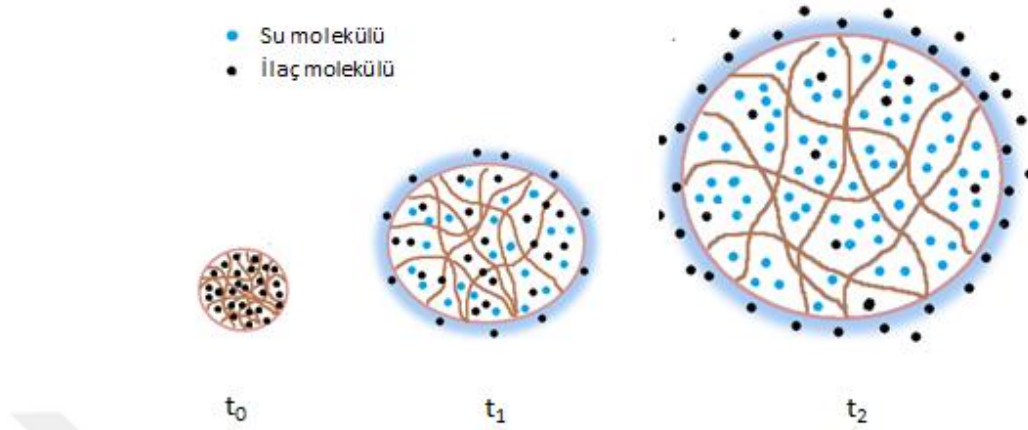
k_{K-P} : K-P salım hız sabiti

n : salım üsteli

n değeri polimerin geometrik şeklinden bağımsız olarak salım mekanizması hakkında ipucu vermektedir. $n=1$ olduğunda, model Fick tipi olmayan (non-Fickian) olarak adlandırılır ve ilaç salım profili sıfırıncı derece salım kinetiğine karşılık gelir. Bu durumda ilacın salımını kontrol eden mekanizma matrisin şişmesi yani polimerik zincirlerin gevşemesidir. $0,5 < n < 1$ olduğunda, model anormal Fick tipi olmayan (anomalous non-Fickian) veya anormal (kuralsız) iletim olarak belirlenir ve bu da ilaç salım mekanizmasının difüzyon ve şişme ile yönetildiği anlamına gelmektedir. Difüzyon ile aynı anda matris şişerken polimer zincirlerinin yavaşça yeniden düzenlenmesi bazı anomalilere neden olur. $n=0,5$ olması Fick tipi difüzyonu (Higuchi modeli) temsil eder. Yani ilaç salımı difüzyon ile yönetilir. Çözücü iletim oranı veya difüzyonu, polimerik zincirlerin gevşeme hızından çok daha yavaştır. $n < 0,5$ olması salımın kısmen difüzyonla sağlandığı (quasi-Fickian) mekanizmaları temsil eder (Cao vd., 2009; Cojocoru vd., 2015; Mishra vd., 2018).

1.6. İlaç Salımda Hidrojeller

Yüksek su içerikleri (tipik olarak %70-99) hidrojellere mükemmel biyouyumluluk, canlı hücrelere fiziksel benzerlik ve ilaçları kolayca kapsülleme imkanı sağladığından dolayı bu yapılar tıp, kimya, doku mühendisliği, genetik gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Aydoğan, 2015). Canlı hücreler de büyük oranda su içerdiklerinden şişme, büzüşme ve madde geçişine izin verme gibi özellikler gösterirler. İlaç salım sistemlerinde hidrojellerin kullanımı da bu yapıların şişme yeteneklerine dayanır. Şişme sürecinde çapraz bağlı polimer zincirleri arasındaki mesafenin artması, ilaç moleküllerinin salınmasına ve dolayısıyla ilacın kan dolaşımına geçmesine izin verir (Şekil 1.1). Hidrojellerin bu amaçla kullanımı ilaç dozajları, maliyetler ve yan etkilerin azaltılması gibi avantajlar sunar (Oktay, 2018).

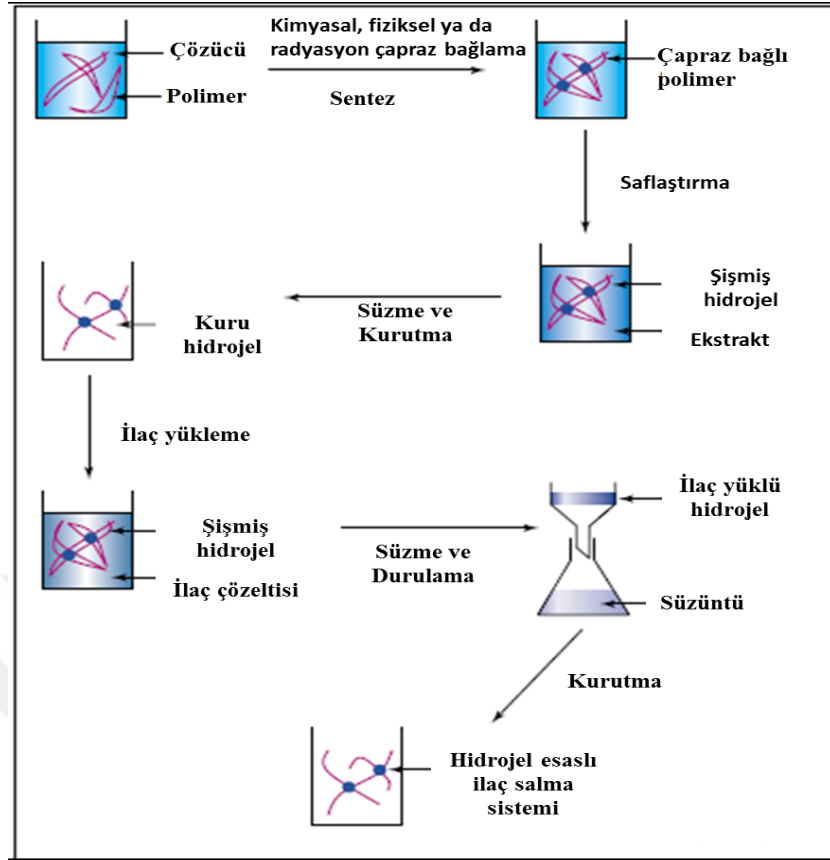


Şekil 1.1. Hidrojellerden ilaç salımının şematik gösterimi (Aydoğan, 2015'den revize edilerek çizilmiştir.)

Hidrojeller ilaç salım sistemleri olarak; kardiyolojik, onkolojik, immünolojik, yara iyileşmesi ve ağrı giderimi/yönetimi dahil olmak üzere birçok tıbbi uygulamada kullanılmaktadır. Örneğin hidrojeller, biyomakromolekülleri denatüre edebilecek hidrofobik etkileşimlerin olmamasından dolayı proteinler ve DNA gibi moleküllerin kapsüllenmesi için mükemmel adaylardır (Peppas vd., 2000). Düşük arayüzey gerilimleri nedeniyle vücut sıvılarından proteinleri adsorbe etme konusunda minimum eğilim gösterdiklerinden biyoaktif terapötikler, içe doğru yayılan enzimler tarafından erken bozulmaya karşı korunmuş olur. Ayrıca, tipik olarak sulu çözeltilerde sentezlendiği için, ilaçların organik çözücülere maruz kalıp denatürasyon ve agregasyon riskleri en aza indirilir. Çapraz bağ varlığı ve yoğunluğu hidrojellerin çok çeşitli mekanik özelliklere sahip olmasını sağlar. Örneğin, sertlikleri (stiffness) 0,5 kPa ila 5 MPa arasında ayarlanabilir ve fiziksel özelliklerinin insan vücudundaki farklı yumuşaklıktaki dokularla benzerlik göstermesi sağlanabilir. Ayrıca, hidrojellere farklı büyüklükteki moleküllerin yüklenebilmesi (ilaç yükleme) ve dışına yayılma yeteneği (ilaç salımı), kuru veya şişmiş polimerik ağların oral, nazal, bukkal, rektal, vajinal, oküler ve parenteral uygulama yolları için ilaç verme sistemleri olarak kullanılmasına izin verir (Gupta vd., 2002; Li ve Mooney, 2016).

Ancak hidrojellerin bazı özellikleri pratikte kullanılmalarını sınırlamaktadır. İlacın hidrojele homojen olarak yüklenememesi, hidrofobik ilaçlarda yeterli miktarda yükleme yapılamaması, aşırı gözenekli ve yüksek su içeriğine sahip hidrojellerin hızlı salıma sebep olması, gerilim mukavemetinin düşük olmasından dolayı hidrojellerin hedeflenen bölgeye varmadan yüklenen ilacı salması gibi problemler görülebilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı gözenek boyutlarının, çapraz bağ yoğunluklarının, şiştikleri ortama uygunluklarının değiştirilerek ilaç salım performanslarının düzenlenebilir olması araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Hoare ve Kohane, 2008).

İlacın hidrojele yüklenmesinde genellikle iki yöntem söz konusudur. İlk yöntemde ilaç, hidrojin sentezlenme aşamasında yapıya katılır. Bu şekilde yapılan bir yüklemede, etken maddenin fonksiyonel gruplarının polimer sentezinden etkilenerek stabilitesinin bozulması, polimerizasyonun inhibe edilmesi ve reaksiyona girmeyen monomerlerin *in vivo* toksisitelere sebep olması gibi dezavantajlar söz konusudur. İkinci yöntemde ise önceden sentezlenmiş bir hidrojel, ilaç çözeltisinde denge şişme oranına ulaşıncaya kadar bekletilir. Hidrojellerin, ilaç taşıyıcısı olarak güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için, polimerizasyon sonunda kalıntı monomerlerin ve yan ürünlerin uzaklaştırılması şarttır. Bu nedenle uygulamalarda daha sık kullanılan ikinci yöntemde; ilk olarak hidrojin ilaç kullanılmaksızın polimerleştirilmesi ve ardından çeşitli yöntemler ile kalıntılardan arındırılan hidrojele ilaç yükleme yapılması söz konusudur (Akyürek, 2010; Baker, 2012). Çalışmamızda da kullanılan bu yöntemin aşamaları *Görsel 1.1*'de sunulmuştur.

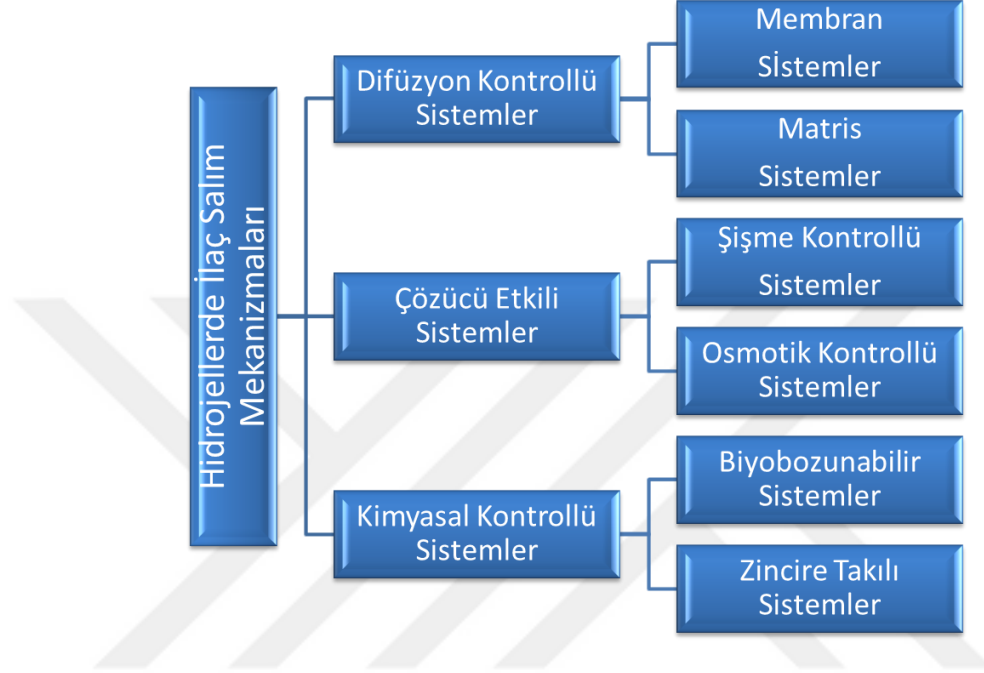


Görsel 1.1. Hidrojel esaslı bir ilaç salım sisteminin hazırlanmasında yer alan adımların şematik gösterimi (Gupta vd., 2002).

Hidrojeller boyut, yapı ve işlev bakımından farklılık gösterir ve tüm bu özellikler hidrojellerin ilaç dağıtımı için nasıl kullanıldığını belirler. Hidrojellerde, santimetreden subnanometreye kadar uzanan uzunluk ölçekleri vardır ve hemen hemen her boyutta ve şekilde oluşturulabilirler. Eğer varsa mikro-gözenekler, konvektif ilaç nakline izin verirken genel fiziksel özellikleri de (örneğin deforme olabilirlik) etkinliği önemli ölçüde etkiler. Bazı durumlarda hidrojinin degradasyonunun doku rejenerasyonu ile koordine olacak şekilde ayarlanması gerekebilir. Genel gereksinimlerin yanı sıra, uygulamaya dayalı özel gereksinimler de vardır. Örneğin, cilt yaralarının tedavisinde, dinamik yüzeylere hidrojeller yerleştirilir ve hidrojellerin yüzey hareketini (örneğin % 50'ye kadar bükülen diz) ve çevreden kaynaklanan deformasyonu (örneğin, sıkıştırma ve çizilme) tolere edecek şekilde tasarlanması gerekir (Li ve Mooney, 2016).

1.6.1. Hidrojel sistemlerinde ilaç salım mekanizmaları

Hidrojellerde ilaç salım mekanizmalarının sınıflandırılması, hız sınırlayan basamağa göre yapılır ve Görsel 1.2'deki gibi sınıflandırılır.



Görsel 1.2. Hidrojellerde ilaç salım mekanizmaları

Difüzyon kontrollü sistemler: Etkin maddenin çok yoğun olduğu bölgeden az yoğun olduğu bölgeye geçişine izin veren sistemlerdir. Fick kanunları ile matematiksel olarak difüzyon hızı incelenebilmektedir. Bu tür sistemlerde, sistemin merkezindeki yüksek ilaç derişimi nedeniyle sürekli ilaç salım sistemi sağlanır ve ilaç moleküllerinin difüzyon hızı hidrojin şişme hızından yavaştır. Matris ve membran sistemler olarak iki sınıfa ayrılmaktadır (Aydoğan, 2015). Matris sistemlerde etkin madde, bir polimer içinde çözülmüş ya da partiküller şeklinde dağıtılmıştır. Depo (membran) sistemlerde ise etkin madde, şişen ya da şişmeyen bir polimer filmle çevrilmiştir. (Baker, 2012).

Çözücü etkili sistemler (Su-geçiş kontrollü sistemler): Şişme kontrollü sistemlerde, etkin ilaç maddesi camsı görünüme sahip bir polimer içerisinde dağıtılır. Sistem uygun çözücünün bulunduğu ortama yerleştirildiğinde, çözücü matrisi şişirir ve ilaç moleküllerinin kolaylıkla salınması sağlanır. Birçok küçük moleküllu ilacın hidroksipropil metilselüloz (HPMC) hidrojel tabletlerinden salımı genellikle bu

mekanizma kullanılarak modellenir. Bu tür bir sistemde ilaç moleküllerinin difüzyon hızı hidrojelın şişme hızından fazladır. Ozmotik kontrollü sistemler ise ilaç moleküllerinin yarı geçirgen bir membran ve lazerle açılmış mikro deliğe sahip rezervuardan ozmotik basınçla salımının sağlandığı sistemlerdir. Sistemi çevreleyen yarı geçirgen zar suyun içeri girişine izin verir, ancak ilacın dışarı çıkmasını engeller. Su, ilacın yarattığı osmoz nedeniyle sisteme taşınır ve sistem içerisindeki hacim artışının oluşturduğu basınç ilacı dışarı pompalar (Efe, 2010; Kaya, 2019).

Kimyasal kontrollü sistemler: Kimyasal kontrollü salım, ilaç etken maddenin matris içinde meydana gelen reaksiyonlarla belirlenen salımını tarif etmek için kullanılır. Hidrojel esaslı ilaç taşıma sistemlerinde meydana gelen en yaygın reaksiyonlar, polimer zincirlerinin hidrolitik veya enzimatik bozunma yoluyla ayrılması veya polimer zincirleri ile ilaç arasında meydana gelen tersinir veya tersinmez reaksiyonlardır. Belirli koşullar altında hidrojellerin yüzey veya yığın erozyonu, ilaç salım hızını kontrol edecektir. Kimyasal olarak kontrollü salım ayrıca ilaç salımı sırasında meydana gelen kimyasal reaksiyon tipine göre kategorize edilebilir (Lin ve Metters, 2006). Hidrojellerde kimyasal kontrollü salım sistemleri biyobozunabilir sistemler ve zincire takılı sistemler olarak gruplandırılabilir. Biyobozunabilir sistemlerde ilaç salımı polimer matrisinin aşınmasıyla gerçekleşmektedir. Burada bozunma ürünlerinin toksik, kanserojen ve immunojenik olmaması önem arz etmektedir. Zincire takılı sistemlerde ise polimer matrisine kimyasal bağlarla bağlı olan ilaç etken maddesinin hidrolitik ya da enzimatik tepkimelerle matristen ayrılması/kopması söz konusudur. Diğer salım sistemlerinde tüm yapının ağırlıkça %70-90'ı polimer faz iken zincire takılı sistemlerde yapının %80'i ilaç etken maddedir. Bu nedenle ekonomik olarak daha avantajlı olmaktadır (Aydoğan, 2015).

1.6.2. Hidrojel esaslı ilaç taşıma sistemleri ile ilgili bazı literatür çalışmaları

Polimerik taşıyıcıların ilaçlarda kullanımı çalışmaları ilk olarak 1950'lerde tarım ilaçları ile başlamıştır. 1960'ların ortalarında tıp alanında da çalışmalara başlanmış, ilk çalışmalarda etken madde diyaliz tüpü veya silikon kauçuk tüp içine konmuş veya bir polietilen malzeme içinde homojen olarak dağıtılmıştır. 1970'lerde büyük moleküllü ($M_A > 600$) ilaçların kontrollü salımı sağlanacak şekilde çalışmalar yapılmıştır. Özellikle etilen-vinil asetat kopolimerlerinin kullanıldığı sistemler oldukça başarılı olmuştur (Çakmak, 2013).

Literatürde hidrojellerle yapılmış birçok kontrollü ilaç salım çalışması mevcuttur. Bu bölümde literatürdeki amfifilik ve/veya çevre duyarlı hidrojellerle yapılan çalışmalardan bir kısmı özetlenmiştir. İlk başlarda sadece hidrofilik polimerlere dayalı ilaç salım çalışmalarına odaklanılmaktayken son yıllarda hem hidrofobik hemde hidrofilik gruplar içeren jeller ilgi çekmektedir. Örneğin, hidrofilik polietilen glikol (PEG) ile hidrofobik polipropilen glikol (PPG) kompozisyonlarıyla uzun süreli kontrollü salım profilleri elde edilmiş ve jellerin kemoterapik uygulamalarda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Loh vd., 2012). Barron vd. (2015) PEG ve PPG esaslı hidrojellerden farklı molekül boyutlarına ve etkileşimlere sahip anti-inflamatuar ilaçların salımını incelemişlerdir. Bu amaçla deksametazon ve diklofenak sodyum ilaç etken maddelerini kullanan araştırmacılar, daha büyük ve asidik olan deksametazonun daha küçük ve bazik olan diklofenak sodyuma göre daha hızlı salındığını gözlemlemişlerdir. İlaç molekülünün büyüklüğünün ve hidrojel ile etkileşiminin salım profilini değiştirdiği ve hidrofobik monomerin %75 olduğu polipropilenglikol diakrilat/polietilenglikol dimetakrilat (PPGDA/PEGDMA) kopolimerinde ani salımın neredeyse hiç görülmediği vurgulanmıştır. Zhu vd. (2015); NIPAM ile lauril metakrilat (LM) monomerlerini kullanarak sentezledikleri kopolimerlerin mekanik, termal, morfolojik ve şişme özelliklerinden yola çıkarak hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçların salımında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Liu vd. (2006); amfifilik polimerlerin hidrofobik ilaçların salımında kullanılmasının nedeninin, polimer zincirlerinin sulu çözeltide hidrofobik ilaç moleküllerini kapsülleyebilen ve böylece ilaç rezervuarları olarak işlev görebilen hidrofobik kısımlarının varlığı olduğunu vurgulamışlardır. Sentezledikleri poli (akrilik asit) / poli (bütil akrilat) (PAAc / PBA) IPN hidrojelinin sulu çözelti içinde şiştiğinde, hidrofobik PBA ağlarının sadece hidrofilik ağın şişlik derecesini sınırlandırmakla kalmayıp, aynı zamanda hidrofobik ilaç (N-asetil-5-metoksitriptamin) moleküllerini kapsülleyebilecek hidrofobik agregasyon oluşturabildiği sonucuna varmışlardır. Das ve Subuddhi (2019); PVA-PEG hidrojellerinin suda çok az çözünen ibuprofenin salımında kullanımını sağlamak amacıyla β -CD (siklodekstrin)'in amfifilik karakterinden faydalanmışlardır. Suda çözünürlüğü zayıf olan ibuprofen ile β -CD'in kompleksi hazırlanmış ve hidrojel sentezi sırasında ortama eklenmiştir. Bu şekilde hidrofilik bir polimerde hidrofobik boşluklar oluşturularak ibuprofenin kontrollü salımı sağlanmıştır. CD'nin difüzyon bariyeri görevi gördüğü ve salımı yavaşlattığı sonucuna varılmıştır. Diğer biyomedikal uygulamalarda olduğu gibi ilaç salımında da kullanılan

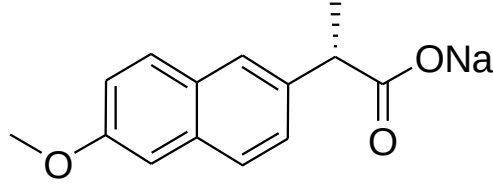
malzemelerin toksik olmaması ve biyo-uyumlu olması önem arz etmektedir. Özellikle kitosan, alginat, selüloz gibi doğal polimerlerin düşük mekanik mukavemetini artırmak amacıyla poli(vinil alkol), poli(vinil pirolidon), poli(etilen oksit), poli(akrilik asit) gibi sentetik polimerler kullanılarak yarı-sentetik polimerler sentezlenmektedir. El-Naggar vd. (2017); pH duyarlı poli(vinil alkol)/metil selüloz (PVA/MS) hidrojelini sentezleyerek doksisisiklin hidrat (DOX-h) ilaç etken maddesinin kontrollü salımında kullanmışlardır. Qiao vd. (2019); akrilamid esaslı 3D yazıcıyla yazdırılmaya uygun kendi kendini onarabilen bir hidrojel tasarlamışlardır. Yara örtüsü/sargı bezi olarak kullanılması amaçlanan bu hidrojel, asetil salisilik asit salımında 300 saatin üzerinde sürekli salım sağlamıştır. Dış uyaranlara (iyonik kuvvet, pH, glikoz, enzim varlığı, manyetik alan, elektrik, ultrason, sıcaklık vs.) duyarlı ilaç salım sistemleri üzerinde de yaygın olarak çalışılmaktadır. pH'a duyarlı hidrojeller, ilaç molekülünün sürekli salımı için koruyucu biyomalzemeler olarak büyük ilgi görmektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada pH duyarlı poli(2-dimetilaminoetil metakrilat-ko-etilakrilamid), glikoz oksidaz, bovin serum albümin ve insülin ile mekanik olarak karıştırılarak insülinli bir matris elde edilmiştir. Ortama glikoz verildiğinde, glikoz oksidaz aktivitesi ile glukonik asit oluşarak ortam pH'ı düşmüş, artan pozitif yükler polimerin şişmesini ve insülin salımını sağlamıştır. Glikoz bittiğinde, insülin salımı da 10 dk içerisinde sonlanmıştır (Galaev ve Mattiasson, 1999). Benzer şekilde pH duyarlı uygulamalar için ilaç kapsüllemeye akrilamid ve metilen bisakrilamid, PEG dimetakrilatlar ve poli(N-isopropilakrilamid) içeren hidrojeller kullanılmıştır (Cao vd., 2009). Tablo 1.2'de çevre duyarlı hidrojeller ile yapılmış bazı çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 1.2. Çevre duyarlı hidrojel ile yapılmış bazı ilaç salım çalışmaları

Polimer	İlaç	Uygulama Alanı	Duyarlılık	Referans
Jelatin-poli(etilen oksit) semi-IPN hidrojel	Riboflavin	Lokal salım	pH	Amiji vd. (1997)
poli(NIPAM) ve aljinat	Doksozobisin	Antikanser ilaç salım	Isı	Liu vd. (2017)
Poliüretan esaslı PEG ve PCL-triol (PU) hidrojel	Diklofenak sodyum	Anti-inflamatuvar ilaç salımı	pH	Fonseca vd. (2018)
Hidroksipropil metilselüloz ve siklodekstrin	Diklofenak sodyum	Oküler ilaç salım	Isı	Iohara vd. (2017)
2-hidroksietil metakrilat, etilen glikol dimetakrilat, 3,5-dimetoksibenzoin	İbuprofen	Transdermal ilaç salım	Işık	Hardy vd. (2016)
poli(3,4-etilendioksitiofen) /poli(stirensülfonat) ve jelatin metakrilat	5-florourasil	Cilt kanseri tedavisi	Elektrik	Liu vd. (2017)
Jelatin, sodyum metakrilat, N, N-etilen bisakrilamid, karbon nanotüpler	Diklofenak sodyum	Lokal ilaç salım	Elektrik	Hampel vd. (2013)
Arap zımkı, kitosan, maltodekstrin	Kurkumin	Antikanser ilaç salım	Manyetik alan	Zhou vd. (2012)
Poli(akrilik asit), kappa karagenan	Deferasiroks	Beta-Talasemi ve diğerkronik anemiler	Manyetik alan	Bardajee vd. (2013)
p(HEMA)	Siprofloksasin	Diyabet	Ultrason	Kwok vd. (2001)
Aljinat	Diklofenak	Anti-inflamatuvar ilaç salımı	Ultrason	Wang vd. (2012)
Poli(akrilamid), süksinil kitosan, amonyum persülfat, metilen bisakrilamid	İnsülin	Oral insülin salım	pH	Mukhopadhyay vd. (2014)
Metilen-bis-akrilamid, metakrilik asit	Doksozobisin	Kemoterapi	İyonik şiddet ve pH	Kiser vd. (1998)
Kappa-karagenan, hidroksipropil metilselüloz ve hidroksipropil-p-siklodekstrin	Asiklovir	Oküler ilaç salım	İyonik şiddet	Li vd. (2018)
Kitosan, poli(NIPAM) ve poli(N-vinil pırolidon)	Amoksisilin	Gastro-intestinal ilaç salım	Sıcaklık ve pH	Ekici ve Saraydin (2017)
Etilen-ko-vinil asetat (EVAc)	İnsülin	İnsülin salım	Manyetik alan	Gupta vd. (2002)

1.7. Naproksen sodyum (NS) salımında hidrojel

Naproksen, steroid (kortizon) içermeyen anti-inflamatuar ilaç (NSAID) olarak sınıflandırılan tipik ve iyi bilinen bir analjeziktir. Naproksen serbest aside kıyasla daha iyi işlenebilirliği olduğundan genelde naproksen sodyum tuzu ($C_{14}H_{13}NaO_3$, $M_A=252,24$ g/mol) olarak kullanılır (David vd., 2017). Naproksen sodyum; kokusuz, beyaz/krem renkte, hafif higroskopik kristalin tozdur (Moyer, 1986).



Şekil 1.2. NS'nin kimyasal yapısı

Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, NS'nin, baş ağrısı ve jinekolojik ağrı durumları dahil olmak üzere akut ağrının tedavisinde etkili olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermiştir (Fricke vd., 1993). Ağız yoluyla alınan NS, mide-bağırsak yolu (gastrointestinal yol) boyunca iyi emilir. Farmakokinetik özellikleri nedeniyle NS'nin, oral bolus dozundan (tek seferde yüksek dozda verilmesi) ziyade sürekli salımlı ve düşük bir girdi oranında verilmesi daha etkili olabilir (Dahl vd., 1990). NS'nin uygulama dozu genellikle günde iki veya üç kezdir. Sürekli salım dozaj formları, sık dozaj uygulamasını en aza indirecek şekilde geliştirilir. Böylelikle hasta-ilaç uyumu artarken maliyet azalmış olur (Colaco ve Shabaraya, 2018).

NS salımını kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan önemli yöntemlerden biri, inert, hidrofilik ve/veya hidrofobik polimerler yardımıyla bir matris sistemi oluşturmaktır (Sarkar vd., 2011). Cao vd. (2009) tarafından yürütülen bir çalışmada poliaspartik asit (PASP) ve poliaspartik asit/etilselüloz (PASP-EC) hidrojelieri sentezlenerek mide ve bağırsak ortamlarında kümülatif NS salım oranları rapor edilmiştir. 10 saat sonunda mide ortamında kümülatif salım oranları PASP ve PASP-EC için sırasıyla %56 ve %2,8, bağırsak ortamında ise %93,3 ve %46,3 olarak belirlenmiştir. Hidrofobik EC'nin varlığının NS difüzyonunu geciktirdiği ve sürekli salıma yol açtığı vurgulanmıştır. Liu vd. (2013) tarafından yürütülen bir çalışmada PASP-PVA esaslı IPN hidrojelieri sentezlenerek NS salım performansı araştırılmıştır. PVA'nın PASP hidrojelinin pH duyarlılığını artırdığı ifade edilmiş, sentezlenen hidrojel NS'nin bağırsaklarda

salımında kullanılabileceği belirtilmiştir. Özay (2012); pH, sıcaklık ve manyetik alana duyarlı 4-Vinilpiridin esaslı, p(4-VP-ko-VIm) mikrojeller ve kuaternize türevleri ile NS yükleme ve salım süreçlerini incelenmiştir. Kuaternize edilmemiş p(4-VP-ko-VIm) mikrojellerinin NS'yi neredeyse hiç tutmadığı, 1-bromobütan (1-BB) ile kuaternize edilen polimer partiküllerinin $49,7 \pm 6,4$ mg/g oranında NS ile yüklendiği ve ilacın $\%83 \pm 5,2$ 'sini yaklaşık 500 dakikada (pH 7,4 ve 37°C) saldığı görülmüştür.

1.8. p(VIm) ile İlgili Bazı Literatür Çalışmaları

Literatürde p(VIm) temelli hidrojelilerin sentez ve karakterizasyonunun yapıp, farklı sıcaklık ve ortamlarda dinamik şişme testlerinin yapıldığı birçok çalışma mevcuttur. VIm ve sodyum stirensülfonat içeren kopolimer hidrojel serbest radikal çözelti polimerizasyonu ile sentezlenmiş ve şişme kinetikleri incelenmiştir. Farklı kompozisyonlarda sentelenen jeller için $S_{maks,d}$ değerleri $4,8-21 \text{ g}_{su}/\text{g}_{jel}$ aralığında olmuştur (Valencia ve Pierola, 2002). NIPAM ve VIm esaslı sıcaklık duyarlı kopolimer hidrojel sentezlenmiş ve jeller HCl ve HNO_3 ile protonlanmıştır. Sabit pH'larda sıcaklığın $4-70^{\circ}\text{C}$ aralığında değiştirildiği ortamlarda, protonlanmış hidrojellerle protonlanmamış hidrojellerin şişme davranışları karşılaştırılmıştır. Protonlanmış hidrojellerdeki komşu kuaterner amonyum grupları arasındaki itme etkileşimleri nedeniyle şişme oranlarının, protonlanmamış hidrojellerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Işık ve Günay, 2004). Bir başka çalışmada AAm ve VIm monomerlerinin çeşitli kompozisyonları ile sentezlenen kopolimerin [poli(AAm-ko-VIm)] şişme davranışları üzerine çevresel koşulların etkisi (pH, sıcaklık ve iyonik kuvvet) incelenmiştir. Sıcaklık $25-50^{\circ}\text{C}$ aralığında artarken şişme derecesinin de arttığı, pH 5'te iyonik kuvvetin artmasıyla şişme derecesinin azaldığı sonucuna varılmıştır (Işık ve Dogantekin, 2005). Üzümlü ve Karadağ (2007) çalışmalarında; AAm, VIm ve PEG içeren 3'lü semi-IPN yapılar sentezlemişler ve sentezlenen hidrojellerde VIm ve PEG içeriğinin şişme deneylerine etkisini incelemişlerdir. Farklı oranlarda VIm monomeri kullanarak sentezledikleri AAm/VIm ve AAm/VIm/PEG hidrojellerinin 25°C sulu ortamda yüzde şişme oranlarının $\%650-4167$, DSI değerlerinin ise $0,8990$ ile $0,9750$ arasında olduğunu belirtmişlerdir. Primo vd. (2015); N,N-(dimetil) amin etil metakrilat (DMAEMT), N-[3-(dimetilamin) propil]metakrilamid (DMPMD) ve VIm ile farklı bileşimlerde kopolimer hidrojel sentezlemişler ve bu yapıların şişme kinetiğini incelemişlerdir. Söz konusu çalışmada p(VIm) hidrojelinin tuz çözeltilerinde şişme süreciyle ilgili tüm parametreler belirlenmeye çalışılmıştır. Sonuçlar kuvvetli asidik ortamlarda (pH 4'e kadar) imidazol

kısımlarının protonlandığını, şişme oranının hem NaCl hem de CaCl₂ miktarı artırıldığında azaldığını; pH 4-12 aralığında ise şişme oranının artan iyonik kuvvetle arttığını göstermiştir. Tablo 1.3'te p(VIm) esaslı hidrojelere ilişkin bazı çalışmalar, uygulama alanları ve elde edilen sonuçlar ile birlikte sunulmuştur.

Tablo 1.3. *p(VIm) esaslı hidrojelere ilişkin bazı çalışmalar*

Polimer	Çalışılan Uygulama Alanı	Sonuçlar	Referans
Selülozla modifiye edilmiş p(VIm)	Cr(VI) Adsorpsiyonu	Optimize edilmiş adsorban, hızlı bir adsorpsiyon oranı (0,12 g/(mg·dak)) ve yüksek bir adsorpsiyon kapasitesi (134 mg/g) göstermiştir.	Peng vd. (2020)
Çapraz bağ oranı değiştirilerek sentezlenen p(VIm)	florür, bromür, nitrit, nitrat, fosfat ve sülfat iyonlarının adsorpsiyonu	%24,7 florür, % 60,6 nitrit, %61,6 bromür, %63,0 nitrat, %99,3 fosfat ve %98,2 sülfat adsorpsiyonu sağlanmıştır.	Genç (2007)
Manyetik PVA/poli(AAm-ko-VIm) semi-IPN hidrojel	Pb (II) ve Cd (II) iyonlarının adsorpsiyonu	Pb(II) ve Cd(II) iyonları için sırasıyla maksimum adsorpsiyon kapasitesi; 175,80 ve 149,76 mg/g olarak belirlenmiştir.	Pour ve Ghaemy (2016)
p(VIm)/poli (etilenimin) (PEI) içeren elektrik duyarlı semi-IPN hidrojel	Kontrollü ilaç (İndometasin) salımı	%25-45 arasında şişme oranları görülen hidrojellerden ideal terapötik etkinin görüleceği miktarda salım sağlanabildiği, ayrıca PEI oranı arttıkça salım miktarının da arttığı sonucuna varılmıştır.	Indermuna vd. (2014)
p(VIm), kitosan, Ag parçacıkları ve modifiye kil minerali ile hazırlanan kompozitler	Antimikrobiyal aktiviteli polimerlerin geliştirilmesi	Antibakteriyel duyarlılık testi yapılan tüm kompozitlerin P. aeruginosa'ya duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır.	Şafaklı (2014)
pH duyarlı poli(VIm-ko-HEA) hidrojel	Cu(II) iyonu adsorpsiyonu	VIm/HEA oranı 0:10, 1:9, 3:7 ve 5:5 (w/w) olan hidrojeller için sırasıyla adsorpsiyon kapasiteleri, 7,40; 43,11; 63,77 ve 81,37 mg/g olarak belirlenmiştir.	Tu vd. (2010)
Sepiyolit-p(VIm) ve kalsine edilmiş sepiyolit-p(VIm) kompozitleri	Brilliant Yellow (BY) boyar madde adsorpsiyonu	Sep/p(VIm) ve kalsine Sep/p(VIm) kompozitlerinin sulu çözeltiden BY'nin adsorpsiyonu için etkili oldukları bulunmuştur.	Ülker (2019)

Tablo 1.3. (Devam) *p(VIm) esaslı hidrojellere ilişkin bazı çalışmalar*

Polimer	Çalışılan Uygulama Alanı	Sonuçlar	Referans
P(VIm) ve maleik asit (MA) içerikli poli (VIm-ko-MA) kopolimer hidrojelleri	Cu (II), Co(II), Cd(II) ve Pb(II) iyonlarının adsorpsiyonu	p(VIm), p(VIm)/MA ve protonlanmış hidrojeller kullanılarak gerçekleştirilen adsorpsiyon işlemi sonuçlarına göre en fazla adsorplama kapasitesi gösteren sistem p(VIm)/MA jeli, en fazla adsorplanan metal iyonu ise Cu+2 olmuştur.	Pekel (1998)
Vinilpiridin (VP) içerikli poli (4-VP-ko-VIm) kopolimer hidrojeli	Biyomedikal ve çevresel uygulamalar	Sudan As(V) uzaklaştırılmasında ve NS salım çalışmalarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir.	Şahiner ve Özay (2011)
pH duyarlı poli (VIm-ko-AA) kopolimer hidrojeli	Kendi kendini onarabilen (self-healing) hidrojel üretimi	Hidrojeller; oldukça iyi mekanik özellikler ortaya koymuş, self-healing karakter sergilemişlerdir.	Ding vd. (2017)
ksantan zıncı (XG) /p(VIm) hidrojeli	Sığır serum albümini (BSA) salımı	Sentezlenen hidrojelin, BSA için verimli bir taşıyıcı olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.	Sabaa vd. (2019)
p(VIm) ve kitosan ile hazırlanan Cl-Ch-p(VIm) hidrojeli	Sulu çözeltiden Reaktif Siyah 5 (RB5) ve Cr (VI) uzaklaştırılmasına	Cl-Ch-pVIm hidrojelinin, Cr (VI) ve RB5 için 25 ° C'de sırasıyla 214,5 ve 478,4 mg/g maksimum adsorpsiyon kapasitesi gösterdiği belirtilmiştir.	Midya vd. (2019)
poli (VIm-ko-(3-(trimetoksisilil) propil metakrilat)	Pb (II)'nin sulu çözeltilerden uzaklaştırılması	Maksimum adsorpsiyon kapasitesi 7,6 mg/g olarak bulunmuştur.	Tarley vd. (2012)
p(VIm) ve kuaternize p(VIm)-Ar hidrojelleri	Asit Oranj (II)'nin sulu çözeltilerden uzaklaştırılması	Adsorbanların maksimum adsorpsiyon kapasitesi değerleri; p(VIm) ve p(VIm-Ar) için sırasıyla pH 2,0'de 2331 ve 1327 mg/g, pH 6,0'da ise 132 ve 1357 mg/g olarak belirlenmiştir. Kuaternize yapının adsorpsiyonun etkili olduğu pH aralığını oldukça genişlettiği gözlenmiştir.	Erdem vd. (2016)

Tablo 1.3. (Devam) *p(VIm)* esaslı hidrojellere ilişkin bazı çalışmalar

Polimer	Çalışılan Uygulama Alanı	Sonuçlar	Referans
poli(<i>N</i> -vinilimidazol-ko- <i>N</i> -metillolakrilamid) (poli(VIm-ko-NMA))	Elektrik duyarlılığı	Daha yüksek VIm içerikli hidrojellerin, daha iyi elektrik-duyarlı özellik sunduğu gözlenmiştir.	Shi vd. (2012)
poli(2-akrilamido-2-metilpropansülfonik asit-ko-vinilimidazol) (p(AMPS-ko-VIm))	Cu(II), Cd(II), Fe(II) ve Pb(II) iyonlarının sulu çözeltilerinden adsorpsiyonu	Fe(II) ve Fe(III) iyonlarının p(AMPS-ko-VIm) ağına dahil edilmesi ile sentezlenen manyetik hidrojellerin; düşük maliyetli olduğu ve atık sulardan toksik metal iyonlarının uzaklaştırılması için etkin olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.	Özay vd. (2010)
poli (VIm-ko-AAM) hidrojeli	Mn(II), Zn(II), Cd(II), Ni(II), Cu(II) ve Co(II) iyonlarının adsorpsiyonu	Hazırlanan pH duyarlı hidrojellerin ağır metal iyonlarına karşı mükemmel adsorpsiyon kapasitesi sergilediği ve VIm/AM molar oranı arttıkça hidrojellerin daha iyi adsorpsiyon kapasitesi gösterdiği sonucuna varılmıştır.	Fan vd. (2016)
Katıra Zamkı (KZ) ve KZ-graft-p(VIm)	Hg (II) iyonlarının adsorpsiyonu	pH 5 ve 40°C koşullarında maksimum adsorpsiyon kapasitesi 21,7 mg/g olarak belirlenmiştir.	Kolya vd. (2016)
p(VIm)	Asidik sulu çözeltiden Hg(II) adsorpsiyonu	Katyon konsantrasyonu 15.000 ppm (0,075 M) kadar büyük olduğunda, Hg (II) 'nin pratik olarak tamamen uzaklaştırılmasının (% 94.4), çözelti litresi başına 10 g kuru jel ile pH 2'de elde edildiği sonucuna varılmıştır.	Molina vd. (2001)

Tablo 1.3. (Devam) *p(VIm)* esaslı hidrojelere ilişkin bazı çalışmalar

Polimer	Çalışılan Uygulama Alanı	Sonuçlar	Referans
Karboksimetil nişasta-g-polivinil imidazol [CMS-g-p(VIm)] ve poli (vinil alkol) (PVA)’den elde edilen nanokompozit hidrojel (m-CVP)	Kristal viyole (CV) ve kongo kırmızısı (CR) boyar maddeleri ile Pb (II), Cu (II) ve Cd (II)'nin sudan uzaklaştırılması	Pb (II), Cu (II), Cd (II), CR ve CV'nin m-CVP ile adsorpsiyonu için maksimum adsorpsiyon kapasitesi değerleri sırasıyla 65; 83,6; 53,2; 83,66 ve 91,58 mg/g olarak bulunmuştur.	Pour ve Ghaemy (2015)
Cu(II) yüklenmiş p(VIm)	Fosfat iyonu adsorpsiyonu	1000 mg/L fosfat çözeltisinden 218 mg/g fosfat adsorpsiyonu sağlanmıştır.	Özmen vd. (2011)
poli (etilen glikol) diakrilat / VIm / aljinat esaslı IPN hidrojel	Biyoaktif yara örtüsü	İn-vitro olarak iyi bir yara iyileştirme kapasitesi ve sito-uyumluluk göstermiştir.	Koehler vd. (2017)
Kitosan-g-poli(VIm-ko-2-akrilamido-2-metil propan sülfonik asit) granül hidrojel	Sulu çözeltiden Hg (II) uzaklaştırılması	Maksimum adsorpsiyon kapasitesinin 363,55 mg/g olduğu ifade edilmiştir.	Wang vd. (2016)
p(VIm) – bentonit kompozitleri	Anyonik boyar madde remazol black B (RB) giderimi	Sodyum ve kalsiyum bentonit içerikli kompozitler için maksimum adsorpsiyon kapasitesi sırasıyla 230 ve 227 mg olmuştur.	Yıldız ve Şenkal (2016)
p(VIm)	Anyonik boyar madde [Amino Black 10B, Acid Chrome Blue K, Orange II Sodium Salt, Lemmon Yellow, Direct Red 80 ve Rodamine B] adsorpsiyonu	p(VIm)’ın asidik ortamda protonlanarak anyonik boya ları elektrostatik çekim sayesinde etkin bir şekilde adsorbe edebildiği ifade edilmiştir.	Hu vd. (2017)

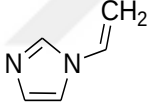
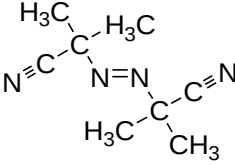
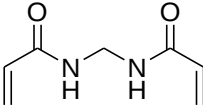
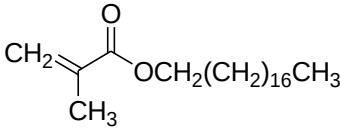
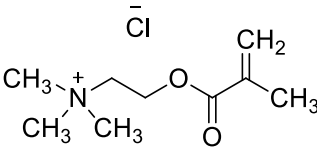
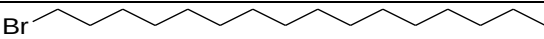
2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tez kapsamında *N*-vinilimidazol (VIm, Aldrich), stearil metakrilat (SM, Aldrich), 2-(metakriloiloksi)etiltrimetilamonyum klorür (METAC, Aldrich), 2,2'-azo-bis-izobütironitril (AIBN, Fluka), *N,N'*-metilenbisakrilamid (BAAm, Aldrich), 1-bromoheksadekan (BHD, Merck), naproksen sodyum (NS, DEVA ilaç), etanol (Merck), toluen (T, Merck), diklorometan (DCM, Merck), kloroform (CHL, Aldrich), karbontetraklorür (CTC, Aldrich), dimetilsülfoksit (DMSO, Aldrich), tetrahidrofuran (THF, Aldrich), hekzan (H, Aldrich), sodyum hidroksit (Isolab), hidroklorik asit (Merck), sodyum klorür (Riedel-de Haen), potasyum klorür (Merck), disodyum hidrojen fosfat (Fluka), potasyum dihidrojen fosfat (Aldrich) ve metil kırmızısı (Aldrich) kullanılmıştır.

Jel sentezinde kullanılan kimyasal maddelerin molekül yapıları ve mol kütleleri Tablo 2.1'de sunulmuştur.

Tablo 2.1. Jel sentezinde kullanılan maddelerin molekül yapıları ve mol kütlesi değerleri

Kimyasal	Molekül Yapısı	Mol Kütlesi (g/mol)
VIm		94,1
AIBN		164,2
BAAm		154,2
SM		338,6
METAC		207,7
BHD		305,3

2.2. Jellerin Sentezi

Bu çalışma kapsamında p(VIm) homopolimeri ile birlikte farklı oranlarda SM veya METAC içeren VIm esaslı kopolimer jeller sentezlenmiştir. Kullanılan SM ve METAC miktarları molce (toplam monomer miktarına göre) %5, %10, %15 olup, polimerlerin sentezinde çapraz bağlayıcı monomer olarak BAAM ve başlatıcı olarak ise AIBN kullanılmıştır. p(VIm) sentezi için ilk olarak 102 mg ($6,21 \times 10^{-4}$ mol) AIBN'nin 6,97 mL (0,0762 mol) VIm'da ve 178 mg ($1,15 \times 10^{-3}$ mol) BAAM'ın 7,00 mL saf suda çözülmesi ile iki ayrı çözelti hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltiler uygun hacimli kapaklı cam deney tüpünde birleştirilmiş, 90°C'de su banyosunda karıştırılmaksızın 2 saat bekletilerek polimerleşme sağlanmıştır. Ardından deney tüpü dikkatli bir şekilde kırılarak jel alınmış ve silindirik parçalar şeklinde kesilmiştir. Bu parçalar reaksiyona girmeyen reaktantların giderilmesi amacıyla saf suda bekletilmiş, 3 gün boyunca günde 4-5 kez suyu değiştirilerek yıkama işlemi yapılmıştır. SM ve METAC içerikli kopolimer jellerin sentezi için 5 mL VIm üzerinden hesaplamalar yapılmış ve her jelin molce %0,8 oranında AIBN ve molce %1,5 oranında BAAM içermesi sağlanmıştır. Hidrofobik monomer içeren p(V-ko-SM) jellerin sentezinde çözücü olarak saf su yerine etanol kullanılmış, elde edilen polimerler önce bir miktar etanol sonra saf su ile yıkanmıştır. Jeller yıkama işlemlerinin ardından 50°C'deki etüvde sabit tartıma gelene kadar kurutulmuştur. Reaksiyonlarda kullanılan reaktantların miktarları Tablo 2.2'de sunulmuştur.

Tablo 2.2. Kopolimerlerin sentezinde kullanılan reaktant miktarları

Polimer Kodu*	VIm (mL)	BAAM (mg)	AIBN (mg)	METAC (mL)	SM (mL)	Su (mL)	Etanol (mL)
p(V-ko-METAC5)	5	134,8	76,6	0,678	-	8,32	-
p(V-ko-METAC10)	5	142,5	80,9	1,433	-	7,56	-
p(V-ko-METAC15)	5	151,0	85,8	2,278	-	6,72	-
p(V-ko-SM5)	5	134,8	76,6	-	1,10	-	7,90
p(V-ko-SM10)	5	142,5	80,9	-	2,33	-	6,67
p(V-ko-SM15)	5	151,0	85,8	-	3,72	-	5,28

*Polimer kodunda yer alan sayısal değerler kopolimerlerdeki METAC veya SM' nin molce yüzdesini ifade etmektedir.

Hidrofobik karakterini artırmak ve şişme davranışındaki değişimleri incelemek amacıyla p(V-ko-SM15), yapıdaki imidazol grupları üzerinden BHD ile kısmi olarak

kuaternize edilmiştir. Kuaternizasyon reaksiyonu, p(V-ko-SM15) kopolimerinin yapısının sadece VIm monomerik birimlerinden oluştuğu varsayımı yapılarak VIm ile 1/1 stokiyometride BHD kullanılarak (BHD aşırısı) gerçekleştirilmiştir. Bunun için 0,8824 g kopolimer, reflüks koşullarında 50 mL etanol içerisinde 1 mL ($9,39 \times 10^{-3}$ mol) BHD ile 2 gün boyunca reaksiyona sokulmuştur. p(V-ko-SM15-Q) olarak kodlanan jel için yıkama ve kurutma işlemleri p(V-ko-SM) jelleriyle aynı şekilde yapılmıştır.

2.3. Enstrümental Karakterizasyon ve Kullanılan Diğer Cihazlar

Sentezlenen jeller için yapısal karakterizasyon Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrometresi (FTIR, Perkin Elmer Spektrum 100), morfolojik karakterizasyon Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM, Carl Zeiss Ultra Plus), termal karakterizasyon Termogravimetrik Analiz Cihazı (TGA, TA SDT650) ile yapılmıştır. Jellerin elementel analizi SEM üzerine monte edilmiş Enerji Dağılımlı X-Işınları Spektrometrik (EDS, EDAX) dedektör ile gerçekleştirilmiştir. Çözeltilerdeki NS derişimi UV Görünür Bölge Taramalı Spektrometre (UV-Vis, Shimadzu UV-2450) ile belirlenen absorbands değerleri üzerinden hesaplanmış, çözeltilerin pH değerleri Mettler Toledo marka SevenCompact pH S210 model pH metre ile ölçülmüştür. Tartım işlemleri $\pm 0,0001$ duyarlılığa sahip Radwag marka AS 310.R2 model analitik terazi ile yapılmıştır. NS adsorpsiyon deneylerinde Edmund Bühler GmbH marka KS-15 Control model platform çalkalayıcı kullanılırken salım çalışmalarında IKA marka RT 15 model çok noktalı karıştırıcı ile kombine edilmiş Lauda marka E-100 model ısıtıcılı sirkülasyonlu su banyosu kullanılmıştır.

2.4. Şişme ve Çözücü Geri Salma (Deswelling) Deneyleri

Bir şişme deneyi kuru haldeki jelin çözücüye daldırıldıktan sonra belirli zaman aralıklarıyla çözücüden çıkarılıp dikkatli bir şekilde kurutularak tartılması ile gerçekleştirilmiştir. SM içerikli kopolimer jeller hem suya hem de organik çözücülere duyarlı olduğundan şişme deneylerinde çözücü olarak suyun yanı sıra T, CHL, CTC, DMSO, THF ve H kullanılmış, METAC içerikli kopolimer hidrojellerinin şişme deneylerinde ise yalnızca su kullanılmıştır. METAC varlığı jellerin şişme kapasitesini artırdığından şişme süreçlerinde parçalanmalar gözlenmiş, bu nedenle deneyler çay süzgeci olarak kullanılan metal kafesler ile yürütülmüştür. Kafesin içerisine bilinen miktarda polimer konmuş ve kafes suya daldırılmıştır. Belirli sürelerde sudan çıkarılan kafes, etrafı kağıt havlu yardımıyla kurutulduktan sonra tartılmış ve tartım değerlerinden

kafesin darası (boş olarak suya daldırılmış ve aynı biçimde kağıt havlu ile kurulanmış) çıkarılmıştır. Her bir şişme deneyi 4 kez tekrarlanmış ve bu deneylerin ortalaması alınmıştır. Şişme deneyi polimerler denge şişme oranına ($S_{maks,d}$; deneysel denge şişme oranı) ulaşana kadar sürdürülmüştür. Elde edilen verilerden *Bölüm 1.3.2* ve *1.3.3*'te açıklandığı üzere zamana bağlı şişme oranı (S) grafikleri çizilerek başlangıç şişme hızı (r_0), $S_{maks,t}$ (teorik denge şişme oranı), $S_{maks,d}$, $D\bar{C}I$, DSI değerleri belirlenmiştir. METAC içerikli kopolimer hidrojellerin şişme davranışları 25°C'de 3 farklı pH'ta (3; 6,2 ve 11) incelenmiş, buna karşın SM serisi jellerde hidrofobik SM'nin yapıya sıcaklık duyarlılığı kazandırabileceği düşünülerek şişme süreçlerine hem pH'ın etkisi (25°C'de pH 3; 6,2 ve 11) hem de sıcaklığın etkisi (pH 6,2'de 6, 25 ve 50°C) incelenmiştir.

Polimerik jellerin absorbe ettikleri çözücüyü geri salma davranışları p(VIm) hidrojel için su, SM içerikli jeller için ise su ve CHL kullanılarak incelenmiştir. Seçilen çözücülerde $S_{maks,d}$ değerlerine ulaşana kadar (yaklaşık 24 saat) bekletilen jeller çözücülerden çıkarılıp kağıt havluyla yüzeyleri kurutularak tartılmıştır. Bu aşamadan sonra 25°C'de kendi halinde bekletilen jeller belirli sürelerde tartılarak zamana bağlı yüzde su tutma grafikleri oluşturulmuştur.

2.5. Sudan Organik Çözücü Uzaklaştırılması

Bir beherdeki su-organik çözücü karışımının yüzeyinden veya tabanından organik çözücünün uzaklaştırılmasında düşük yoğunluğa sahip çözücü olarak T, yüksek yoğunluğa sahip çözücü olarak ise CHL seçilmiştir. Deneylerde organik çözücülere ilgisi en fazla olan jel [p(V-ko-SM15-Q)] ve organik çözücüyü görünür hale getirmek, daha iyi bir gözlem yapabilmek için metil kırmızısı boyar maddesi kullanılmıştır. 5 mL su üzerine boyar maddenin T'deki çözeltisi (0,5 ml) eklenmiş ve T fazına (üst faz) 40 mg kuru jel konmuştur. Boyar madde çözeltisi ile şişmiş jel 10 dk sonra yüzeyden bir spatül yardımıyla toplanmıştır. Aynı şekilde hazırlanmış CHL-su karışımına daha önce CHL'de şişirilmiş (CHL alt fazı ile teması kolaylaştırmak için) 20 mg jel eklenmiştir. 10 dk sonunda tüm CHL'yi adsorpladığı görülen jel süzülerek ayrılmıştır.

2.6. Jellere NS Yüklenmesi ve İn-vitro NS Salım Deneyleri

Jellere [p(V-ko-SM15-Q) hariç] NS yükleme çalışmaları için öncelikle 100 ppm'lik sulu NS stok çözeltisinden 5, 7, 9, 12, 15 ve 20 ppm'lik çözeltiler hazırlanmış, UV-Vis spektrometre ile 272 nm dalga boyunda absorbans ölçümleri yapılmış ve bu değerler kullanılarak bir kalibrasyon doğrusu ($R^2=0,99967$) oluşturulmuştur. Örnek bir NS

yükleme çalışması şu şekilde yapılmıştır: 150 mg polimer 75 mL 1000 ppm'lik NS çözeltisine konmuş, oda sıcaklığında 24 saat boyunca platform çalkalayıcıda 200 rpm'de karıştırılmıştır. Bu sürenin sonunda çözeltiden alınan jel, saf su ile birkaç kez yıkanarak 50°C'deki etüve konmuş, sabit tartıma gelinceye kadar kurutulmuştur. Çözeltide kalan NS'nin absorbansı UV-Vis spektrometre ile ölçülmüş, derişimi ise daha önce oluşturulan kalibrasyon doğrusu kullanılarak belirlenmiştir. Polimerin NS adsorpsiyon kapasitesi *Eşitlik 2.1* kullanılarak hesaplanmıştır.

$$Q = \frac{W_0 - W_t}{W_p} \quad (2.1)$$

Bu eşitlikte Q adsorpsiyon kapasitesini (mg NS/g polimer), W_p kuru polimerin kütlesini (g), W_0 ve W_t ise sırasıyla adsorpsiyon öncesi ve sonrası (24 saatin sonunda) çözeltideki NS'nin kütlesini belirtmektedir.

Sulu çözeltisinde kendi pH değerinde (pH 5,5-6) anyonik olan NS, düşük pH değerlerinde yüksüzdür. Bu nedenle, asidik ortamda yapılacak NS yüklemeyle ilaç-polimer etkileşiminin değişeceği ve bu değişimin NS salım mekanizmasını da etkileyeceği düşünülerek yükleme çalışmaları pH 3'te SM içerikli jeller ile tekrar edilmiştir. Önceki yükleme deneylerinden farklı olarak NS çözeltisi (1000 ppm), NS'nin asidik ortamdaki düşük çözünürlüğünden dolayı etanol/su (30/70, v/v) çözücü karışımı ile hazırlanmıştır.

NS salım çalışmaları termostatlı su banyosu-çok noktalı manyetik karıştırıcı sisteminde, 37°C'de, 100 rpm karıştırma hızında ve pH 1,2 ve 7,4 fosfat tampon çözeltiğinde (PBS) gerçekleştirilmiştir. Bağırsak ortamı taklidi için pH'ı 7,4 olan PBS; 8 g NaCl, 0,2 g KCl, 1,44 g Na_2HPO_4 ve 0,24 g KH_2PO_4 'ün 1000 mL saf suda çözülmesiyle hazırlanmıştır. Mide ortamı taklidi için ise aynı miktar tuzlar önce 800 mL saf suda çözülmüş, 2 M'lik HCl çözeltisi ile pH değeri 1,2'ye ayarlandıktan sonra çözelti 1000 mL'ye tamamlanmıştır.

Bir NS salım deneyi şu şekilde yapılmıştır: İlk olarak 25 mL'lik PBS çözeltisine NS yüklü 25-30 mg jel eklenmiş ve ölçüm için ortamdan belirli sürelerde 3 mL'lik çözelti örnekleri alınmıştır. NS salım ortamındaki polimer derişiminin değişmemesi için alınan her 3mL'lik örnek yerine yine 3 mL'lik PBS çözeltisi eklenmiştir. Spektrometrik olarak belirlenen derişim değerleri kullanılarak kümülatif ilaç salım yüzdeleri hesaplanmış (*Eşitlik 2.2*) ve zamana karşı grafikleri çizilmiştir. Polimerlerin NS salım davranışları

sıfırncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelleri kullanılarak irdelenmiştir. Bu modellere ilişkin denklemler sırasıyla *Eşitlik 1.6*, *1.7*, *1.8* ve *1.9*'da verilmiştir.

$$K = \left[M_n + \frac{3}{25} \sum M_{n-1} \right] \quad (2.2)$$

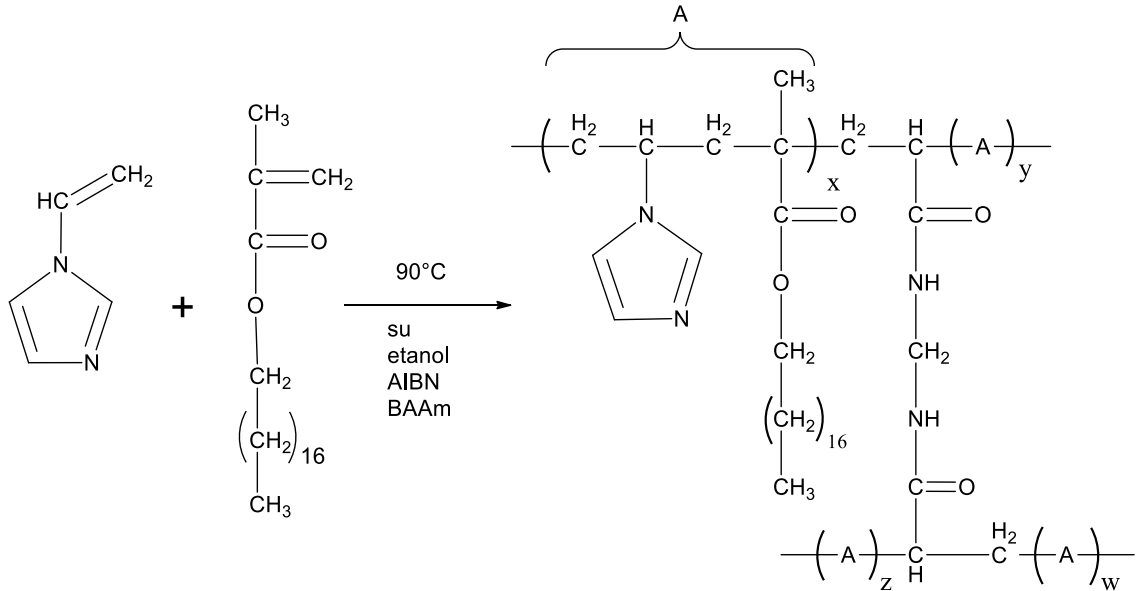
Burada K ; kümülatif ilaç salım miktarını (g), M_n ; n . dakikada ortamda bulunan ilaç miktarını (g) ifade etmektedir (Küçükada vd., 2010; Luo vd., 2019).

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

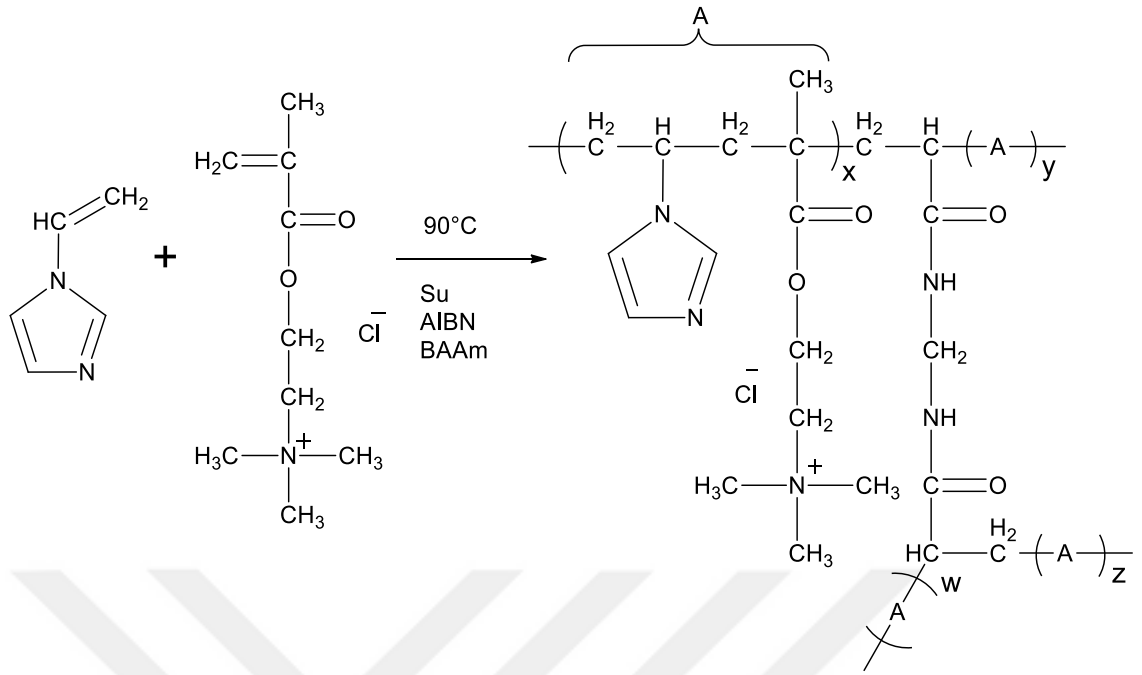
Jeller, uygulama çeşitlilikleri dikkate alındığında hem akademik camiada hem de sektörel anlamda ilgi çeken ve üzerine araştırmaların yapıldığı malzemelerdir. Hidrojeller ve amfifilik jeller ise, jel ailesinin önemli ve özel sınıflarıdır. Bu tez çalışmasında hidrofilik karakterli ve pH duyarlı p(VIm) hidrojeliinden yola çıkılarak farklı stratejiler ile 3 farklı tasarım yapılmış, elde edilen jellerin niteliğine bağlı olarak çözücüde şişme ve geri salma davranışları, ısıya duyarlılıkları, sudan organik çözücü alma davranışları ve kontrollü ilaç salım performansları değerlendirilmiştir. Su seven ve sevmeyen komonomerler ile VIm'ın kopolimerizasyonu gerçekleştirilmiş, bu süreçler sonunda hidrofilik karakteri artırılmış METAC serisi hidrojeller ile SM serisi amfifilik/hidrofobik jeller elde edilmiştir. Bu iki yaklaşım p(VIm)'ın hidrofilik/hidrofobik dengesini değiştirmek yönündeki iki farklı strateji olmuştur. Diğer yandan, hidrofobik karakteri en baskın amfifilik jelin “organik sever” karakterini daha da artırmak için “BHD ile post modifikasyon” izlenen üçüncü strateji olmuştur.

3.1. Hidrojellerin Sentezi

VIm esaslı SM ve METAC içeren kopolimerler için olası yapılar sırasıyla Şekil 3.1 ve Şekil 3.2’de sunulmuştur.



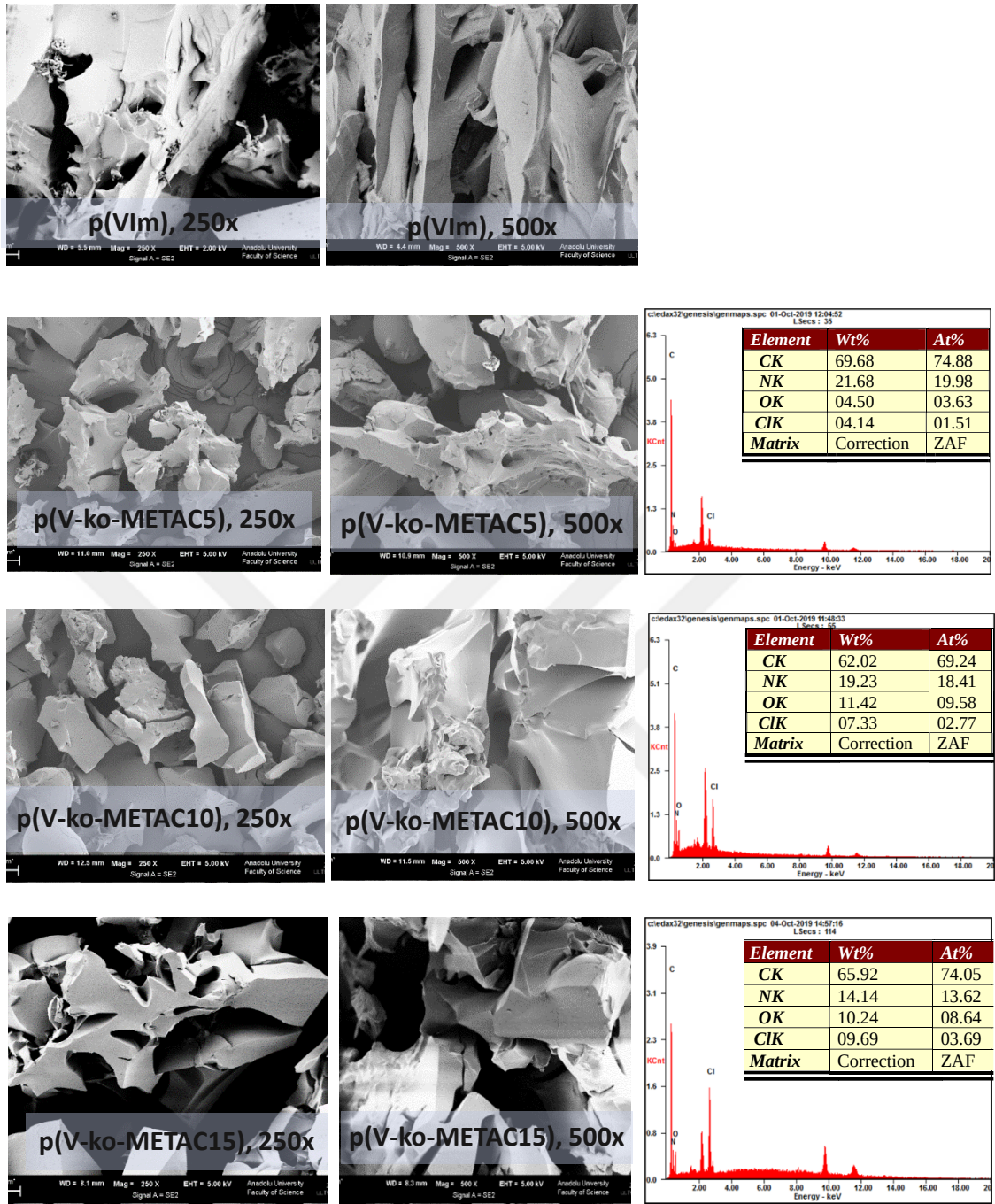
Şekil 3.1. SM serisi jellerin sentezi ve olası yapıları (A:Yinelenen birim)



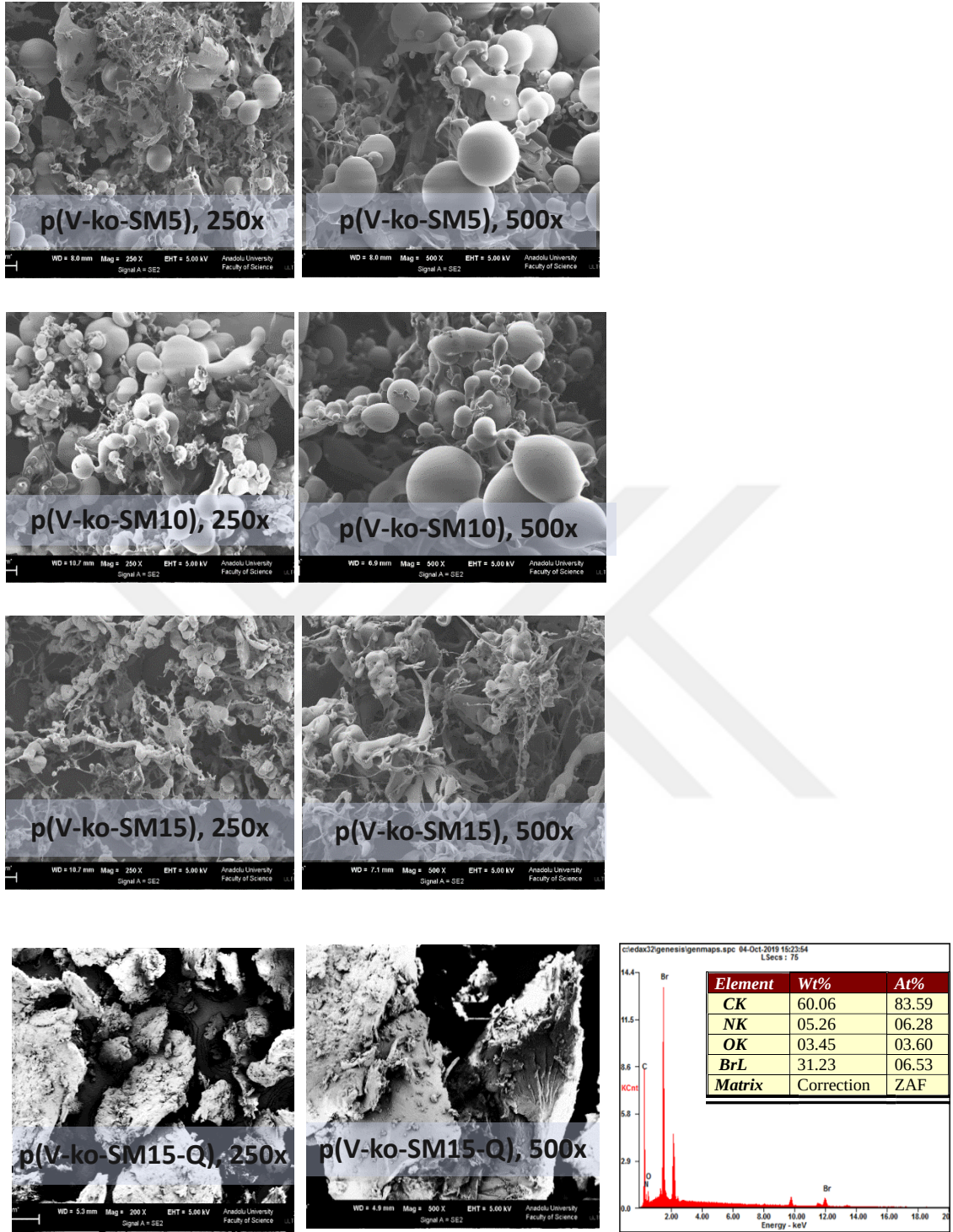
Şekil 3.2. METAC serisi jellerin sentezi ve olası yapıları (A:Yinelenen birim)

3.2. Enstrümental Karakterizasyon

Jellerin morfolojik karakterizasyonu ve yarı kantitatif elementel analizi EDS dedektör monte edilmiş SEM ile yapılmış, ısıl kararlılıkları TGA ile değerlendirilmiş, kimyasal fonksiyonel grup analizleri ise FTIR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Jellere ait SEM görüntüleri, EDS spektrumları ve yüzde olarak elementel bileşimleri Görsel 3.1 ve 3.2’de sunulmuştur.



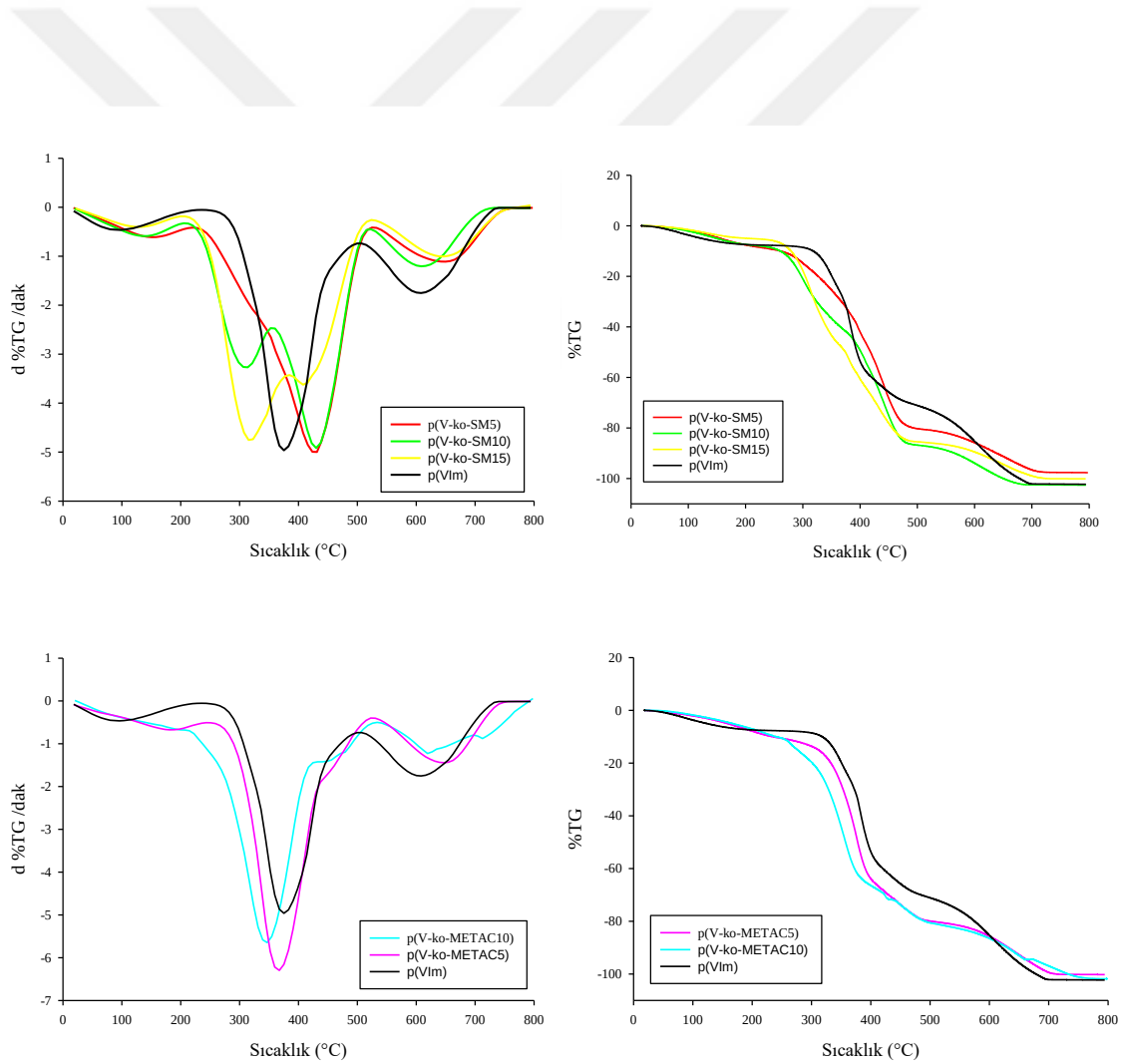
Görsel 3.1. *p(VIm)* ve *METAC* serisi hidrojenler için 250 ve 500 büyütmede SEM görüntüleri, EDS spektrumları ve element yüzdeleri



Görsel 3.2. SM serisi jeller ve kuaternize türev için 250 ve 500 büyütmede SEM görüntüleri, kuaternize yapı için EDS spektrumu ve element yüzdesi

Görüntüler incelendiğinde p(VIm) ve METAC serisi jellerin, süngerimsi ve gözenekli yapıları ile benzer morfoloji sergiledikleri görülmektedir. Bununla birlikte SM varlığı, morfolojide genel anlamda bazı değişimlere sebep olmuş, hidrofobik grupların biraraya gelmesiyle (yeniden organize olma, topaklanma vb.) olduğu tahmin edilen küresel oluşumlar gözlenmiştir. Diğer yandan post modifikasyonun da SM serisine ilişkin yüzey özelliklerini değiştirdiği açıktır. EDS spektrumları ve elementel analizler, METAC serisi hidrojelde komonomer içeriğindeki artışla birlikte beklendiği gibi klor miktarındaki artışı ortaya koymuştur. p(V-ko-SM15-Q) yapısındaki Br varlığı da post kuaternizasyona işaret etmektedir.

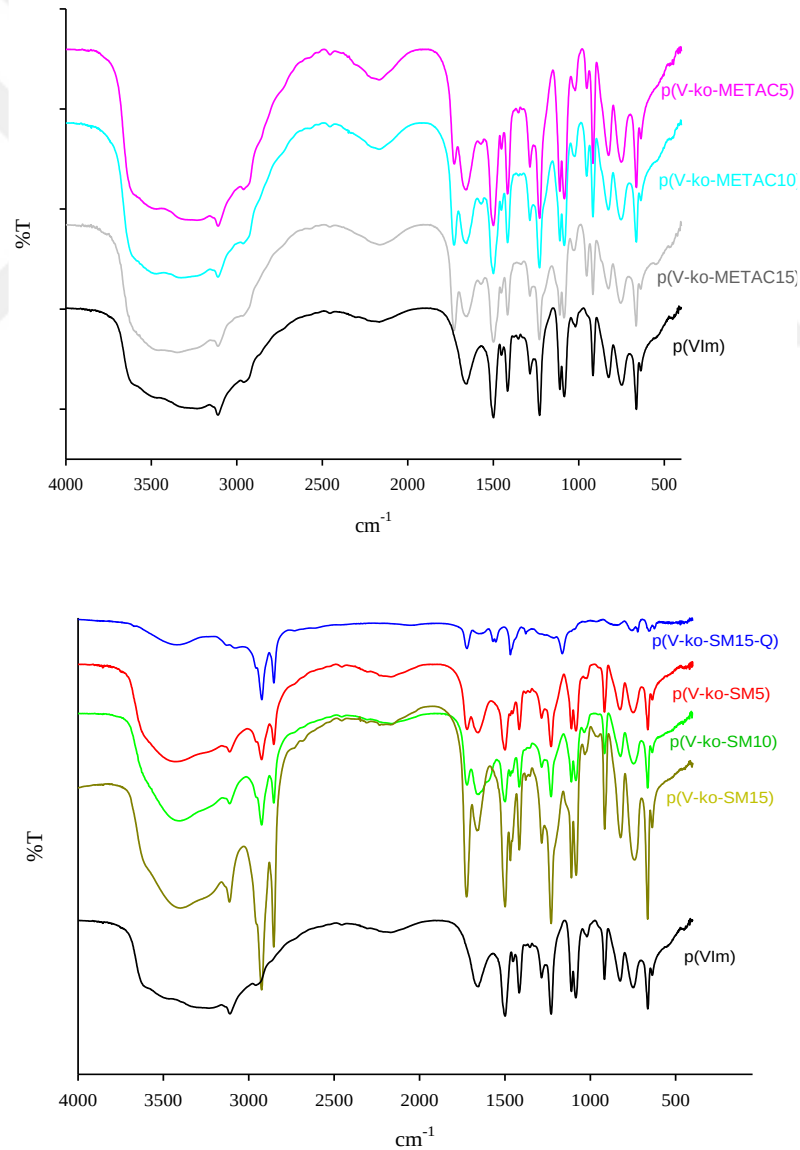
Çalışma kapsamında sentezlenen jellere ait termogramlar Görsel 3.3'te verilmiştir.



Görsel 3.3. Jellere ait termogramlar

p(VIm) için bozunma iki basamakta gerçekleşmiş, kopolimerde ise komonomer oranı arttıkça sürecin 3 basamaklı olma eğilimi ortaya çıkmıştır. SM serisi için bu durum daha belirgin olmuştur. SM'nin METAC'a kıyasla daha yüksek mol kütlesine sahip olduğu düşünüldüğünde bu beklenen bir durumdur. Ayrıca komonomer varlığının termal kararlılığı azalttığı söylenebilir. Bozunmanın ilk basamağı yapıya fiziksel olarak bağlı suyun uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır. Jellerde su kaybı %5-10 aralığında olmuştur. p(VIm) için termal bozunma 300°C'de başlarken daha düşük termal kararlılığa sahip kopolimer yapılarında bozunma 200-250°C aralıklarında başlamıştır.

Jellerin FTIR spektrumları *Görsel 3.4*'te sunulmuştur.



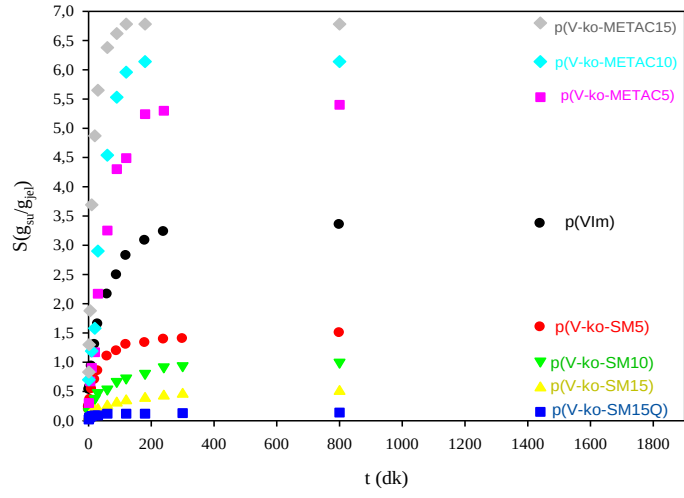
Görsel 3.4. Jellere ait FTIR spektrumları

3108 ve 1664 cm^{-1} 'deki bantlar imidazol halkasındaki sırasıyla halka içi C-H ve C=C gerilmelerine, 2925 ve 2855 cm^{-1} 'deki bantlar polimer ana zincirindeki CH_2 ve C-H gerilmelerine, 1498 ve 1414 cm^{-1} 'deki bantlar halka içi C-C ve C=N gerilmelerine ve 1285, 1227 ve 1080 cm^{-1} 'deki bantlar ise halkadaki C-H düzlem içi eğilme ve C-N gerilmelerine aittir. p(VIm) için karakteristik halka düzlem içi eğilmesi ve halka gerilmesine ilişkin bant 914 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. Kopolimerlere ait spektrumlardaki değişimler genelde belirgin olmakla birlikte SM serisi için değişimler daha nettir. 1720 cm^{-1} 'de gözlenen bant C=O gerilmesine ait olup komonomerlerdeki ester fonksiyonelliğine işaret eder. METAC serisi aksine SM serisi jellerde 2925 ve 2855 cm^{-1} 'deki bantların şiddetlerinin artması 18 karbonlu uzun zincirlerin varlığından kaynaklanmaktadır.

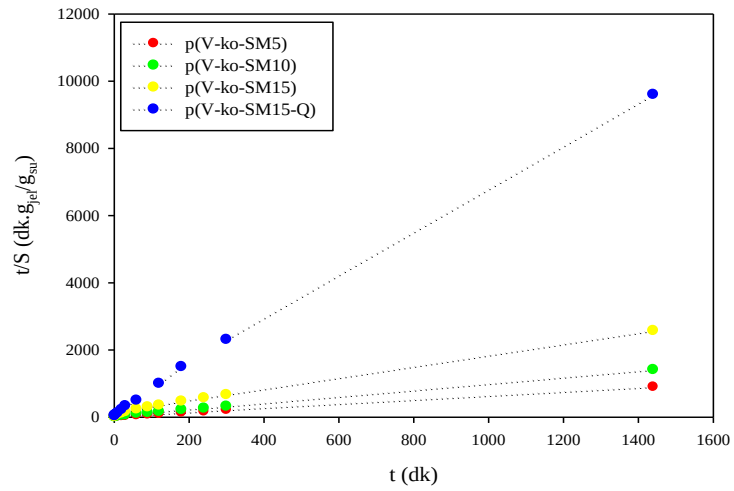
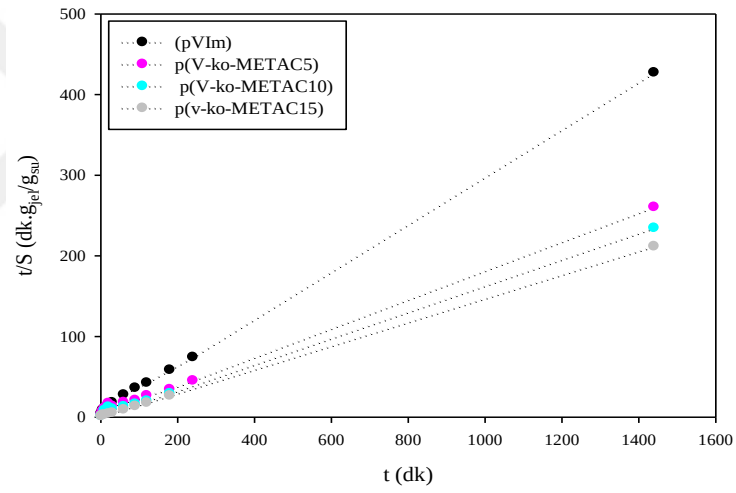
3.3. Suda Şişme

Bir hidrojinin şişme kapasitesi ve profili; kendisini oluşturan monomerlerin türü/miktarı ve çapraz bağ yoğunluğu gibi yapısal faktörlerin yanı sıra ortam sıcaklığı, pH, iyonik şiddet, manyetik/elektrik alan vb. çevresel faktörlere de bağlı olarak değişebilmektedir. Bu çalışmada sentezlenen kopolimer jellerin şişme davranışları da hem jel yapısına hem de bazı çevresel değişkenlere bağlı olarak incelenmiştir. Jeller VIm esaslı kopolimer yapıdadır ve VIm için komonomer olarak hekzadesil zincirine sahip hidrofobik monomer SM ile kuaterner amonyum fonksiyonelliğine sahip hidrofilik monomer METAC kullanılmıştır. Sentezler, komonomer oranları molce %5, 10 ve 15 olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca %15 oranında SM içeren kopolimer jel post modifikasyona tabi tutulmuş, yapı imidazol azotları üzerinden BHD ile kısmi kuaternize edilmiştir. Bu şekilde yapının daha da hidrofobik hale getirilmesi amaçlanmıştır. Şişme süreçlerine etkisini incelemek amacıyla değiştirilen çevresel faktörler ise pH, sıcaklık ve çözücü türü olmuştur.

İlk olarak tüm jeller için suda (pH 6,2 ve 25°C'de) şişme deneyleri yürütülmüştür. Şişme eğrileri ve yalancı ikinci dereceden kinetik grafikleri sırasıyla Görsel 3.5 ve 3.6'da sunulmuştur.



Görsel 3.5. Şişme oranının zamana bağlı değişimi (pH 6,2 ve 25°C)



Görsel 3.6. Yalancı ikinci derece kinetik grafikleri (pH 6,2 ve 25°C)

pH duyarlı hidrojeller genellikle anyonik veya katyonik özellik gösterirler. Anyonik hidrojeller yapılarında karboksilik ve sülfonik asit vb. grupları bulundurur ve bu gruplar ortam pH'ı kendi pK_a değerlerinden yüksek olduğunda iyonlaşmaya başlar. Ortam pH'ı arttıkça iyonlaşma oranı da artacağından jel daha çok şişer. Katyonik hidrojeller ise yapılarında amin vb. grupları bulundururlar ve bu yapılar da benzer şişme davranışını, ortam pH'ı amin gruplarının pK_b değerinin altına indiğinde gösterirler (Thakur, Thakur ve Arotiba, 2018). p(VIm) hidrojelinde de bu gruptadır ve ortam pH'ına bağlı olarak yapısında kuaterner amonyum grupları bulundurabilir. pK_a değerinin (imidazol için yaklaşık 4,9) altındaki pH'larda imidazol azotlarının teorik olarak en az yarısı protonlanır (Cabot vd., 1998). p(VIm)'ın şişme deneylerinin yapıldığı pH'larda, polimer zincirlerindeki imidazol azotlarının protonlanma yüzdesini teorik olarak Henderson-Hasselbalch denkleminde faydalanarak hesaplamak mümkündür. Henderson-Hasselbalch denklemi; pH ve pK_b 'yi sırasıyla ayrılmış baz $[B^+]$ ve ayrışmamış bazın $[HB]$ denge derişimleri ile ilişkilendirir (Eşitlik 3.1) (Reijenga vd., 2013).

$$pOH = pK_b + \log \frac{[B^+]}{[HB]} \quad (3.1)$$

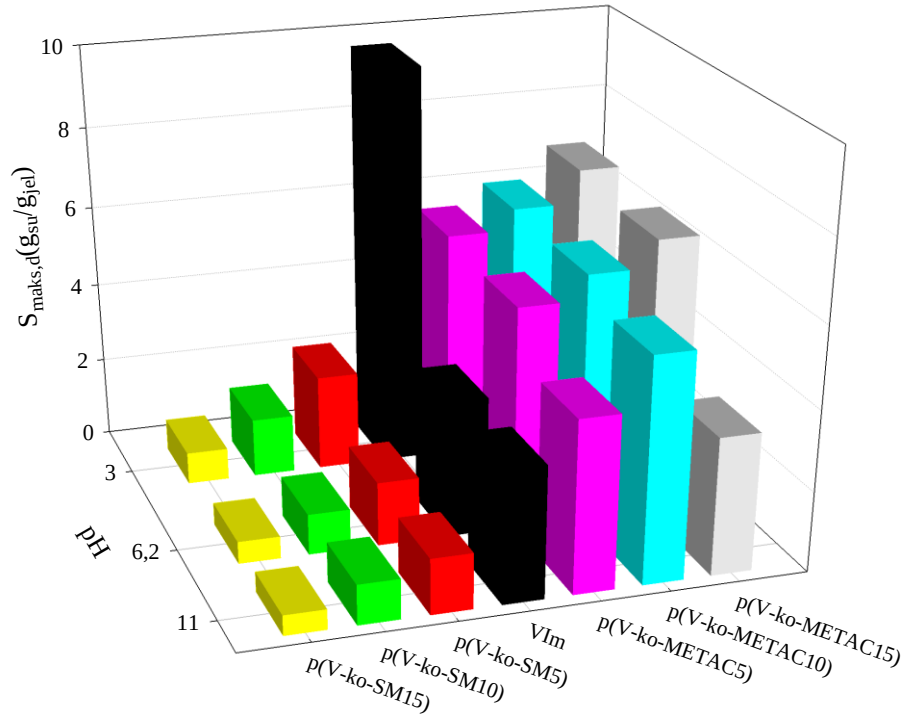
$$\alpha = [B^+]/([HB] + [B^+]) \quad (3.2)$$

Eşitlik 3.1 ve 3.2 birlikte değerlendirildiğinde Eşitlik 3.3 ile bulunan α değeri 100 ile çarpılarak protonlanma yüzdesi bulunur.

$$\log (\alpha/(1 - \alpha)) = pOH - pK_b \quad (3.3)$$

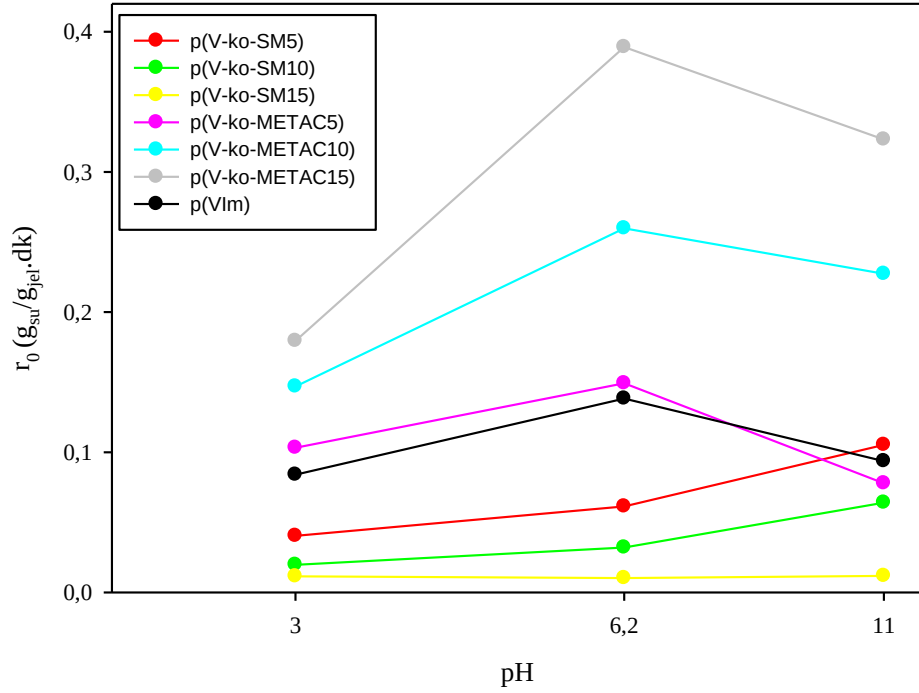
İlgili hesaplamalar yapıldığında pH 3 ve 6,2 için protonlanma yüzdeleri sırasıyla % 98,8 ve 4,77 iken pH 11 için bu değer milyonda birden azdır. Bundan dolayı pH 3'te en yüksek $S_{maks,d}$ değeri, p(VIm) homopolimer hidrojelinde görülmektedir (Görsel 3.7). SM içerikli jellerde SM oranının artmasıyla hidrofobik karakter baskın hale gelmiş p(VIm) için 9,9 g_{su}/g_{jel} olan $S_{maks,d}$ değeri p(V-ko-SM5), p(V-ko-SM10) ve p(V-ko-SM15) jelleri için sırasıyla 2,39; 1,47 ve 0,8 g_{su}/g_{jel} 'e düşmüştür. METAC içerikli jellerde ise $S_{maks,d}$ değerleri METAC oranı ile doğru orantılı olarak değişmiş, p(VIm)'a kıyasla küçük olmakla birlikte (p(V-ko-METAC5), p(V-ko-METAC10) ve p(V-ko-METAC15) için sırasıyla 5,69; 6,21 ve 7,03 g_{su}/g_{jel} olmuştur. Bu çalışma kapsamında incelenen tüm jeller için ortam pH'ının artmasıyla $S_{maks,d}$ değerleri de azalmıştır (Görsel 3.7 ve Tablo 3.1). Bu da jellerde pH'a bağlı şişmeyi kontrol eden monomerin VIm olduğunu göstermektedir.

Komonomer varlığı p(VIm)'ın pH duyarlılığını önemli miktarda azaltmış, pH 6,2'de p(VIm) için $S_{maks,d}$ değeri pH 3'e kıyasla %66 azalırken, SM ve METAC serisi jellerde bu değişim sırasıyla en fazla %33,1 ve %3,3 olmuştur. METAC varlığında pH değişimine duyarlılığının bu denli azalmasının nedeninin, METAC yapısındaki kalıcı pozitif yüklerin varlığı olduğu düşünülmektedir.



Görsel 3.7. 25°C'de $S_{maks,d}$ değerlerinin jel türüne, bileşimine ve ortam pH'ına bağlı olarak değişimi

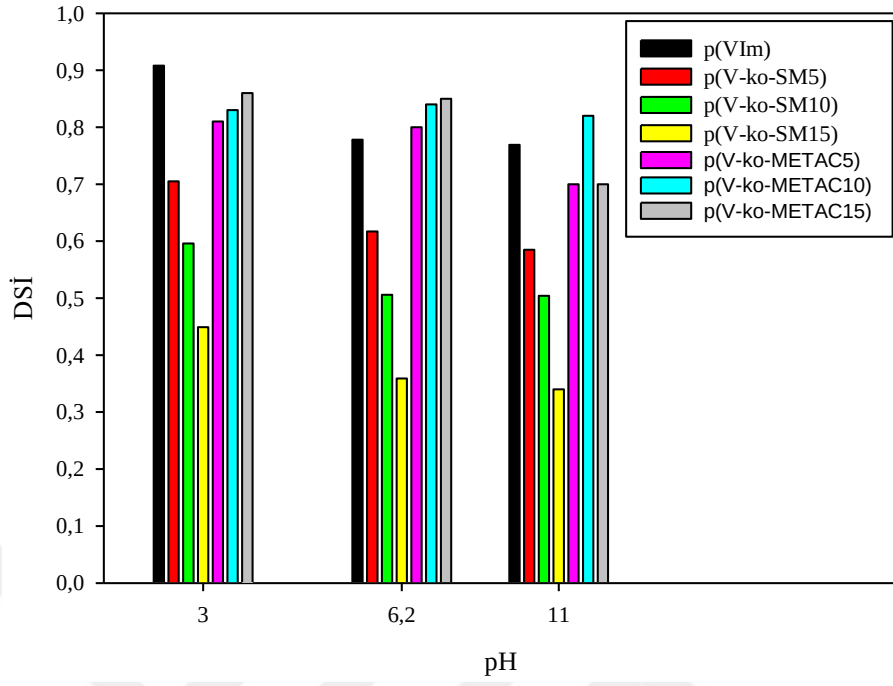
pH değişiminin başlangıç şişme hızına (r_0) etkisi Görsel 3.8'de sunulmuştur.



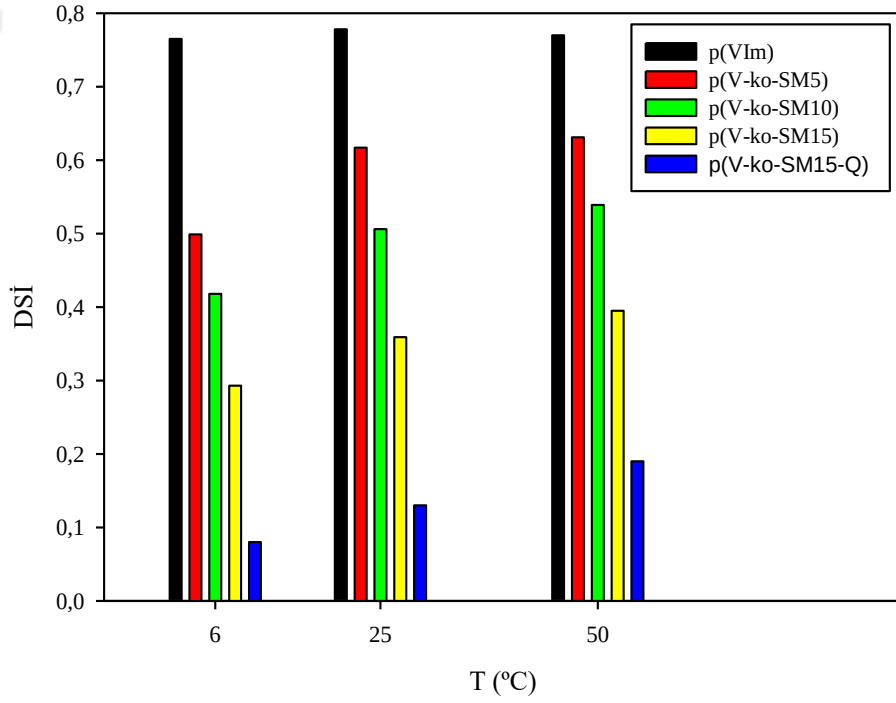
Görsel 3.8. 25°C’de başlangıç şişme hızının jel türüne, bileşimine ve ortam pH’ına bağlılığı

SM serisi jellerde pH artışı genel olarak r_0 değerinde artışa neden olmakta, bununla birlikte her bir pH değerinde kopolimer yapısındaki SM miktarı arttıkça r_0 değeri azalmaktadır. p(VIm) ve METAC içerikli hidrojellerin en yüksek r_0 değerlerine pH 6,2’de sahip oldukları görülmektedir. Ayrıca METAC oranı arttıkça her bir pH için r_0 değeri de artmıştır. Bu noktada da komonomer niteliğinin ve niceliğinin belirleyici olduğu söylenebilir.

Dengede su içeriği (DSI), hidrojellerde biyoyumluluk için önemli bir parametredir. Biyoyumluluk; bir malzemenin canlı dokuyla biyolojik, fiziksel ve kimyasal uyumu, vücut sistemine uygun cevap verebilmesi, etrafındaki dokulara zarar vermemesi ve herhangi bir vücut fonksiyonunu engellememesi olarak tanımlanmaktadır. Hidrojeller için DSI değerinin 0,6’dan büyük olması canlı dokulardaki su içeriği ile benzeştiğinden biyoyumluluk anlamında olumlu bir durumdur (Üzüm ve Karadağ, 2010). Tüm jel yapıları için DSI ’nin pH’a bağlılığı ve SM serisi için sıcaklığa bağlılık sırasıyla Görsel 3.9 ve 3.10’da sunulmuş, Tablo 3.1 ve 3.2’de ise tüm değerler özetlenmiştir.



Görsel 3.9. 25°C'de DSİ'nin jel türüne, bileşimine ve ortam pH'ına bağlılığı



Görsel 3.10. pH 6,2'de p(VIm) ve SM serisi jeller için DSİ'nin jel bileşimine ve ortam sıcaklığına bağlılığı

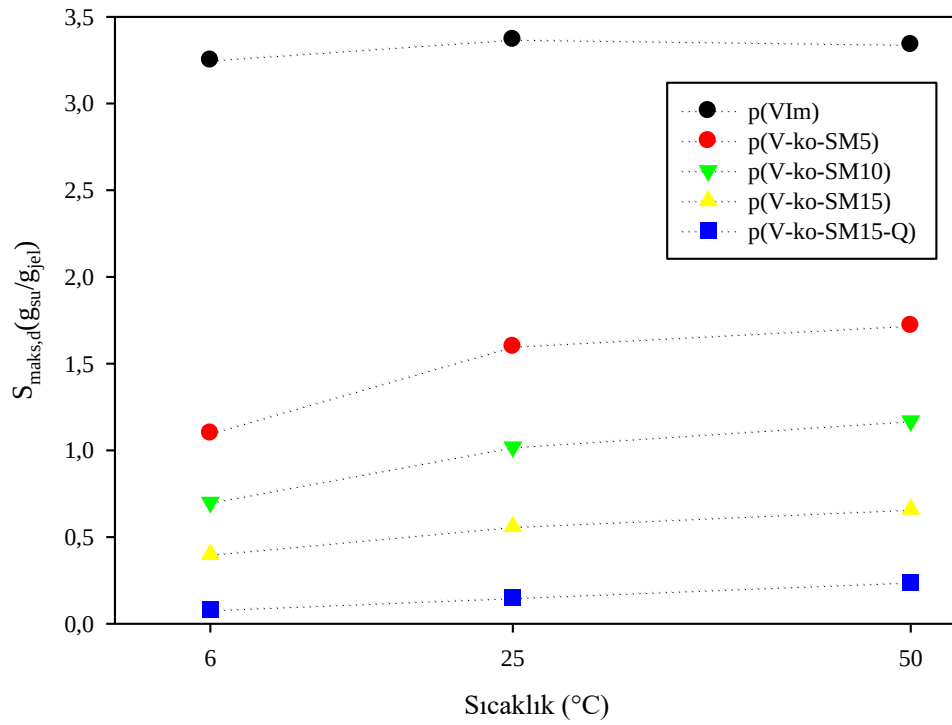
Tüm jeller için en yüksek DSI değeri pH 3'te görülmekle beraber p(VIm) ve METAC serisi hidrojelde DSI değerleri tüm pH değerlerinde 0,6'nın üzerindedir. DSI değerlerindeki değişim jellerin şişme oranı ve başlangıç şişme hızı davranışlarıyla benzerlik gösterir. pH artışıyla birlikte DSI değerleri genellikle azalmış, aynı pH değerinde ise SM varlığı DSI 'yi azaltırken METAC varlığı genel olarak DSI değerini artırmıştır. SM serisi jellerde ortam sıcaklığının artmasıyla DSI değeri de artarken p(VIm)'ın DSI değerinde neredeyse değişiklik gözlenmemiştir. Aynı ortam sıcaklığında ise SM oranı arttıkça DSI değerleri azalmıştır. Ayrıca beklenildiği gibi baskın hidrofobik karakterinden dolayı p(V-ko-SM15-Q) jeli, incelenen tüm sıcaklıklarda en düşük DSI değerlerine sahip yapı olmuştur.

Tablo 3.1. 25°C'de jeller için kinetik parametrelerin ortam pH'ı ve jel bileşimine bağlı olarak değişimi

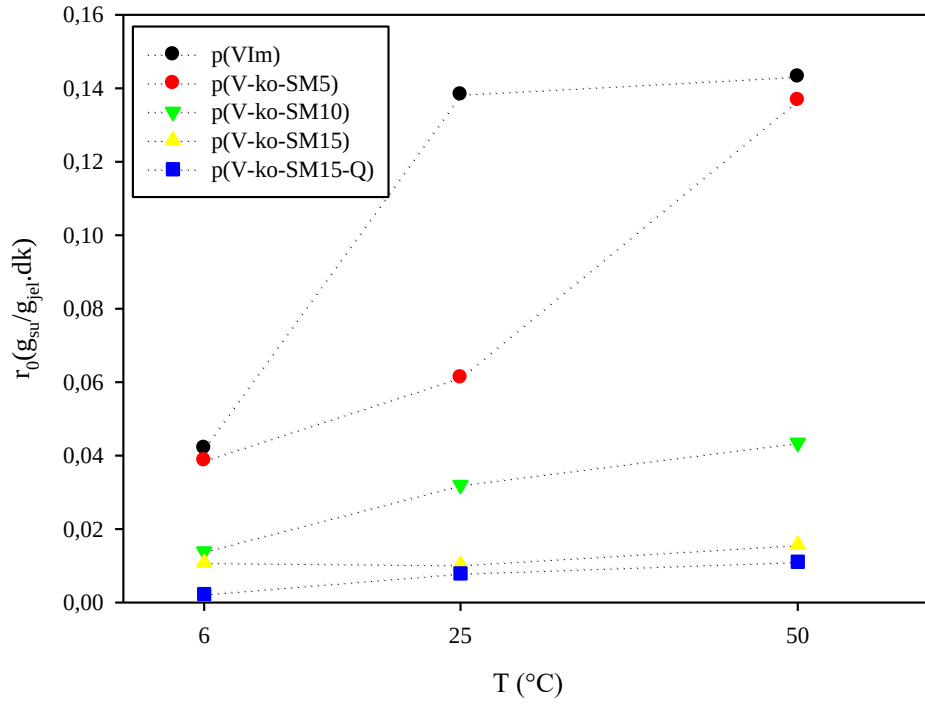
pH	Polimer	R ²	r ₀	k _s	S _{maks,t} (gçöz/gjel)	S _{maks,d} (gçöz/gjel)	%S _{maks,d} değişim*	DSI
3	p(VIm)	0,9907	0,0840	0,72×10 ⁻³	10,8	9,9	-	0,91
	p(V-ko-SM5)	0,9967	0,0404	6,78×10 ⁻³	2,44	2,39	-	0,71
	p(V-ko-SM10)	0,9942	0,0197	8,31×10 ⁻³	1,54	1,47	-	0,60
	p(V-ko-SM15)	0,9939	0,0115	16,7×10 ⁻³	0,83	0,8	-	0,45
	p(V-ko-METAC5)	0,9994	0,1032	2,99×10 ⁻³	5,88	5,69	-	0,81
	p(V-ko-METAC10)	0,9986	0,1469	3,71×10 ⁻³	6,29	6,21	-	0,83
	p(V-ko-METAC15)	0,9976	0,1795	3,39×10 ⁻³	7,28	7,03	-	0,86
6,2	p(VIm)	0,9996	0,1383	11,8×10 ⁻³	3,43	3,37	-66,0	0,78
	p(V-ko-SM5)	0,9991	0,0613	23,4×10 ⁻³	1,62	1,6	-33,1	0,62
	p(V-ko-SM10)	0,9983	0,0320	29,6×10 ⁻³	1,04	1,02	-30,6	0,51
	p(V-ko-SM15)	0,9939	0,0102	31,5×10 ⁻³	0,57	0,56	-30	0,36
	p(V-ko-METAC5)	0,9981	0,1492	4,59×10 ⁻³	5,7	5,53	-2,8	0,80
	p(V-ko-METAC10)	0,9983	0,2598	6,63×10 ⁻³	6,26	6,14	-1,1	0,84
	p(V-ko-METAC15)	0,9999	0,3891	23,3×10 ⁻³	6,84	6,8	-3,3	0,85
11	p(VIm)	0,9992	0,0937	8,2×10 ⁻³	3,38	3,3	-66,7	0,77
	p(V-ko-SM5)	0,9998	0,1053	52,2×10 ⁻³	1,42	1,4	-41,4	0,59
	p(V-ko-SM10)	0,9998	0,0640	61,6×10 ⁻³	1,02	1,01	-31,3	0,50
	p(V-ko-SM15)	0,9965	0,0118	43,5×10 ⁻³	0,52	0,51	-49	0,34
	p(V-ko-METAC5)	0,9981	0,0779	3,83×10 ⁻³	4,51	4,3	-24,4	0,70
	p(V-ko-METAC10)	0,9994	0,2274	6,51×10 ⁻³	5,9	5,8	-6,60	0,82
	p(V-ko-METAC15)	0,9965	0,3231	26,4×10 ⁻³	3,5	3,43	-51,2	0,70

*%S_{maks,d} değişimleri hesaplanırken pH 3'deki S_{maks,d} değerleri referans alınmıştır.

Sıcaklığa duyarlı jellerin şişme davranışları ortam sıcaklığına bağlı olarak ciddi oranda değişir. Yapısında metil, etil, propil gibi hidrofobik gruplar içeren bu tür bir jelin şişme davranışında hidrofobik etkileşimlerin etkisi vardır. Hidrofobik etkileşimler önemli miktarda entalpi ve entropi değişimine neden olurken sıcaklık bu etkileşimlerin büyüklüğü üzerinde etkindir. Sıcaklık artışıyla hidrofobik grupların etrafındaki su molekülleri daha düzensiz hale gelir ve bu durum hidrofobik grupların birbirini daha fazla çekmesine sebep olur. Böylelikle hidrofobik grupların etki alanı azalır ve su molekülleri matrise daha kolay difüze olur. Sıcaklık azaldığında ise hidrofobik gruplar arasındaki etkileşim azalır ve jelin hidrofobik karakteri daha belirgin hale gelir (Qiu ve Park, 2001). Çalışmada hidrofobik özellik gösterebilen yapılar için sıcaklık etkisi test edilmiştir. p(VIm) homopolimeri ve SM içerikli kopolimerler için şişme oranının ve başlangıç şişme hızının sıcaklığa bağlı değişimi sırasıyla Görsel 3.11 ve 3.12’de sunulmuş, ilgili kinetik parametreler Tablo 3.2’de paylaşılmıştır.



Görsel 3.11. pH 6,2’de p(VIm) ve SM serisi jeller için şişme oranının sıcaklığa bağlı değişimi



Görsel 3.12. pH 6,2'de p(VIm) ve SM serisi jeller için başlangıç şişme hızının sıcaklığa bağlılığı

Tablo 3.2. pH 6,2'de p(VIm) ve SM serisi jeller için kinetik parametrelerin ortam sıcaklığı ve jel bileşimine bağlı olarak değişimi

Sıcaklık (°C)	Polimer	R ²	r ₀	k _s	S _{maks,t} (g _{çöz} /g _{jel})	S _{maks,d} (g _{çöz} /g _{jel})	S _{maks,d} 'deki değişim*	DSİ
6	p(VIm)	0,9913	0,0421	0,0037	3,37	3,25	-	0,77
	p(V-ko-SM5)	0,9990	0,0387	0,0309	1,12	1,1	-	0,50
	p(V-ko-SM10)	0,9945	0,0139	0,0283	0,71	0,7	-	0,42
	p(V-ko-SM15)	0,9970	0,0105	0,0659	0,4	0,4	-	0,30
	p(V-ko-SM15-Q)	0,9933	0,0023	0,3691	0,08	0,08	-	0,08
25	p(VIm)	0,9996	0,1383	0,0118	3,43	3,37	+%3,7	0,78
	p(V-ko-SM5)	0,9991	0,0613	0,0234	1,62	1,6	+%45,5	0,62
	p(V-ko-SM10)	0,9983	0,0320	0,0296	1,04	1,02	+%45,7	0,51
	p(V-ko-SM15)	0,9939	0,0102	0,0315	0,57	0,56	+%40	0,36
	p(V-ko-SM15-Q)	0,9986	0,0079	0,3495	0,15	0,15	+%87,5	0,13
50	p(VIm)	0,9995	0,1432	0,0125	3,39	3,34	+%2,8	0,77
	p(V-ko-SM5)	0,9963	0,1368	0,0698	1,4	1,38	+%25,5	0,63
	p(V-ko-SM10)	0,9993	0,0435	0,0307	1,19	1,17	+%67,1	0,54
	p(V-ko-SM15)	0,9946	0,0157	0,0360	0,66	0,66	+%65	0,40
	p(V-ko-SM15-Q)	0,9988	0,0111	0,1925	0,24	0,24	+%200	0,19

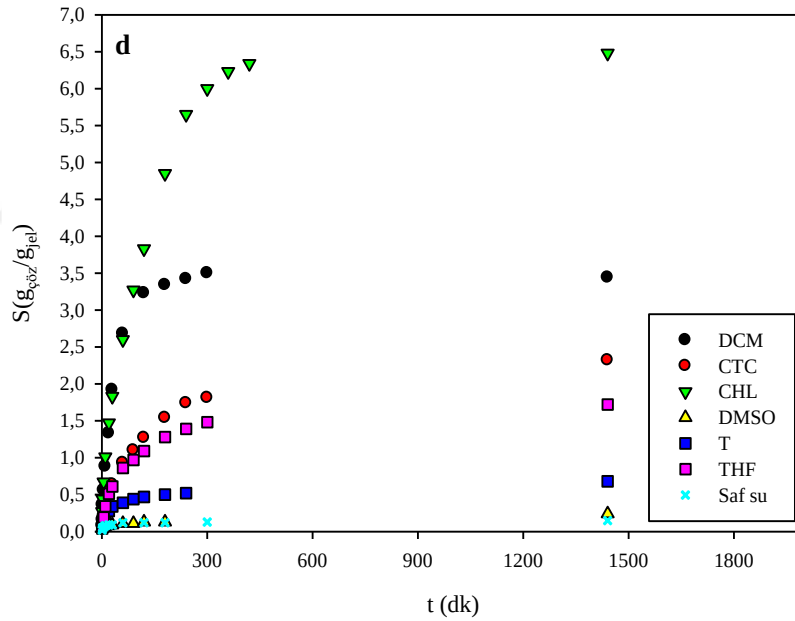
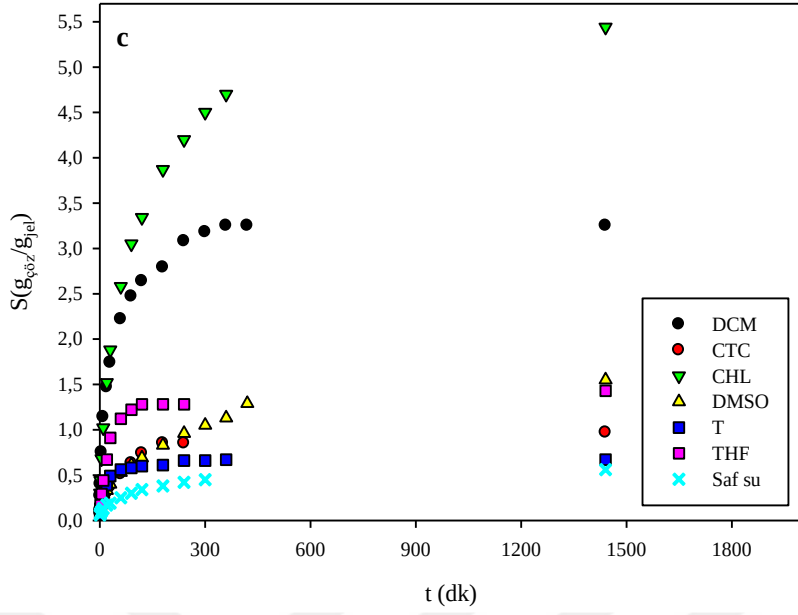
*%S_{maks,d} değişimleri hesaplanırken 6°C'deki S_{maks,d} değerleri referans alınmıştır.

Görsel 3.11 incelendiğinde p(VIm) hidrojelinin $S_{maks,d}$ değerinin sıcaklık değişiminden çok az etkilendiği ancak kopolimer jellerde $S_{maks,d}$ değerlerinin sıcaklıkla birlikte arttığı görülmektedir. Tablo 3.2’de SM oranına ve sıcaklığa bağlı olarak $S_{maks,d}$ değerlerinin yüzde değişimleri de sunulmuştur. Bu değerler hesaplanırken jellerin 6°C’deki $S_{maks,d}$ değerleri esas alınmıştır. p(VIm) hidrojelinin $S_{maks,d}$ değeri 25°C’de %3,7; 50°C’de %2,8 oranında artarken SM serisi jellerde artış daha belirgindir. Özellikle p(V-ko-SM15-Q) için bu değişim 25 ve 50°C’de sırasıyla %87,5 ve %200 ile dikkat çekicidir. Bu durum 18 karbonlu stearyl zincirlerinin post kuaternizasyon ile yapıya dahil edilmesinden kaynaklanmaktadır. Daha da baskın hale gelmiş hidrofobik karakteri ile p(V-ko-SM15-Q), sıcaklık değişiminden en fazla etkilenen yapı olmuştur. Bu sonuçlar hidrofobik monomer içeriğinin sıcaklık duyarlılığını artırdığını doğrulamaktadır. Diğer yandan artan sıcaklıkla jellerin başlangıç şişme hızlarının arttığı, aynı sıcaklıkta ise hidrofobik karakter artışının bu değerleri düşürdüğü gözlenmiştir (Görsel 3.12).

3.4. Organik Çözücülerde Şişme

Çapraz bağlı polimerlerin çözücüye ilgileri yapılarındaki fonksiyonel gruplara bağlı olarak değişmektedir. Jel ile çözücü yapısal olarak birbirine ne kadar benzerse jelin çözücüye ilgisi o kadar fazla olur. Genel olarak hidrofobik grupların varlığı jelin apolar çözücülere olan ilgisini artırmaktadır. Yapılarındaki hidrofobik ve hidrofilik birimler sayesinde hem suda hem de organik çözücülerde çözünmeden şişebilen çapraz bağlı polimerler amfifilik jeller olarak tanımlanmaktadır (Kizil ve Sonmez, 2019).

Çalışmada hem polar hem de apolar organik çözücüler kullanılarak SM serisi jeller için şişme davranışları incelenmiştir. Şişme oranlarının zamana bağlı değişimi Görsel 3.13’te sunulmuştur.

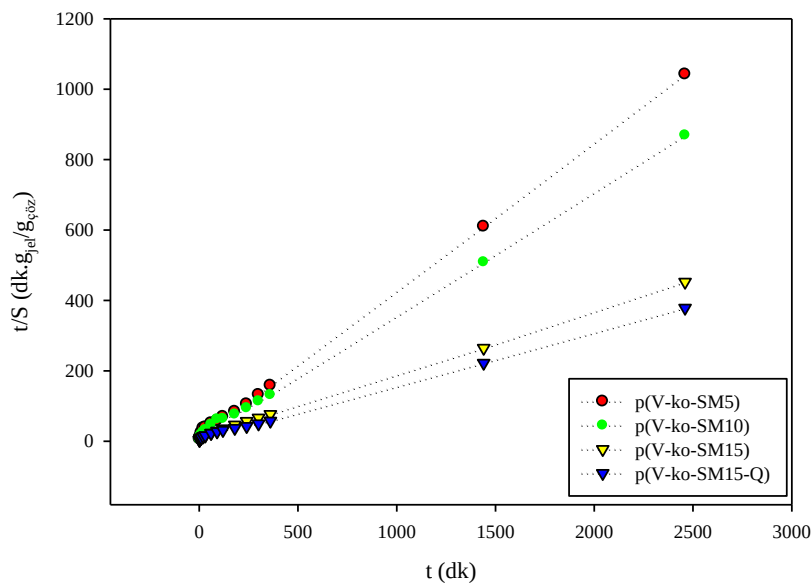


Görsel 3.13. (Devam) 25°C’de farklı çözücülerde SM serisi jeller için şişme oranının zamana bağlı değişimi: a. p(V-ko-SM5), b. p(V-ko-SM10), c. p(V-ko-SM15) ve d. p(V-ko-SM15-Q)

Beklendiği gibi SM varlığı polimerlerin suya olan ilgisini azaltmakta, bununla birlikte diğer çözücülere karşı ilgi SM miktarındaki artışla birlikte genellikle artmaktadır. Bu durum kısmi kuaternize p(V-ko-SM15-Q)’da daha da belirgin hale gelmektedir. SM içerikli tüm jel yapıları için en iyi şişirici çözücü CHL olmuştur. p(V-ko-SM5) için $S_{maks,d}$ 2,36 g_{CHL}/g_{jel} iken p(V-ko-SM10) ve p(V-ko-SM15) için bu değer sırasıyla 2,83 ve 5,44

$g_{\text{CHL}}/g_{\text{jel}}$ olmuştur (Tablo 3.4). Kısmi kuaternize yapı için $S_{\text{maks,d}}$ değeri daha da artarak 6,50 $g_{\text{CHL}}/g_{\text{jel}}$ 'e yükselmiş, p(V-ko-SM5) jeline kıyasla %175 ve p(V-ko-SM15)'e kıyasla %19'luk bir artış ortaya çıkmıştır. Diğer yandan DMSO için diğer çözücülerden farklı bir durum gözlenmiş, tüm kopolimerler p(VIm)'a kıyasla daha az şişmiş ve ayrıca kısmi kuaternizasyon DMSO'ya ilgiyi daha da azaltmıştır. Hidrofilik p(VIm)'ın polar çözücülerde (P değeri 10,2 ve 7,2 olan su ve DMSO) iyi şişme davranışı göstermesi beklenen bir durumdur. Amfifilik jellerin hem polar hem de apolar çözücülerde şişebildikleri düşünüldüğünde ve sunulan bu veriler değerlendirildiğinde düşük oranda SM'nin jellere amfifilik karakter kattığı söylenebilir. p(V-ko-SM5) jeli 2,36 $g_{\text{CHL}}/g_{\text{jel}}$ ve 1,6 $g_{\text{su}}/g_{\text{jel}}$ değerleri ile bu kapsamda değerlendirilebilir. Bununla birlikte SM oranındaki artış ve post kuaternizasyon ile birlikte jellerin amfifilik özelliğini kaybettiği ve neredeyse tamamen hidrofobik olarak davrandığı görülmektedir.

Kopolimerlerin CHL'deki (en iyi şişme oranına sahip oldukları çözücü) şişme süreçlerine ilişkin yalancı ikinci dereceden kinetik grafikleri Görsel 3.14'te, H hariç diğer tüm çözücülerdeki kinetik parametreler ile dengede çözücü içeriği ($D\hat{C}I$) değerleri ise Tablo 3.3'te sunulmuştur. H'de şişme ihmal edilebilir düzeyde olduğundan ilgili tabloda yalnızca 24 saat sonraki $S_{\text{maks,d}}$ ve $D\hat{C}I$ değerleri yer almıştır. Ayrıca genel olarak “organik sevmeyen” karakteri nedeniyle p(VIm) için de organik çözücülerde 24 saatlik süre dikkate alınmıştır.



Görsel 3.14. SM serisi jeller için CHL'de şişme süreçlerine ilişkin yalancı ikinci dereceden kinetik grafikleri

Tablo 3.3. *p(VIm) ve SM serisi jellerin organik çözücülerdeki şişme süreçleri için şişme parametreleri*

Çözücü	Polimer	R ²	r ₀	k _s	S _{maks,t} (g _{çöz} /g _{jel})	S _{maks,d} (g _{çöz} /g _{jel})	DÇİ
T	p(VIm)	-	-	-	-	0,07	0,06
	p(V-ko-SM5)	0,9963	0,0047	0,2070	0,15	0,15	0,14
	p(V-ko-SM10)	0,9998	0,0379	1,0500	0,19	0,19	0,16
	p(V-ko-SM15)	0,9999	1,0565	0,1220	0,68	0,67	0,40
	p(V-ko-SM15-Q)	0,9962	0,0348	0,1192	0,54	0,68	0,40
CHL	p(VIm)	-	-	-	-	0,04	0,03
	p(V-ko-SM5)	0,9992	0,0637	0,0111	2,40	2,36	0,70
	p(V-ko-SM10)	0,9990	0,0629	0,0075	2,89	2,83	0,74
	p(V-ko-SM15)	0,9991	0,0984	0,0032	5,57	5,44	0,85
	p(V-ko-SM15-Q)	0,9987	0,1155	0,0026	6,70	6,50	0,87
CTC	p(VIm)	-	-	-	-	0,07	0,07
	p(V-ko-SM-5)	0,9979	0,0087	0,1199	0,27	0,27	0,20
	p(V-ko-SM10)	0,9965	0,0058	0,0535	0,33	0,33	0,25
	p(V-ko-SM15)	0,9996	0,0261	0,0271	0,98	0,98	0,49
	p(V-ko-SM15-Q)	0,9940	0,0311	0,0053	2,42	2,32	0,71
DMSO	p(VIm)	-	-	-	-	2,31	0,7
	p(V-ko-SM5)	0,9966	0,0147	0,0319	0,68	0,66	0,40
	p(V-ko-SM10)	0,9969	0,0240	0,0245	0,99	0,97	0,50
	p(V-ko-SM15)	0,9996	0,0159	0,0061	1,62	1,55	0,60
	p(V-ko-SM15-Q)	0,9861	0,0042	0,0678	0,25	0,24	0,20
DCM	p(VIm)	-	-	-	-	0,04	0,03
	p(V-ko-SM5)	0,9995	0,0704	0,0465	1,23	1,21	0,55
	p(V-ko-SM10)	0,9991	0,0457	0,0153	1,73	1,69	0,63
	p(V-ko-SM15)	0,9994	0,1607	0,1607	3,31	3,25	0,76
	p(V-ko-SM15-Q)	0,9935	0,4628	0,0382	3,48	3,47	0,77
THF	p(VIm)	-	-	-	-	0,01	0,01
	p(V-ko-SM5)	1,0000	0,0382	2,6546	0,12	0,12	0,12
	p(V-ko-SM10)	0,9871	0,0054	0,0376	0,38	0,37	0,27
	p(V-ko-SM15)	0,9998	0,0752	0,0358	1,45	1,43	0,59
	p(V-ko-SM15-Q)	0,9986	0,0320	0,0102	1,77	1,72	0,64
H	p(VIm)	-	-	-	-	0,00	0,00
	p(V-ko-SM5)	-	-	-	-	0,06	0,06
	p(V-ko-SM10)	-	-	-	-	0,06	0,06
	p(V-ko-SM15)	-	-	-	-	0,21	0,18
	p(V-ko-SM15-Q)	-	-	-	-	0,23	0,19
Su	p(VIm)	0,9996	0,1383	0,0118	3,43	3,37	0,78
	p(V-ko-SM5)	0,9991	0,0613	0,0234	1,62	1,60	0,62
	p(V-ko-SM10)	0,9983	0,0320	0,0296	1,04	1,02	0,51
	p(V-ko-SM15)	0,9939	0,0102	0,0315	0,57	0,56	0,36
	p(V-ko-SM15-Q)	0,9986	0,0079	0,3495	0,15	0,15	0,13

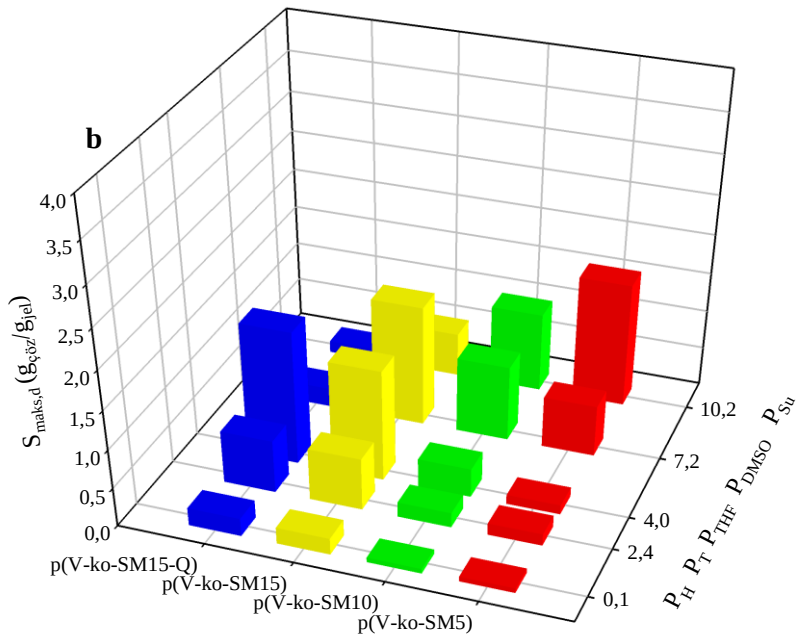
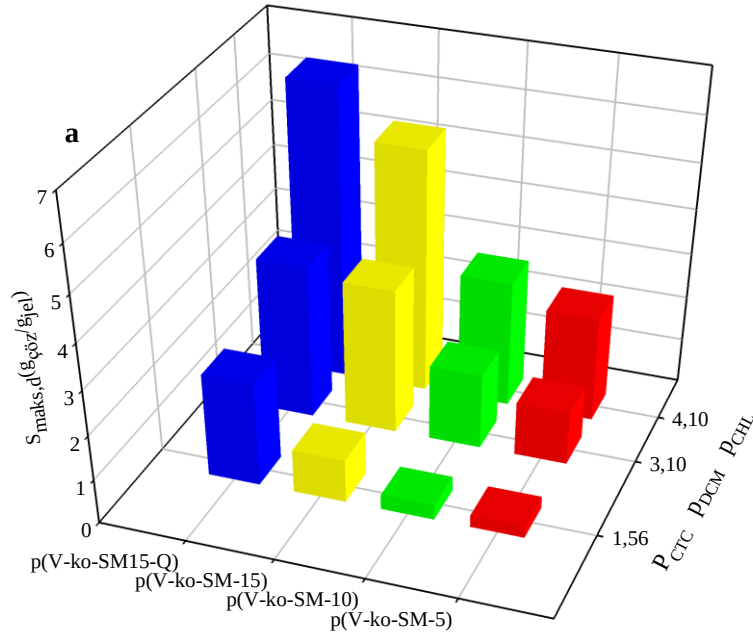
Çalışmada kullanılan çözücülere ilişkin bazı fizikokimyasal özellikler Tablo 3.4'te verilmiştir.

Tablo 3.4. Çözücülerin bazı fizikokimyasal özellikleri

Çözücü	Polarite indeksi (P)	Partisyon katsayısı (PK, log K_{ow})*
CHL	4,1	1,97
DCM	3,1	1,25
DMSO	7,2	-1,35
THF	4	0,46
CTC	1,56	2,83
T	2,4	2,73
H	0,1	3,9
H ₂ O	10,2	-1,38

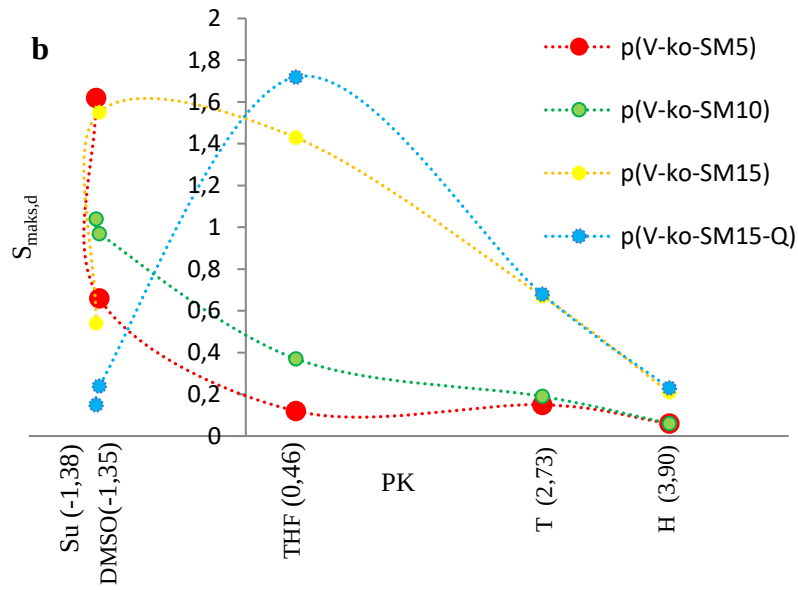
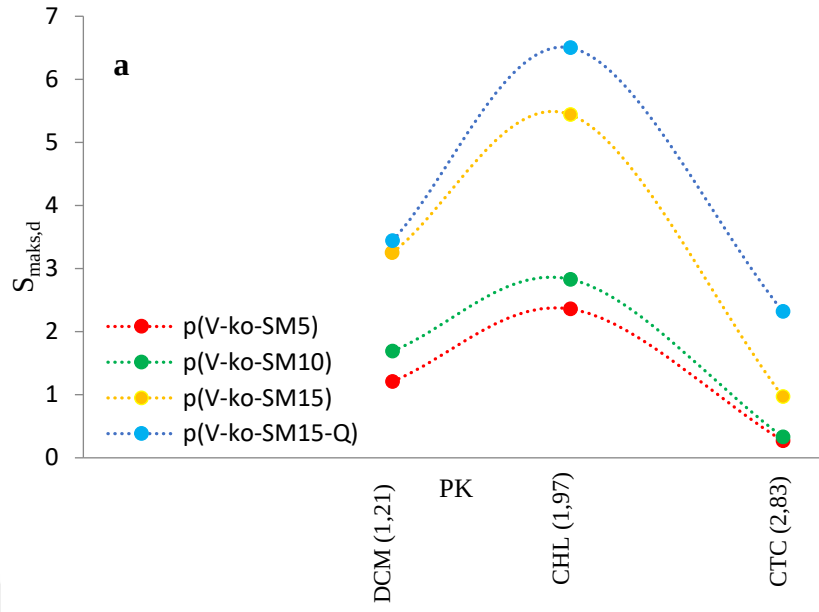
*Partisyon Katsayısı (PK, log K_{ow}): Çözünen maddenin oktanol ve su arasında nasıl bir dağılım gösterdiğinin ifadesidir.

Kopolimerlerin genel olarak yüksek polarite indeksine (P) sahip çözücülerde daha iyi şiştikleri, bununla birlikte bu durumun polimerin yapısına ve çözücünün diğer özelliklerine bağlı olarak değişebildiği görülmektedir. Örneğin; klor içeren CTC, CHL ve DCM çözücüler jelleri genel olarak daha iyi şişirmiş, bu çözücüler içinde P'nin artmasıyla birlikte şişirme kabiliyeti de artmıştır. P'si 1,56 olan CTC içerisinde p(V-ko-SM15-Q)'nun maksimum şişme oranı 2,33 g_{CTC}/g_{jel} iken P'si 4,10 olan CHL'de bu değer 6,5 g_{CHL}/g_{jel} 'e yükselmiştir (Tablo 3.3. ve Görsel 3.15-a). Diğer yandan jellerin hidrofobik karakterindeki artış da bu çözücülerdeki maksimum şişme oranlarını artıran bir etken olmuştur. CHL içerisinde p(V-ko-SM5), p(V-ko-SM10) ve p(V-ko-SM15) jelleri için maksimum şişme oranları sırasıyla 2,36 g_{CHL}/g_{jel} , 2,83 g_{CHL}/g_{jel} , 5,44 g_{CHL}/g_{jel} olmuştur (Tablo 3.3. ve Görsel 3.15-a). T, H ve THF çözücüler için de $S_{maks,d}-P$ değişimi benzer olmuş; çözücü P değeri ve polimerin hidrofobik karakteri arttıkça şişme de artmıştır. DMSO ve su ise diğer tüm çözücülerden farklı şişirme özellikleri ortaya koymuştur (Görsel 3.15-b).



Görsel 3.15. Jellerin $S_{maks,d}$ değerlerinin çözücülerin polarite indekslerine bağlılığı (a: klorlu çözücüler, b: klor içermeyen çözücüler)

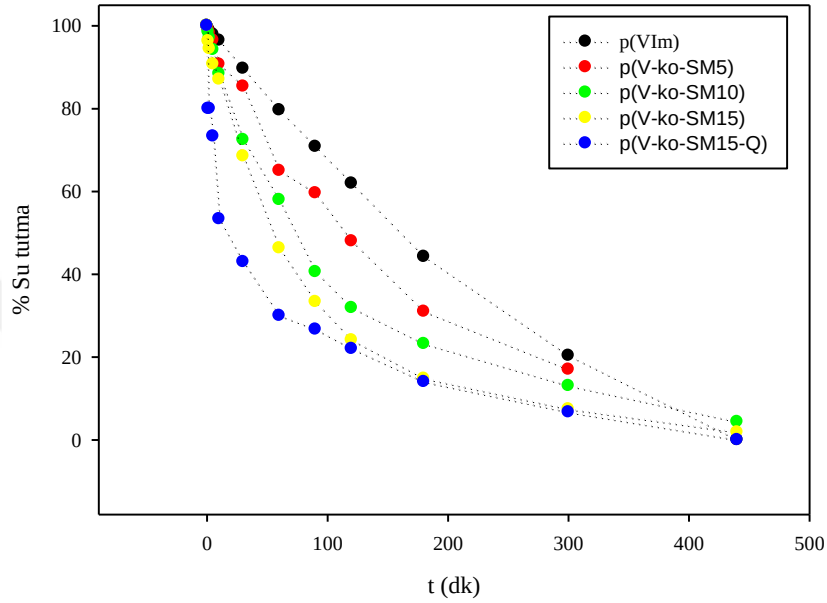
Oktanöl/su partisyön katsayısı (PK, $\log K_{ow}$) bir bileşimin polar ya da hidrofobik karakterinin belirlenmesinde kullanılan bir parametredir. Bu tip bir karakterizasyon hem çözücölere hem de çözünen maddelere uygulanabilir. PK değerinin pozitif olması hidrofobik karaktere (çözünenin su yerine oktanölü tercih etmesi) işaret eder ve bu değér arttıkça hidrofobikliğin arttığı söylenebilir. Diğer yandan düşük ve negatif PK değérleri olan moleküller sıklıkla polar olarak değérlendirilir (http-1, 2020). Görsel 3.15-a ve Görsel 3.16-a birlikte değérlendirildiğinde tüm jellerin klorlu çözücölerde şişme davranışlarının, daha çok çözücölerin P 'leri ile ilişkili olduğu sonucu çıkartılabilir. Görsel 3.16-b incelendiğinde amfifilik olarak nitelendirilebilecek p(V-ko-SM5) ve P(V-ko-SM10) için $S_{maks,d}$ değérlerinin artan PK değérleri ile azaldığı görölmektedir. Buna karşın p(V-ko-SM15) ve p(V-ko-SM15-Q) jellerinin DMSO, su ve THF (PK değérleri sırasıyla -1,35, -1,38 ve 0,46)'deki farklı davranışları (artan PK ile artan şişme), bu jellerin amfifilik karakterlerinin azaldığının buna karşın hidrofobik karakterlerinin baskın hale geldiğinin bir kanıtı olarak değérlendirilebilir. Ayrıca bu jellerin şişme davranışları üzerinde, çözücölerin polarite indeksinden ziyade partisyön katsayılarının etkili olduğu söylenebilir.



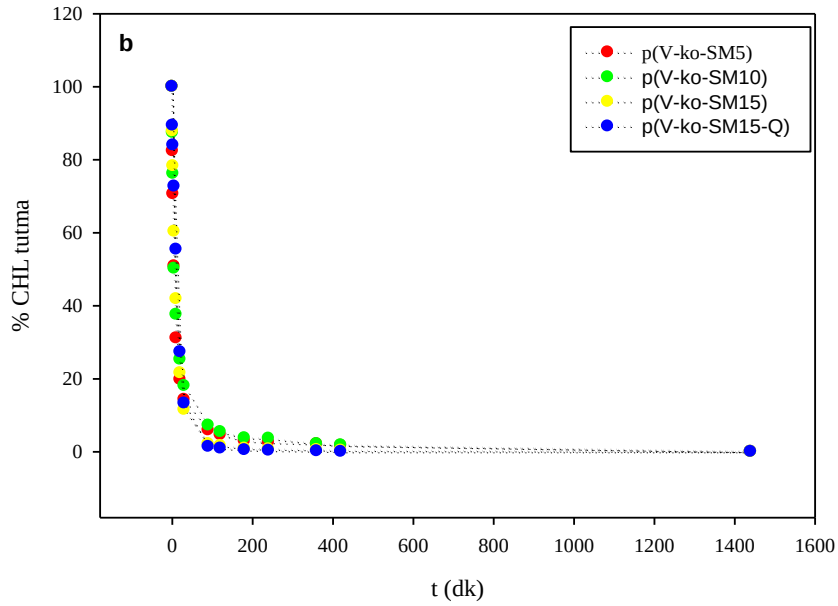
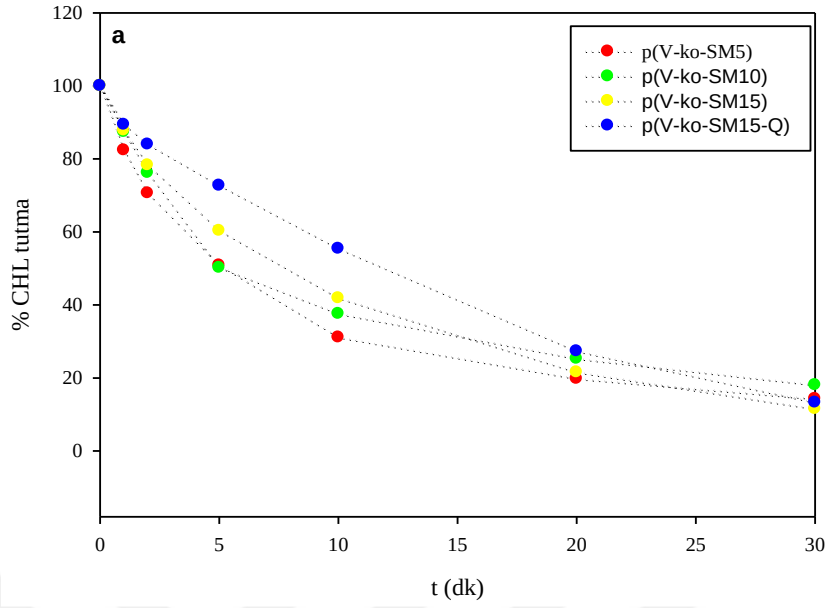
Görsel 3.16. Jellerin $S_{maks,d}$ değerlerinin çözücü PK değerlerine bağlılığı (a: klorlu çözücüler, b: klor içermeyen çözücüler)

3.5. Çözücü Geri Salma (Deswelling)

Jellerin absorpladıkları su ve CHL'yi geri salma davranışları 25°C'de incelenmiştir. Görsel 3.17 ve 3.18'de sırasıyla % su ve CHL tutma oranlarının zamana bağlı değişim grafikleri verilmiştir.



Görsel 3.17. 25°C'de jellerin su geri salma davranışlarının zamana bağlılığı (pH 6,2)



Görsel 3.18. SM serisi jellerin CHL geri salma davranışlarının zamana bağlılığı a) İlk 30 dakikalık süreçte b) 24 saatlik süreçte

SM serisi jellerin su geri salma davranışları incelendiğinde ilk 100 dakika içinde p(VIm), p(V-ko-SM5), p(V-ko-SM10), p(V-ko-SM15) ve p(V-ko-SM15-Q)'nun yapılarındaki suyun sırasıyla %32, 41, 60, 67 ve 75'ini geri saldıkları görülmüştür. Artan hidrofobik karakter su geri salma hızını genel olarak artırmış, bununla birlikte süre arttıkça su tutma oranları yaklaşık aynı olmuştur. Hidrofobik birimler arasındaki etkileşim, suyu geri bırakma davranışını teşvik etmiştir. Jellerin CHL geri salma davranışları

incelendiğinde ise ilk 10 dakika içinde p(V-ko-SM5), p(V-ko-SM10), p(V-ko-SM15) ve p(V-ko-SM15-Q)'nın çözücüyü sırasıyla %69, 61, 58 ve 44 oranında geri saldıgı, artan hidrofobik karakterin CHL geri salım hızını genel olarak yavaşlattığı görölmüştür. Su salma sürecine benzer şekilde süre arttıkça CHL kayıp oranları yaklaşık aynı olmuştur. Ayrıca CHL oldukça uçucu bir bileşik olduğundan (25°C'de suyun buhar basıncı 23,8 mmHg iken CHL için bu değer 200 mmHg) geri salımı suya göre oldukça hızlı olmuştur. İki farklı çözücü için gözlenen geri salma davranışları, çözücüye karşı ilginin artması durumunda geri salma sürecinin yavaşladığını ortaya koymuştur. Polimer, ilgi duyduğu çözücüyü bırakmak istememiştir. Roy ve De (2014); sentezledikleri organojellerle yaptıkları geri salma çalışmalarında DCM'nin ilk 20 dakikada %100'ünün salınmasında, DCM'nin uçuculuğunu ve organojelin yapısındaki porların büyüklüğünü neden olarak belirtmişlerdir. Dönmez vd., (2018) PEG esaslı amfifilik jellerle yaptıkları DCM geri salma çalışmalarında polimerdeki zincir uzunluğunun artmasıyla DCM geri salma hızının yavaşladığını belirtmişlerdir.

3.6. Sudan Organik Çözücü Ayrımı

p(V-ko-SM15-Q) ile sudan T ve CHL ayırımına yönelik yapılan çalışmalara ait fotoğraflar sırasıyla Görsel 3.19 ve 3.20'de sunulmuştur. 0,5 mL T ve CHL, suda çözünmeyen metil kırmızısı boyar maddesi ile renklendirilmiş, karışımlarda yoğunluk farklarından dolayı T üst faz, CHL ise alt faz olarak yer almıştır. 10 dk sonunda jelin her iki organik çözücüyü de neredeyse tamamen sudan ayırabildiği görölmüştür.



Görsel 3.19. *T ayırım süreci*



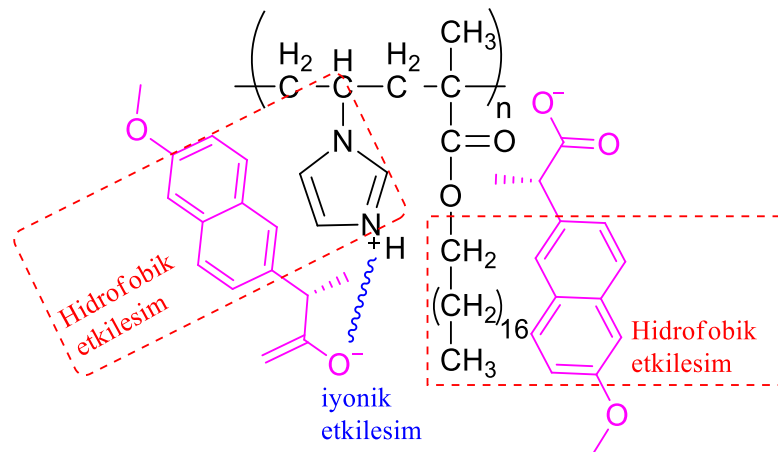
Görsel 3.20. *CHL ayırım süreci*

3.7. Kontrollü NS Salım Süreçleri: Jellere NS Yükleme Çalışmaları ve *In-vitro* Salım Deneyleri

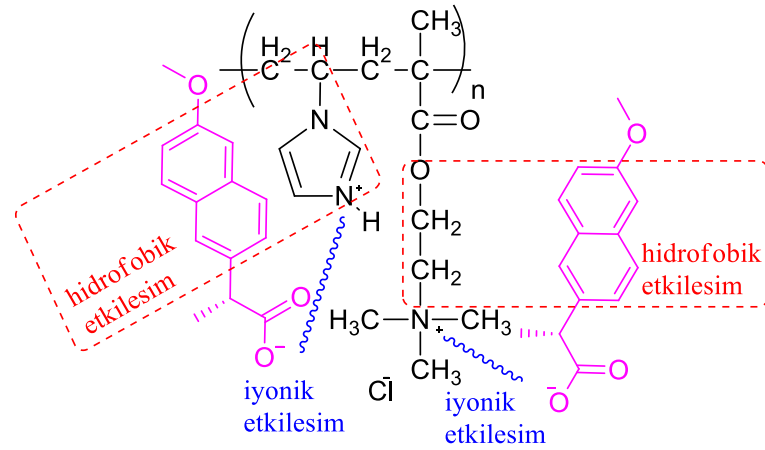
pH 6,2 ve 25°C koşullarında jellerin NS adsorpsiyon kapasiteleri Tablo 3.5'te sunulmuştur. Anyonik NS molekülleri (kendi pH'ındaki sulu çözeltisinde) ile METAC içerikli katyonik jeller arasındaki iyonik çekimin, adsorpsiyon kapasitesini oldukça etkilediği görülmektedir. Diğer yandan, NS moleküllerindeki aromatik birimlerin polimer yapılarındaki aromatik imidazol birimlerine ve/veya hidrofobik stearyl zincirlerine (SM içerikli jeller için) olan ilgisinin de ilaç-polimer etkileşiminde rol aldığı düşünülmektedir (Şekil 3.3 ve 3.4). VIm'ın pKa değeri 4,9 olduğundan pH 6,2'de imidazol konumlarında protonlanma oldukça düşük düzeydedir. Bununla birlikte METAC içerikli yapılarda kalıcı pozitif yük NS adsorpsiyonunu arttırmış, en fazla NS yüklenen jel p(V-ko-METAC15) olmuştur. SM varlığı jellerin NS adsorplama becerisini düşürmüştü, ancak yine de bu yapıların hidrofobik etkileşimler aracılığı ile önemli miktarlarda NS tutabildiği görülmüştür.

Tablo 3.5. pH 6,2 ve 25°C'de jellerin NS adsorpsiyon kapasiteleri

Polimer	Q (mg NS/g jel)	Polimer	Q (mg NS/g jel)
p(V-ko-METAC15)	231,50	p(V-ko-SM5)	35,06
p(V-ko-METAC10)	174,97	p(V-ko-SM10)	27,47
p(V-ko-METAC5)	92,21	p(V-ko-SM15)	17,65
p(VIm)	47,32		



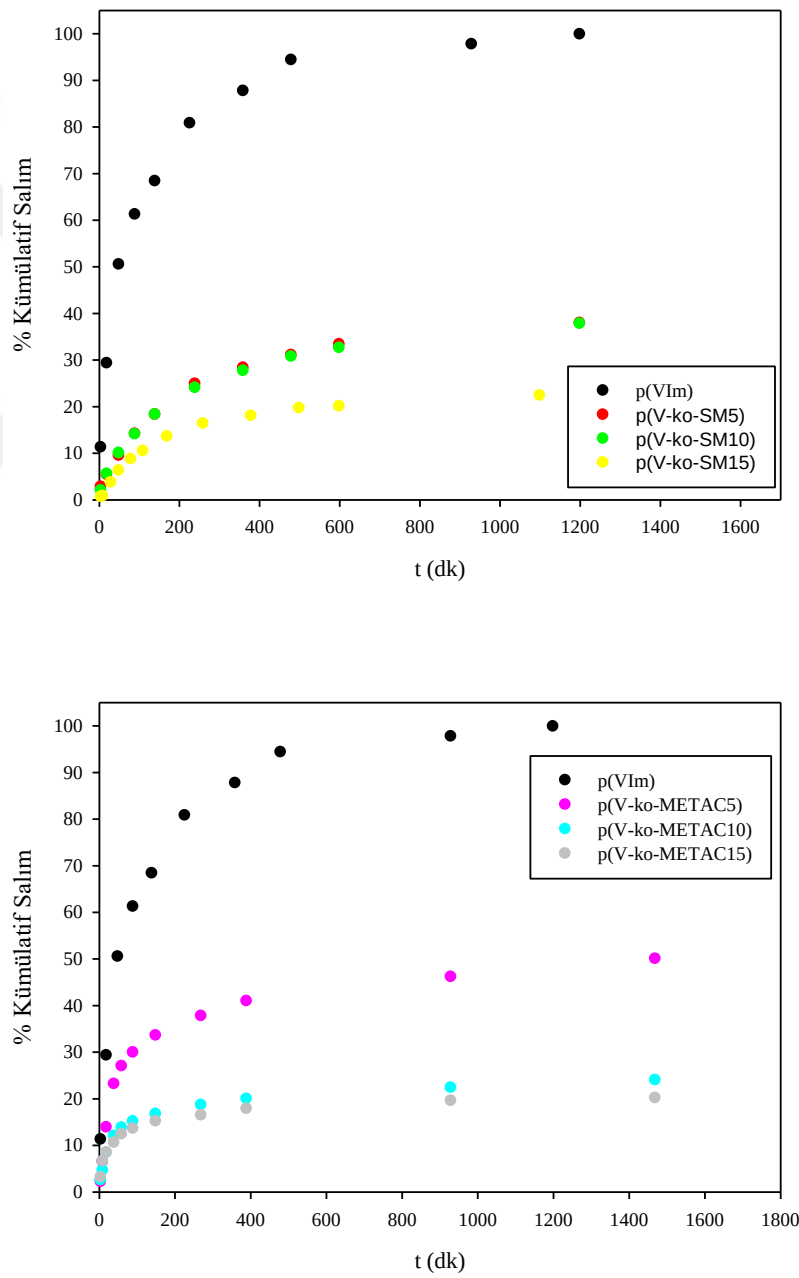
Şekil 3.3. NS ile SM serisi jeller arasındaki olası etkileşimler



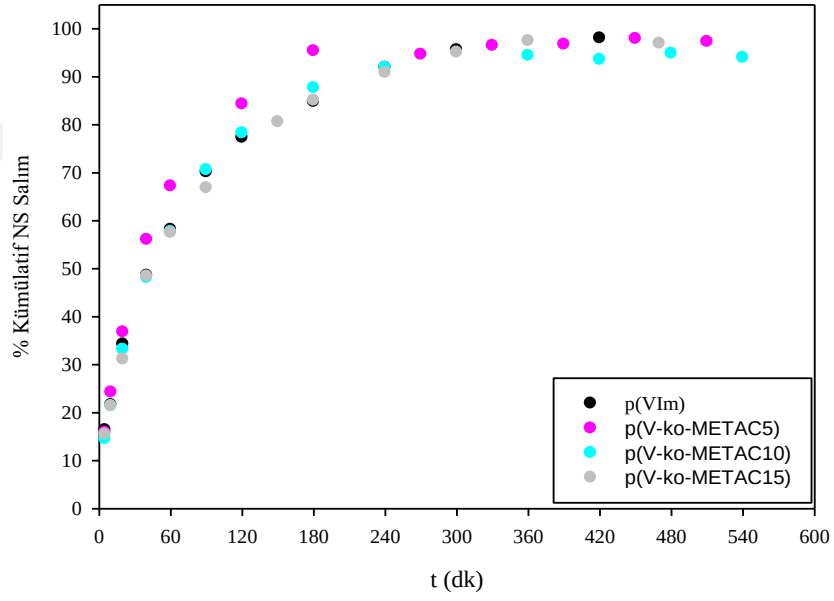
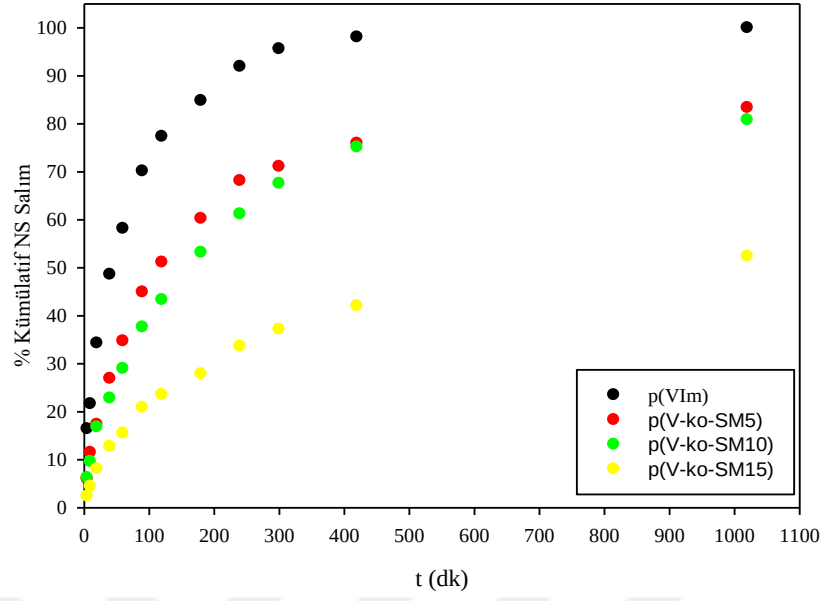
Şekil 3.4. NS ile METAC serisi hidrojeliler arasındaki olası etkileşimler

pH 3'te, NS anyonik karakterini kaybetmektedir. İlaç-polimer etkileşim mekanizmasının yanısıra, ilaç salım profilinde de değişim olacağı düşünülerek SM içerikli jeller için bu pH değerinde de yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. pH 3'te yükleme yapıldığında adsorpsiyon kapasitesi değerleri p(V-ko-SM5), p(V-ko-SM10), p(V-ko-SM15) için sırasıyla 88,28; 54,94; 52,43 mg NS/g jel olmuştur. Bölüm 2.6'da açıklandığı üzere asidik ortamda çözünürlüğü azalan NS'nin çözünürlüğünü artırmak için etanol kullanılmıştır. Polimer zincirleri asidik ortamda nötr ortama göre daha fazla pozitif yüklendiğinden (VIm'den dolayı) zincirler arası uzaklık artmış, polimer matrisi gevşemiştir. Diğer yandan etanol de SM içerikli kopolimer jellerin şişme davranışını teşvik ettiğinden NS'nin polimer matrisine difüzyonu daha kolay olmuştur. Asidik ortamda yüksüz olan NS'nin hidrofobik karakterinin arttığı buna paralel olarak jeller ile arasındaki hidrofobik etkileşimlerin de arttığı düşünülmektedir. Bu durumda pH 3 koşullarında NS molekülleri ile polimer zincirleri arasındaki etkileşimin pH 6,2 koşullarına kıyasla daha yüksek olması, baskın hidrofobik etkileşimlerin yanı sıra jellerin bu çözücü kombinasyonunda daha iyi şişebilmeleri ile ilişkilendirilebilir. Hidrojeller yüksek hidrofilik karaktere sahip olduklarından hidrofobik ilaçların yüklenmesi ve salımı konusunda zorluklar bulunmaktadır (Jalalvandi vd., 2016). Etanol varlığında ve pH 3'te iyonik olmayan, hidrofobik karakteri baskın NS'nin daha fazla miktarda yüklenebilmesi amfifilik/hidrofobik SM serisi jellerin hidrofobik ilaçların yükleme ve salım süreçlerinde kullanılabilme potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Bir kontrollü ilaç salım sistemi başlangıçta tedavi edici ilaç dozuna hızlı ve etkili bir şekilde ulaşmayı (ani salım) daha sonrasında ise bu dozu yaklaşık değerlerde uzun süre sürdürebilmeyi (sürekli salım) amaçlar (Bruschi, 2015). Böylelikle hem etkili bir tedavi sağlanmış hem de aşırı doza maruz kalma engellenmiş olur. Jellerin NS salım özellikleri gastrointestinal (mide-bağırsak) yolda maruz kalacakları fizyolojik pH koşulları taklit edilerek incelenmiş, 37°C’de, pH 1,2 ve 7,4’teki NS salım süreçlerine ait % kümülatif NS salım-zaman grafikleri sırasıyla Görsel 3.21 ve 22’de sunulmuştur.



Görsel 3.21. Jeller için 37°C’de ve pH 1,2’de NS salım profili

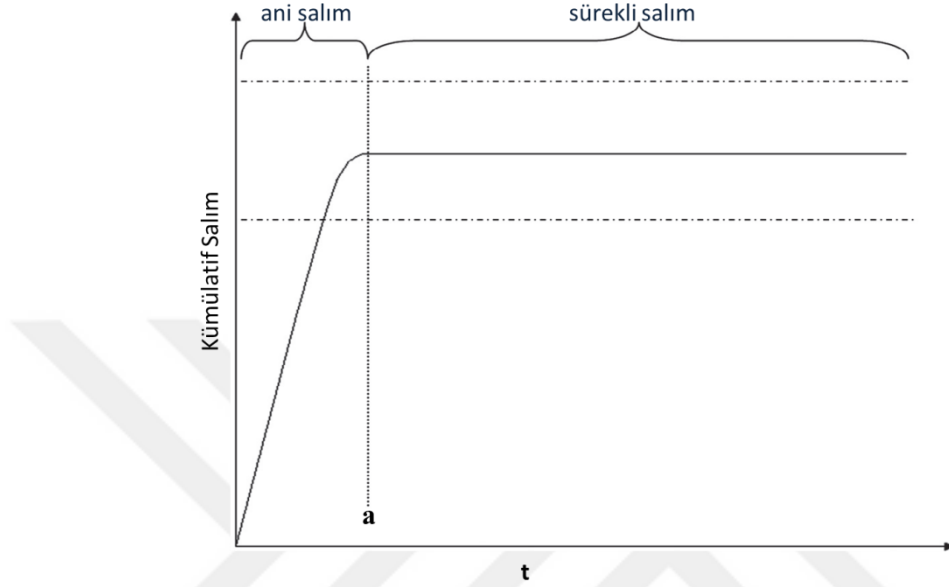


Görsel 3.22. Jeller için 37°C'de ve pH 7,4'te NS salım profili

Suda şişme süreçlerine benzer biçimde, jellerin NS salım profilleri de ortam pH'ı ve polimer yapısından etkilenmektedir. p(VIm) her iki pH değerinde de benzer kinetik ile NS'nin neredeyse tamamını salmaktadır. pH 1,2'de kopolimer jeller için NS salım oranı en fazla yaklaşık %50'lere çıkarken, pH 7,4'te ise %90'ları aşmıştır. NS'nin asidik ortamlardaki düşük çözünürlüğü bu konuda belirleyici olmuştur. Jellerdeki hidrofobik karakterin NS salım sürecini daha kontrollü hale getirdiği açıktır. Bu durum her iki pH değerinde de, SM serisi jeller hem kendi içinde hem de METAC serisiyle kıyaslandığında geçerlidir. Örneğin NS çözünürlüğünün düşük olduğu pH 1,2 koşullarında p(V-ko-SM15) 90 dakika içinde yapısındaki NS'nin %9,72'sini salarken p(V-ko-SM5)'de aynı süre için bu oran %14,08 olmuştur. Diğer taraftan; p(V-ko-METAC5), p(V-ko-METAC10) ve p(V-ko-METAC15) için bu oranlar aynı zaman diliminde sırasıyla yaklaşık %30, %15 ve %13 olmuştur. Bu noktada METAC varlığıyla artan hidrofilik karakterin de p(VIm)'a kıyasla bir kontrollü salım sağladığı açıktır. Zira 90 dakika sonunda p(VIm) için kümülatif NS salım oranı %61 olmuştur. METAC miktarının jellerdeki sudaki şişmeyi teşvik eden davranışına rağmen, pH 7,4'te METAC serisi jellerin benzer NS salım profili ortaya koymaları, bu davranıştan jellerin yapısal farklılıklarından ziyade NS'nin yüksek çözünürlüğünün sorumlu olduğunu göstermektedir. Oysa pH 1,2'de METAC miktarındaki artış kümülatif salım miktarını azaltmış yani polimerdeki yapısal farklılıklar NS salım profili için belirleyici olmuştur. SM serisi jeller için ise yapı her iki pH değerinde de belirleyici olmuş, artan hidrofobik karakterle kontrollü salım daha belirgin hale gelmiştir.

Rege vd. (2003) yaptıkları çalışmada düşük, orta ve yüksek molekül ağırlıklı kitosan tabletlerle NS salım çalışmaları yapmışlardır. Kümülatif salım değerleri pH 1,2'de 5 saat sonunda yaklaşık %65-85 aralığında iken pH 6,8'de 2 saat sonunda yaklaşık %80-90 aralığında olmuştur. Bu tez çalışmasında pH 1,2'de 5 saat sonunda p(VIm)'ın kümülatif salım değeri %85 iken bu değer SM serisi jeller için %13-26 aralığında, METAC serisi jeller için ise %17-40 aralığında olmuştur. pH 7,4'te ise aynı süre sonunda p(VIm)'ın %95 oranında, SM serisi jellerin %37-71 aralığında, METAC serisi jellerin ise %90-96 aralığında salım yaptıkları tespit edilmiştir. Rege vd.'nin gözlemlerine benzer şekilde, kopolimerler için pH değerindeki artış ile birlikte kümülatif NS salım oranları da artmıştır.

Görsel 3.23'te tipik bir kontrollü salım grafiği görülmektedir. Kümülatif salım grafikleri incelenirken salım miktarı değişiminin azaldığı 'a' noktasına kadar olan kısım 'ani salım', kümülatif salımın yaklaşık olarak sabit sürdüğü kısım ise 'sürekli salım' evresi olarak değerlendirilmektedir (Yasaei vd., 2019).



Görsel 3.23. Tipik bir kontrollü salım grafiği (Fassihi, 2017'den revize edilerek çizilmiştir.)

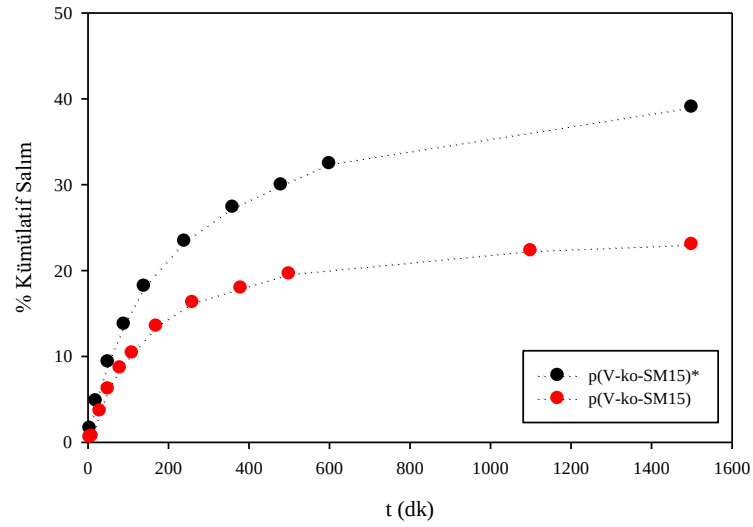
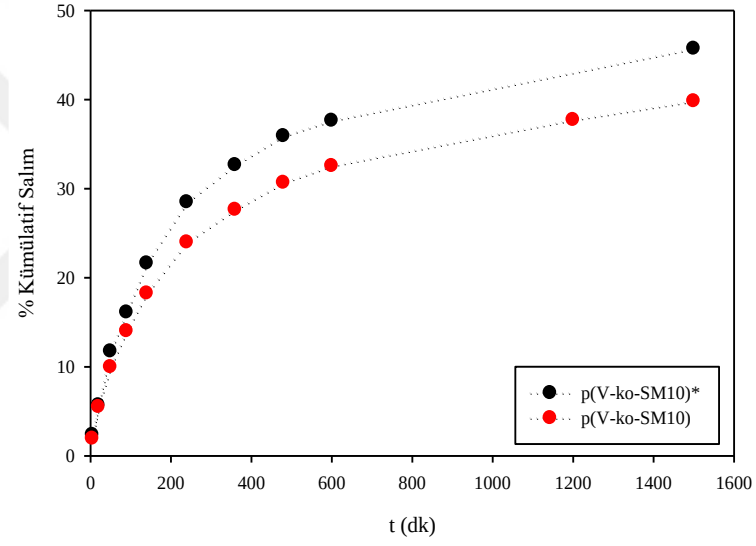
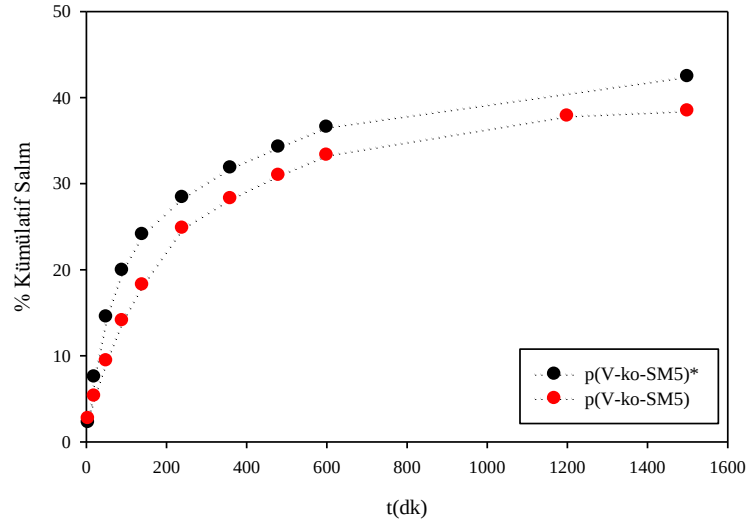
NS salım profilleri incelendiğinde, $p(VIm)$ 'ın her iki pH değerinde de NS'nin yaklaşık %90'ını ani salım ile kaybettiği görülmektedir. $p(VIm)$ için kontrollü salım sürecinden bahsetmek pek mümkün değildir. pH 1,2 koşullarında SM ve METAC serisi jeller için, polimer bileşimine bağlı olacak şekilde sırasıyla yaklaşık %15-30 ve %15-40 aralığında ani salım gözlenmiştir. METAC serisi jellerin ani salım sürecini SM serisi jellere kıyasla daha hızlı gerçekleştirdiği açıktır. Ayrıca komonomer oranındaki artışın kontrollü salımı teşvik ettiği söylenebilir. pH 7,4 koşullarında ise salım profili bariz şekilde değişmiş, tüm polimerler için salım daha hızlı olmuştur. METAC serisi jellerde $p(VIm)$ 'dan net biçimde farklı bir profil gözlenmediğinden kontrollü salımdan bahsetmek mümkün değildir. Bununla birlikte SM, miktarıyla ilintili olacak biçimde kontrollü salımı desteklemiş, $p(V\text{-ko-SM5})$ ve $p(V\text{-ko-SM10})$ için ani salım yaklaşık %70 mertebesindeyken $p(V\text{-ko-SM15})$ için bu değer yaklaşık %40 seviyesinde olmuştur. SM serisi jellerde, hem pH 7,4 hem de pH 1,2'de $p(VIm)$ ve METAC serisi jellere göre daha yavaş salım profili gözlenmesinin yapılarındaki hidrofobik kısımlardan dolayı olduğu

düşünülmektedir. Hidrofobik gruplardan dolayı jel matrisine su difüzyonu zorlaşır, dolayısıyla NS moleküllerinin de matristen dışarıya difüze olması zaman alır. Literatürde de buna benzer gözlemler paylaşılmıştır. Cao vd. (2009); 1,6-heksandiamin ile çapraz bağlanmış ve etilselüloz (EC) ile güçlendirilmiş pH'a duyarlı poli(aspartik asit) (PASP) hidrojelini sentezlemişler ve bu jellerin NS salım davranışlarını incelemişlerdir. Aynı pH koşullarında PASP hidrojelini ile karşılaştırıldığında, PASP-EC hidrojelinin yapısındaki hidrofobik etilselüloz (EC) nedeniyle daha yavaş salım yapmış ve EC'nin sürekli salıma katkı sağladığı ifade edilmiştir. Bu durumu hidrofobik EC varlığının hidrojel mikroyapısını değiştirmesiyle ilişkilendirmişlerdir. Nutan vd. (2017); hidrojellerle ilaç salım çalışmalarında poli(β -amino ester) (PBAE) temelli hidrojellerin yüksek orandaki şişme davranışlarının jellerin hem mekanik mukavemetlerini düşürdüğünü hem de kapsüllenmiş ilaçların hızlı salınmasına neden olduğunu vurgulamışlardır. Aynı çalışmada PBAE ve poli(amidoamin) esaslı amfifilik jeller sentezlenerek yapılan ilaç salım çalışmalarında amfifilik jellerin, mekanik olarak hidrojellerden daha güçlü ve nispeten kontrollü salım davranışı sergilediği sonucuna varılmıştır.

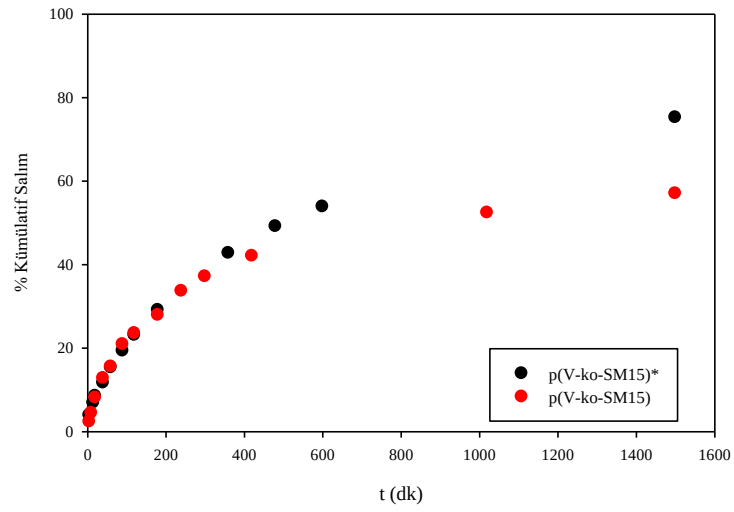
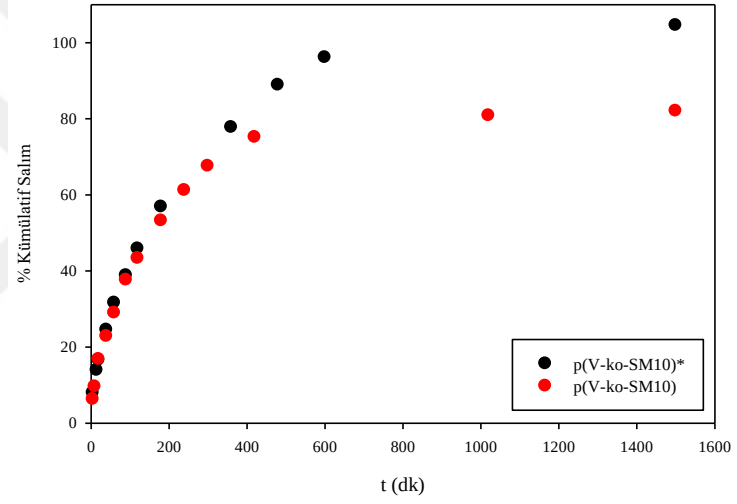
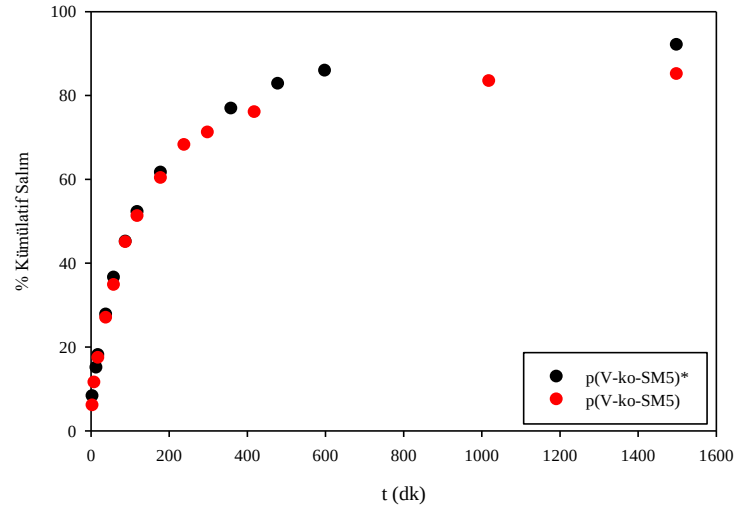
METAC içerikli jeller asidik ortamda p(VIm)'a kıyasla daha az şiştiği için ilaç salımının da p(VIm)'a kıyasla daha az ve kontrollü olması beklenen bir durumdur. Bununla birlikte kopolimerdeki METAC monomer yüzdesi arttıkça bu durum daha belirgin olmuştur. METAC serileri diğer jellere göre yapılarında daha fazla NS bulundurduklarından (Tablo 3.5) ve asidik ortamda çözünmeden yapıda kalan NS molekülleri nedeniyle şişmiş jellerin yüzeyinde yer yer beyaz renkte oluşumlar gözlenmiştir. Sonuç olarak tüm jeller için pH 1,2'deki salım yüzdelerinin pH 7,4 ile kıyaslandığında düşük olması jellerin şişme becerilerinin azalmasının yanı sıra NS'nin asidik ortamdaki düşük çözünürlüğü ile ilişkilendirilebilir. Literatürde de bu duruma benzer çalışmalar mevcuttur. Liu ve arkadaşları; poli(aspartik asit) ve poli(vinil alkol) kullanarak sentezledikleri IPN hidrojelleri ile yaptıkları NS salım çalışmalarında bu durumu vurgulamışlardır. Çalışmada kümülatif salım değerleri pH 1,05'de 6 saat sonunda %5-25 aralığında, pH 6,8'de ise 15 saat sonunda yaklaşık %100 olarak belirlenmiştir (Liu vd., 2013). Bir başka çalışmada akrilik asit ve N-vinil-2-pirolidon ile elde edilen kopolimer hidrojellerle NS salım çalışmaları yapılmış, jellerin kümülatif salım değerleri 480 dk sonunda pH 1,2'de %20-40 arasında değişmekte iken pH 7,4'te %60-100 arasında olmuştur (Radhy, 2016). Bu çalışmada ise pH 7,4'te METAC serisi ile p(VIm)'ın kümülatif salım eğrileri neredeyse aynıdır. Şişme deneylerinde pH 6,2'de METAC oranı

arttıkça jellerin şişme oranlarının arttığı görülmüştü. Şişmeyi arttıran monomer varlığının, hem mekanik mukavemeti azaltmasından hem de matrise daha fazla su difüzyonu sağlamasından dolayı ani salım değerlerini yükseltebildiği literatürdeki birçok çalışmada vurgulanmaktadır. Dolayısıyla aşırı hidrofilik karakter kontrollü salımı zorlaştırmaktadır (Li ve Mooney, 2016).

Çözünürlüğü ortam pH'ına bağlı olarak değişen NS'nin jellere farklı pH koşullarında yüklenmesi, hem yüklenen NS miktarını hem de jellerin NS salım profillerini değiştirecektir. Zira farklı pH koşullarda NS'nin elektronik yapısıyla birlikte jellerin yüzey yük yoğunlukları da değişecektir. Böylelikle NS-polimer etkileşimleri de farklılık gösterecektir. NS'nin hem kendi pH'ında hem de pH 3 koşullarında yüklendiği SM serisi jellerin pH 1,2 ve 7,4'teki salım profilleri sırasıyla Görsel 3.24 ve Görsel 3.25'te sunulmuştur. Grafikler incelendiğinde pH 3'te NS yüklenen jellerin, hem pH 1,2'de hem pH 7,4'te daha hızlı salım davranışı sergiledikleri görülmüştür. Bu sonuçlar; asidik ortamda NS'nin jellere baskın olarak hidrofobik etkileşimler aracılığıyla bağlandığına işaret etmekte ve ilaç-polimer etkileşiminin değişmesiyle salım mekanizmasının da değiştiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca NS salım davranışındaki farklılıklar pH 1,2'de daha belirgindir. Bu durumun pH 7,4'te NS'nin çözünme kısıtlamasının bulunmamasının yanı sıra, jeller arasındaki yapısal farklılıkların da önemini yitirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

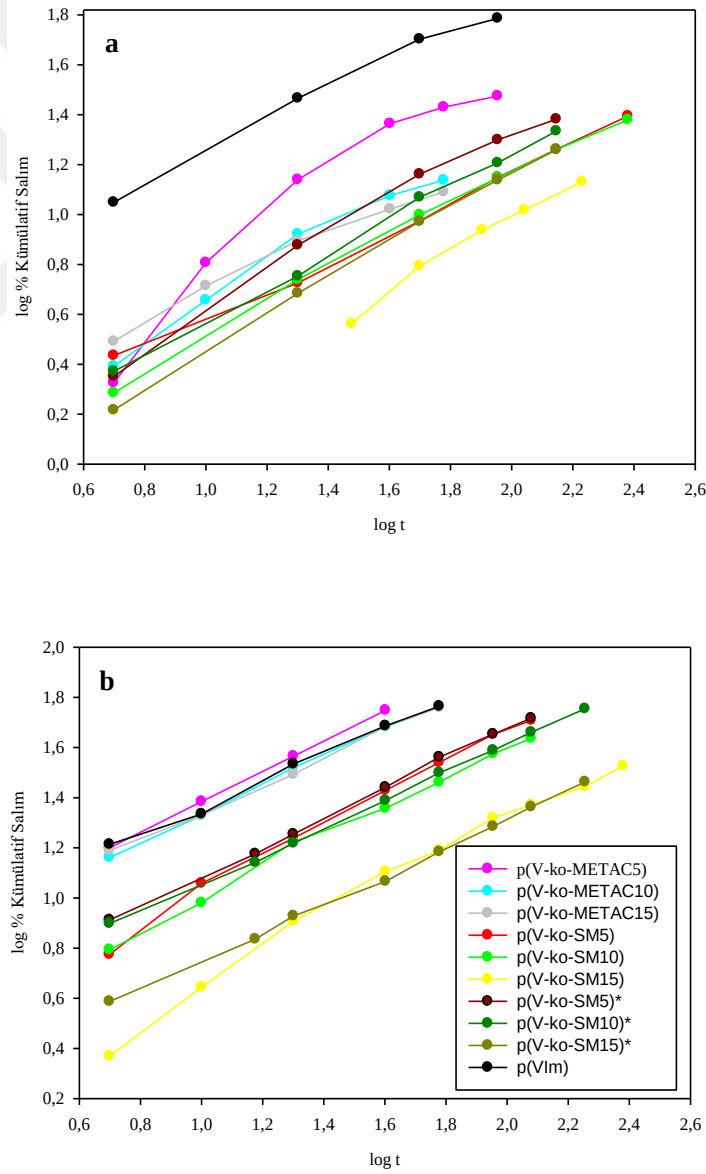


Görsel 3.24. Farklı koşullarda NS yüklenmiş SM serisi jeller için pH 1,2'de salım profilleri (*NS, pH 3'te yüklenmiştir.)



Görsel 3.25. Farklı koşullarda NS yüklenmiş SM serisi jeller için pH 7,4'te salım profilleri (*NS, pH 3'te yüklenmiştir.)

Deneysel verilerle doğrulanmış matematiksel modellemelerin gerçekleştirilmesi, kontrollü salım sistemlerinin tasarlanması için oldukça önemlidir. Hidrojel esaslı salım sistemlerindeki matematiksel modellemeler; ilaç salım oranının, ilaç moleküllerinin taşınmasının, matris ağının genişlemesi, bozulması ve erozyonunun nicel olarak belirlenmesine yardımcı olur (Qureshi vd., 2019). Bu çalışma kapsamında kullanılan matematiksel modellere (sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas) ilişkin grafiklerdeki doğruların korelasyon katsayıları dikkate alındığında polimer matrislerinden NS salım süreçlerinin genellikle K-P modeline uygunluk gösterdiği görülmüş, bu modele ait grafikler Görsel 3.26’da verilmiştir.



Görsel 3.26. a) pH 1,2 ve b) pH 7,4’teki NS salım süreçleri için Korsmeyer-Peppas grafikleri

Bu tez kapsamında incelenen tüm matematiksel modellere ilişkin kinetik parametreler Tablo 3.6’da sunulmuştur.

Tablo 3.6. Jellerin NS salım süreçleri için kinetik parametreler[#]

Salım pH	Polimer	Sıfırıncı Derece		Birinci Derece		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
		R ²	k	R ²	k	R ²	k	R ²	n	k
1,2	p(V-ko-METAC5)	0,577	0,0253	0,6662	0,0005	0,7873	1,190	0,9367	0,90	0,6816
	p(V-ko-METAC10)	0,572	0,0112	0,6050	0,0001	0,7834	0,529	0,9766	0,69	0,8796
	p(V-ko-METAC15)	0,556	0,0087	0,5794	0,0001	0,7739	0,411	0,9206	0,51	1,6304
	p(VIm)	0,534	0,0580	0,9047	0,0048	0,7920	2,650	0,9877	0,60	4,4853
	p(V-ko-SM5)	0,747	0,0288	0,7912	0,0005	0,9377	1,183	0,9807	0,58	1,0789
	p(V-ko-SM10)	0,754	0,0286	0,8009	0,0005	0,9433	1,172	0,9702	0,65	0,7276
	p(V-ko-SM15)	0,638	0,0126	0,6655	0,0002	0,8609	0,625	0,8926	0,74	0,3157
	p(V-ko-SM5)*	0,815	0,0506	0,8572	0,0007	0,9501	0,559	0,9863	0,71	0,7787
	p(V-ko-SM10)*	0,879	0,0572	0,9119	0,0007	0,9803	1,661	0,9978	0,67	0,7919
	p(V-ko-SM15)*	0,890	0,0491	0,9182	0,0007	0,9856	1,419	0,9983	0,72	0,5333
7,4	p(V-ko-METAC5)	0,673	0,1384	0,8816	0,0074	0,8404	3,875	1,0000	0,61	5,9799
	p(V-ko-METAC10)	0,670	0,1268	0,9053	0,0053	0,8475	3,721	0,9979	0,56	5,8939
	p(V-ko-METAC15)	0,758	0,1724	0,9546	0,0081	0,9185	4,492	0,9969	0,54	6,3081
	p(VIm)	0,465	0,0719	0,9877	0,0076	0,7484	3,063	0,9946	0,53	6,8170
	p(V-ko-SM5)	0,590	0,0712	0,7772	0,0016	0,8501	2,869	0,9931	0,66	2,2735
	p(V-ko-SM10)	0,647	0,0722	0,7970	0,0015	0,8882	2,842	0,9950	0,61	2,4204
	p(V-ko-SM15)	0,757	0,0478	0,8384	0,0006	0,9529	1,800	0,9855	0,67	0,9404
	p(V-ko-SM5)*	0,844	0,1237	0,9691	0,0032	0,9635	3,606	0,9988	0,59	3,0824
	p(V-ko-SM10)*	0,932	0,1441	0,9793	0,0048	0,9973	4,067	0,9993	0,56	3,1485
	p(V-ko-SM15)*	0,955	0,0830	0,9845	0,0012	0,9988	2,316	0,9985	0,56	1,5258

[#]R²: korelasyon katsayısı, k: Kinetik sabit, n: Kinetik üstel, * NS, pH 3’te yüklenmiştir.

Hidrojellerde ilaç salım mekanizmalarının, salım süreçlerindeki hız sınırlayan basamağa dayandığını Bölüm 1.6.1’de belirtmiştik. Salım süreçlerinde, polimer zincirlerinin gevşemesi çok yavaş ise süreç gevşeme (relaksasyon) kontrollüdür. Çünkü su, sıkı bir ağ yapısına sahip polimer örgüsüne kolay giremez. Eğer relaksasyon hızlı gerçekleşirken, herhangi bir sebeple matrise çözücü difüzyonu yavaş ise süreç difüzyon kontrollüdür. Kullanılan kinetik modellere ilişkin sonuçların paylaşıldığı Tablo 3.6 incelendiğinde Korsmeyer-Peppas modelindeki n değerinin 0,5 ile 1 arasında olduğu görülmektedir. Bu sonuç matrsten ilaç salımının birden fazla kuvvet tarafından kontrol edildiğini göstermektedir. Şişme esnasında polimer zincirleri yavaşça yeniden düzenlenir ve bu sırada difüzyon sürekli olarak etki ederek anomalilere sebep olmaktadır (Bruschi, 2015). Yani NS salımında difüzyon hızı ile polimer zincirlerinin gevşeme hızı yarış halindedir. Relaksasyon ve difüzyon kontrollü salımın birarada görüldüğü böylesi sistemler *anormal taşıma (anomalous non-Fickian)* olarak adlandırılırlar (Mishra vd.,

2018). SM içerikli jeller kendi içinde değerlendirildiğinde ise SM miktarı arttıkça kinetik sabitin genel olarak azaldığı görülmektedir. Bu da SM monomerinin salım hızını yavaşlattığı anlamına gelmektedir. pH artışı NS salım hızını da artırmış, p(V-ko-SM15) ve p(V-ko-SM15)* için sırasıyla 0,3157 ve 0,5333 olan kinetik sabit değerleri pH 7,4'te 0,9404 ve 1,5258'e yükselmiştir. Ayrıca, pH 1,2'deki NS salım sürecinin, NS'nin polimere hangi koşulda yüklendiğinden neredeyse bağımsız olduğu, buna karşın pH 3 koşullarında yüklemenin (NS moleküllerinin polimer matrisine iyonik etkileşimden ziyade hidrofobik etkileşimler ile tutunduğu) pH 7,4'teki NS salım sürecini belirgin şekilde hızlandırdığı görülmektedir. Bu durum iyonik etkileşimle tutunmuş NS moleküllerinin polimer matristen daha güç ayrılmasına bağlanabilir.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan tez çalışmasında hidrofilik karakterli ve pH duyarlı p(VIm) hidrojelinin yanı sıra hidrofilik/hidrofobik dengesi değiştirilmiş kopolimer jeller sentezlenmiş ve karakterizasyonları yapılmıştır. Sentezlenen jellerle NS ilaç etken maddesi salım çalışmaları yürütülmüştür. Çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir.

- TGA analizleri p(VIm)'ın termal kararlılığının kopolimerlere kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca p(VIm) için bozunma süreci iki basamakta gerçekleşirken, molce %10 ve %15 komonomer içeren kopolimerlerde bu süreç 3 basamaklı olmuştur.
- 25°C ve pH 6,2'de 1,0 g p(VIm) 3,37 g su tutarken aynı miktar p(V-ko-SM5), p(V-ko-SM10), p(V-ko-SM15) ve p(V-ko-SM15-Q) sırasıyla 1,6; 1,02; 0,56 ve 0,15 g su tutmuştur. Aynı koşullarda bu değer p(V-ko-METAC5), p(V-ko-METAC10) ve p(V-ko-METAC15) hidrojelleri için ise sırasıyla 5,53; 6,14 ve 6,8 g su olmuştur.
- Komonomer varlığı p(VIm)'ın pH duyarlılığını önemli miktarda azaltmıştır. 25°C'de p(VIm) için pH 6,2 ve pH 11'de $S_{maks,d}$ değerleri pH 3'e kıyasla sırasıyla %66 ve 66,7 oranında azalırken SM ve METAC serisi jellerde bu değişim sırasıyla en fazla %49 ve %51,2 olmuştur.
- Hidrofobik komonomer SM'nin yapıya sıcaklık duyarlılığı kazandırdığı görülmüştür. pH 6,2'de p(VIm) için 25°C ve 50°C'deki $S_{maks,d}$ değerleri 6°C'deki değere kıyasla sırasıyla %3,7 ve %2,8 artmıştır. SM içerikli jellerde bu artış %67,1'e kadar çıkmıştır. Diğer yandan hidrofobik karakteri daha da baskın olan p(V-ko-SM15-Q) için bu değişim aynı sıcaklıklar için sırasıyla %87,5 ve %200 olmuştur.
- SM serisi jellerde pH artışı genel olarak r_0 değerini artırmış, bununla birlikte aynı pH değerinde kopolimer yapısındaki SM miktarı arttıkça r_0 değeri azalmıştır. p(VIm) ve METAC serisi hidrojellerin en yüksek r_0 değerlerine pH 6,2'de sahip oldukları görülmüş ve METAC serisi hidrojellerde aynı pH değerinde METAC oranı arttıkça r_0 değerinin de arttığı görülmüştür.

- Tüm jeller için en yüksek DSI değerleri pH 3'te görülmekle beraber p(VIm) ve METAC serisi hidrojelde DSI değerleri tüm pH değerlerinde 0,6'nın üzerinde olmuştur. Kopolimer jellerde aynı pH değerinde SM miktarındaki artış DSI 'yi azaltırken METAC miktarındaki artış genel olarak DSI değerini artırmıştır.
- Ortam sıcaklığının artmasıyla SM serisi jellerde DSI değeri de artarken p(VIm)'ın DSI değerinde neredeyse değişiklik gözlenmemiştir. Aynı ortam sıcaklığında ise SM oranı arttıkça DSI değerleri azalmıştır.
- p(V-ko-SM15-Q) jeli, incelenen tüm pH ve sıcaklıklarda en düşük DSI değerlerine sahip yapı olmuştur.
- SM içerikli tüm jel yapıları için en iyi şişirici çözücü CHL olmuştur. p(V-ko-SM5) için $S_{maks,d}$ 2,36 g_{CHL}/g_{jel} iken p(V-ko-SM10), p(V-ko-SM15) ve p(V-ko-SM15-Q) için bu değer sırasıyla 2,83; 5,44 ve 6,50 g_{CHL}/g_{jel} olmuştur.
- SM serisi jeller DMSO ve suda p(VIm)'a kıyasla daha az şişmiş ve ayrıca kısmi kuaternizasyon bu çözücülere olan ilgiyi ciddi oranda azaltmıştır.
- SM monomerinin kopolimere amfifilik özellik kattığı [p(V-ko-SM5) için $S_{maks,d}$ 2,36 g_{CHL}/g_{jel} ve 1,6 g_{su}/g_{jel}], SM oranındaki artış ve post kuaternizasyon ile birlikte jellerin amfifilik özelliğini kaybettiği ve neredeyse tamamen hidrofobik karakter kazandığı [p(V-ko-SM15-Q) için $S_{maks,d}$ 6,50 g_{CHL}/g_{jel} ve 0,15 g_{su}/g_{jel}] görülmüştür.
- Klor içeren CTC, CHL ve DCM çözücülerinin jelleri genel olarak daha iyi şişirdikleri, bu çözücüler içinde P 'nin artmasıyla birlikte şişirme kabiliyetinin de arttığı görülmektedir. P 'si 1,56 olan CTC içerisinde p(V-ko-SM15-Q)'nun şişme oranı 2,33 g_{CTC}/g_{jel} iken P 'si 4,10 olan CHL'de bu oran 6,5 g_{CHL}/g_{jel}'e yükselmiştir. T, H ve THF çözücülerini için de $S_{maks,d}$ - P ilişkisi benzer olmuş; çözücü P değeri ve polimerin hidrofobik karakteri arttıkça şişme de artmıştır.
- Amfifilik olarak nitelendirilebilecek p(V-ko-SM5) ve P(V-ko-SM10) için $S_{maks,d}$ değerlerinin artan PK değerleri ile azaldığı görülmüştür. Buna karşın p(V-ko-SM15) ve p(V-ko-SM15-Q) jellerinin DMSO, su ve THF (PK değerleri sırasıyla -1,35, -1,38 ve 0,46)'teki farklı davranışları, bu jellerin

amfifilik karakterlerinin azaldığının buna karşın hidrofobik karakterlerinin baskın hale geldiğinin bir kanıtı olarak değerlendirilmiştir.

- SM serisi jellerde artan hidrofobik karakter su geri salma hızını artırmıştır. Bununla birlikte süre arttıkça su tutma oranları/su kaybı oranları yaklaşık aynı olmuştur. Jellerin CHL salma davranışları ise tam tersi olmuş, artan hidrofobik karakter CHL salma hızını genel olarak yavaşlatmıştır.
- CHL oldukça uçucu bir bileşik olduğundan (25°C’de suyun buhar basıncı 23,8 mmHg iken CHL için bu değer 200 mmHg) salımı suya göre oldukça hızlı olmuştur.
- p(V-ko-SM15-Q)’nun su-T ve su-CHL karışımlarından her iki organik çözücüyü de neredeyse tamamen ayırabildiği görülmüştür.
- p(VIm) için NS tutma kapasitesi 47,32 mg_{NS}/g_{jel} olmuştur. SM serisi jellerde bu değer 17,65 mg_{NS}/g_{jel}’e kadar düşerken METAC serisi jellerde 231,50 mg_{NS}/g_{jel}’e kadar çıkmıştır.
- SM serisi jellere pH 3 koşullarında NS yüklendiğinde adsorpsiyon kapasitesi değerleri artmış; p(V-ko-SM5), p(V-ko-SM10) ve p(V-ko-SM15) için sırasıyla 88,28; 54,94; 52,43 mg_{NS}/g_{jel} olmuştur.
- pH 1,2’de kopolimer jeller için NS salım oranı 1440 dakikada en fazla yaklaşık %50’lere çıkarken, pH 7,4’te ise bu oran yaklaşık 500 dakikada %90’ları aşmıştır. Jellerin yapısının yanı sıra NS’nin asidik ortamlardaki düşük çözünürlüğü de bu konuda belirleyici olmuştur.
- Jellerdeki hidrofobik karakter, NS salım sürecini her iki pH değerinde de daha kontrollü hale getirmiştir. Örneğin, pH 7,4’te p(V-ko-SM5) jeli 1020 dakikada %83 NS salım sağlarken p(V-ko-METAC5) hidrojel 510 dakikada %97,2 salım sağlamıştır. Benzer biçimde pH 1,2’de aynı jeller için bu değerler sırasıyla yaklaşık %36 ve %42 olmuştur.
- pH 3’te NS yüklenen jellerin, NS’nin kendi çözelti pH’ında yüklendiği benzerine kıyasla hem pH 1,2’de hem pH 7,4’te daha hızlı NS salım davranışı sergiledikleri görülmüştür.
- Polimer matrislerinden NS salım süreçlerinin K-P modeline uygunluk gösterdiği ve n değerinin 0,5 ile 1 arasında olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla ilaç salımı hem difüzyon hem de relaksasyon kontrollü (anomalous non-Fickian) gerçekleştiği sonucuna varılmıştır.

Öneriler

- Organik çözücülerin fizikokimyasal özellikleri ile amfifilik jellerin şişme davranışları arasındaki ilişkinin daha detaylı incelenebilmesi için farklı P ve PK değerlerindeki çözücülerle deneyler tekrarlanabilir.
- Yüksek SM içerikli kopolimerle çeşitli yağ türlerinin adsorpsiyonu incelenebilir.
- Sentezlenen jellerin biyouyumluluğunu araştırmak üzere sitotoksisite testleri yapılabilir.
- VIm ve $METAC$ monomerlerinin antimikrobiyal özellikleri gözönüne alınarak sentezlenen hidrojellerle mikrobiyolojik analizler yapılabilir.

KAYNAKÇA

- Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, Characterization and Applications. *Journal Of Advanced Research*, 105-121.
- Akar, E. (2012). Aktif Polimerlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Akyürek, E. (2010). Siklodekstrin İçeren Biyobozunur Hidrojellerin Sentezi ve İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Alpaslan, D. (2014). Hidrojel ve Kompozitlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Bazı Radyonükleitlerin Sulu Ortamdan Kazanımı. Doktora Tezi. Van:Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Altay, A. (2010). Hidrofobik Grup İçeren Poli (N-İzopropilakrilamid) Hidrojellerin Sentezi ve Bunların Faz-Geçiş (LCST) Sıcaklıklarının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Amiji, M., Tailor, R. ve Ly, M.-K. (1997). Gelatin-Poly(Ethylene Oxide) Semi Interpenetrating Polymer Network With Ph-Sensitive Swelling and Enzyme-Degradable Properties for Oral Drug Delivery. *Drug Development And Industrial Pharmacy*, 575-582.
- Aydoğan, S. (2015). Kontrollü İlaç Salım Sistemleri İçin Polimer Kompozit Malzemelerin Geliştirilmesi, Karakterizasyonu ve Uygulaması. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Baker, Ş. B. (2012). Kontrollü İlaç Salım Hidrojel Sistemleri ve Uygulama Çalışmaları. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Balavigneswaran, C. K. ve Misra, N. (2018). Polymeric Gels for the Controlled Drug Delivery Applications. *Polymeric Gels* , 331-356.
- Bardajee, G. R., Hooshyar, Z. ve Rastgo, F. (2013). Kappa Carrageenan-G-Poly (Acrylic Acid)/SPION Nanocomposite As A Novel Stimuli-Sensitive Drug Delivery System. *Colloid and Polymer Science*, 2791-2803.

- Barron, V., Killion, J. A., Pilkington, L., Burke, G. ve Geever, L. M. (2015). Development of Chemically Cross-Linked Hydrophilic-Hydrophobic for Drug Delivery Applications. *European Polymer Journal*, 25-35.
- Bayraktar, İ. (2013). Manyetik Hidrojellerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Adsorpsiyon Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Bruschi, M. (2015). Mathematical Models of Drug Release. *Woodhead Publishing: Cambridge, UK*. 63-86.
- Bulbul, Y. E., Eskitoros-Togay, Ş. M., Korkmaz, F. D. ve Dilsiz, N. (2019). Multi-Walled Carbon Nanotube-Incorporating Electrospun Composite Fibrous Mats for Controlled Drug Release Profile. *International Journal of Pharmaceutics*, 568:118513.
- Cabot, B., Deratani, A. ve Foissy, A. (1998). Adsorption of Poly(Vinylimidazoles) onto Silica Surfaces. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 287-297.
- Cao, H., Zhu, J., Su, H., Fang, L. ve Tan, T. (2009). Preparation A Novel pH-Sensitive Blend Hydrogel Based on Polyaspartic Acid and Ethylcellulose for Controlled Release of Naproxen Sodium. *Journal of Applied Polymer Science*, 327–336.
- Chen, N., Wang, H., Ling, C., Vermerris, W., Wang, B. ve Tong, Z. (2019). Cellulose-based Injectable Hydrogel Composite for pH-responsive and Controllable Drug Delivery. *Carbohydrate Polymers*, (225):115207.
- Cojocaru, V., Ranetti, A. E., Hinescu, L. G., Ionescu, M. ve Cosmescu, C. (2015). Formulation and Evaluation of in Vitro Release Kinetics of Na₃CdTPA Decorporation Agent Embedded in Microemulsion-Based Gel Formulation for Topical. *Farmacia*, 656-664.
- Colaco, S. ve Shabaraya, R. (2018). Formulation and Pharmacokinetic Evaluation of Naproxen Sodium Modified Release Tablet. *Indo American Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 3960-3967.

- Çakmak, H. (2013). Fiziksel ve Kimyasal Çapraz Bağlı DNA Hidrojellerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Çetin, G. (2013). Akrilamid Esaslı Yeni Katyonik Hidrojellerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Soğurum Özelliklerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Dahl, T., Ling, T., Bormeth ve Yeei, J. (1990). Effects of Various Granulating Systems on the Bioavailability of Naproxen Sodium from Polymeric Matrix Tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 389-392.
- Daifullah, A. ve Girgis, B. (2002). Impact of Surface Characteristics of Activated Carbon on Adsorption of BTEX. *Colloids and Surfaces*, 181-193.
- Das, S. ve Subuddhi, U. (2019). Controlled Delivery of Ibuprofen from Poly(vinyl alcohol)–Poly(ethyleneglycol) Interpenetrating Polymeric Network Hydrogels. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 108-116.
- Dash, S., Murthy, P., Nath, L. ve Chowdhury, P. (2010). Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 217-223.
- David, B., Heiko, D., Christian, G., Stephan, T., Wolfgang, F., Karsten, M. (2017). Improving the Drug Release of Naproxen Sodium Tablets by Preparing Granules and Tablets with a Preferred Mixing Ratio of Hydrates. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 90-96.
- Dikişler, Ö. (2018). N-Vinylimidazol Temelli Kuaterner Amonyum Fonksiyonel Kopolimer Hidrojel Sentezi ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ding, H., Zhang, X. N., Zheng, S. Y., Song, Y. ve Wu, Z. L. (2017). Hydrogen Bond Reinforced Poly(1-vinylimidazole-co-acrylic acid) Hydrogels with High Toughness, Fast Self-recovery, and Dual pH-responsiveness. *Polymer*, 95-103.

- Dönmez, R., Yati, İ., Demirel, Y.T. ve Sönmez, H.B. (2018). Poly(ethylene glycol)-based Amphiphilic Networks and Their Swelling Properties. *Advances in Polymer Technology*, 3873-3881.
- Efe, H. (2010). Akrilomorfolin Esaslı Hidrojellerin Sentezi ve İlaç Salım Kinetiğinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ekici, S. (2016). Kitosan Temelli Hidrojellerin Hazırlanması ve 5-Florourasil Salımı Davranışlarının İncelenmesi. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, Cilt 18(2), 12-24.
- Ekici, S. ve Saraydin, D. (2017). Temperature-sensitive Ternary Interpenetrating Polymeric Networks for Potential Gastrointestinal Drug Release. *Journal of Drug*, 1-6.
- El-Naggar, A. W., Senna, M. M., Mostafa, T. A. ve Helal, R. H. (2017). Radiation Synthesis and Drug Delivery Properties of Interpenetrating Networks (IPNS) Based on Poly(vinyl alcohol)/ Methylcellulose Blend Hydrogels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 1045-1051.
- Erdem, M., Dikişler, Ö. ve Erdem, B. (2016). Removal of Orange II from Aqueous Solutions Using N-vinylimidazole-based Hydrogels as Adsorbents. *Chemical Engineering Communications*, 1403-1412.
- Evren, M. (2012). N-Vinil 2-Pirolidon Esaslı Kopolimerik Hidrojeller ile Sulu Çözeltilerden Ağırmetal İyonlarının Uzaklaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Fan, S., Li, S., Wang, X.-Q., Wang, C.-F. ve Chen, S. (2016). Laser-ignited Frontal Polymerization of Shape-controllable poly(VI-co-AM) Hydrogels Based on 3D Templates Toward Adsorption of Heavy Metal Ions. *Applied Physics A.*, 599 (1-9).
- Fassihi R. (2017). Extended-Release Capsule Platform. *Modified-Release Delivery Systems*, 317-343.

- Fonseca, L. P., Trinca, R. B. ve Felisberti, M. I. (2018). Amphiphilic Polyurethane Hydrogels as Smart Carriers for Acidic Hydrophobic Drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 106-114.
- Fricke, J. R., Halladay, S. C. ve Francisco, C. A. (1993). Efficacy and Safety of Naproxen Sodium and Ibuprofen for Pain Relief After Oral Surgery. *Current Therapeutic Research*, 619-627.
- Gad, S. (2014). Polymer. *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, 1045-1050.
- Galaev, I. Y. ve Mattiasson, B. (1999). Smart Polymers and What They Could Do in Biotechnology and Medicine. *Trends in Biotechnology*, 335-340.
- Genç, F. (2007). Poli(1-vinilimidazol) Hidrojelinin Kuaternizasyonu ve Anyon Adsorpsiyonunda Kullanımı. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Gharekhani, H., Olad, A., Mirmohseni, A. ve Bybordi, A. (2017). Superabsorbent Hydrogel Made of NaAlg-g-poly(AA-co-AAm) and Ricehusk Ash: Synthesis, Characterization and Swelling Kinetic Studies. *Carbohydrate Polymers*, 1-13.
- Gupta, P., Vermani, K. ve Garg, S. (2002). Hydrogels: from Controlled Release to pH-Responsive Drug Delivery. *Research Focus*, 569-579.
- Gouda, R., Baishya, H. ve Qing, Z. (2017). Application of Mathematical Models in Drug Release Kinetics of Carbidopa and Levodopa ER Tablets. *Journal of Develop Drugs*, 2-8.
- Hampel, S., Cirillo, G., Nicoletta, F. P., Hassan, A., Vittorio, O., Picci, N. (2013). Spherical Gelatin/CNTs Hybrid Microgels as Electro-responsive Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 115-122.
- Hardy, J. G., Larrañeta, E., Donnelly, R. F., McGoldrick, N., Migalska, K., McCrudden, M. T. (2016). Hydrogel-Forming Microneedle Arrays Made from Light-Responsive Materials for On-Demand Transdermal Drug Delivery. *Molecular Pharmaceutics*, 907-914.
- Hasgöl, B. (2013). Karragenan Katkılı Yeni Polimer/Kil Kompozit Hidrojellerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Potansiyel Soğurum Kapasitelerinin Araştırılması.

Yüksek Lisans Tezi. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

- Hezaveh, H. ve Muhamad, I.I. (2013). Modification and Swelling Kinetic Study of Kappa-carrageenan-based Hydrogel for Controlled Release Study. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 182-191.
- Hoare, T. R. ve Kohane, D. S. (2008). Hydrogels in Drug Delivery: Progress and Challenges. *Polymer*, 1993-2007.
- Hoffman, A. S. (2012). Hydrogels for Biomedical Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 18-23.
- Hu, F., Fang, C., Wang, Z., Liu, C., Zhu, B. ve Zhu, L. (2017). Poly (N-vinyl imidazole) Gel Composite Porous Membranes for Rapid Separation of Dyes Through Permeating Adsorption. *Separation and Purification Technology*, 1-10.
- Indermuna, S., Choonaraa, Y. E., Kumara, P., Toita, L. C., Modib, G., Luttgec, R. (2014). An interfacially Plasticized Electro-responsive Hydrogel Fortransdermal Electro-activated and Modulated (TEAM) Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 52-65.
- Iohara, D., Okubo, O., Anraku, M., Uramatsu, S., Shimamoto, T., Uekama, K., vd. (2017). Hydrophobically Modified Polymer/ α -Cyclodextrin Thermoresponsive Hydrogels for Use in Ocular Drug Delivery. *Molecular Pharmaceutics*, 2740-2748.
- Işık, B. ve Dogantekin, B. (2005). Swelling Behavior of Poly(acrylamide-co-N-vinylimidazole) Hydrogels under Different Environment Conditions. *Journal of Applied Polymer Science*, 1783–1788.
- Işık, B. ve Günay, Y. (2004). Swelling Behavior of Thermoreversible Poly(Nisopropylacrylamide-Nisopropylacrylamide. *Journal of Applied Polymer Science*, 1619–1624.
- Jalalvandi, E., Cabral, J., Hanton, L. R. ve Moratti, S. C. (2016). Cyclodextrin-Polyhydrazine Degradable Gels for Hydrophobic Drug Delivery. *Materials Science and Engineering C*, 144-153.

- Kahraman, E. (2016). SBF Ortamında Üretilen Hidroksiapatit-Jelatin Kompozit Malzemelerin İlaç Salım Performansının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Karaman, M. (2012). Karboksil Grubu İçeren Monodispers-Makro Gözenekli Hidrojellerin Flavonoid İzolasyonu İçin Kullanımı. Yüksek Lisans Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Kasim, Z. D. (2016). Bentonit Ve Sodyum Aljinat İçeren Yeni Akrilamid/Potasyum 3-Sülfopropil Metakrilat Hibrit Hidrojellerin Eldesi, Karakterizasyonu ve Biyopotansiyel Kullanım Kapasitelerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Kaur, G., Grewal, J., Jyoti, K., Jain, U. K., Chandra, R. ve Madan, J. (2018). Oral Controlled and Sustained Drug Delivery Systems: Concepts, Advances, Preclinical and Clinical Status. *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems*, 567-626.
- Kaya, D. (2019). Synthesis and Modeling of Hydrogels for Controlled Drug Delivery. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Kızıllı, S., Karadağ, K., Aydın, G. O. ve Sönmez, H. B. (2015). Poly(alkoxysilane) Reusable Organogels for Removal of Oil/Organic Solvents from Water Surface. *Journal of Environmental Management*, 57-64.
- Kızıllı, S. (2019). Amfifilik Jeller: Sentezi, Karakterizasyonu ve Çözücü Etkileşim Özelliklerinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Kocaeli: Gebze Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Kızıllı, S. ve Sönmez, H. B. (2019). Star PEG-based Amphiphilic Polymers: Synthesis, Characterization and Swelling Behaviors. *Polymer Bulletin*, 2081-2096.
- Kiser, P. F., Wilson, G. ve Needham, D. (1998). A Synthetic Mimic of the Secretory Granule for Drug Delivery. *Nature*, 459-462.

- Koehler, J., Verheyen, L., Hedtrich, S. ve Brandl, F. P. (2017). Alkaline poly(ethylene glycol)-based Hydrogels for A Potential Use as Bioactive Wound Dressings. *Journal Of Biomedical Materials Research*, 3360-3368.
- Kolya, H., Jana, D., Sasmal, D., Jana, S. ve Tripathy, T. (2016). Sulfated Katira Gum-graft-poly(N-vinyl imidazole):A Useful Scavenger of Mercury(II) Ions. *Journal of Applied Polymer Science*, 44565(1-11).
- Korkmaz, Ö. (2014). Merkaptosüksinik Asit–Ce(IV) Başlatıcılı Sentezlenen İyonik Hidrojeller ile Sulu Çözeltilerden Cu(II) Uzaklaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Küçükada, K., Kaya, D. ve Alemdar, N. (2010). Modeling the Drug Release from Reduced Graphene Oxide-reinforced Hyaluronicacid/gelatin/poly(ethylene oxide) Polymeric Films. *Carbohydrate Polymers*, 189-197.
- Kwok, C. S., Mourad, P. D., Crum, L. A. ve Ratner, B. D. (2001). Self-assembled Molecular Structures as Ultrasonically-responsive Barrier Membranes for Pulsatile Drug Delivery. *Journal of Biomedical Materials Research*, 151-164.
- Lee, D.-H., Kim, J.-W. ve Suh, K.-D. (1999). Amphiphilic Urethane Acrylate Hydrogels: pH Sensitivity and Drug-releasing Behaviors. *Journal of Applied Polymer Science*, 1305-1311.
- Leitão, R. C., Moura, C. P., Silva, L. R., Ricardo, N. M., Feitosa, J. P. ve Rodrigues, F. H. (2015). Novel Superabsorbent Hydrogel Composite Based on Poly(Acrylamide-Co-Acrylate)/Nontronite: Characterization and Swelling Performance. *Química Nova*, 370-377.
- Li, J. ve Mooney, D. J. (2016). Designing Hydrogels for Controlled Drug Delivery. *Nature Reviews Materials*, 1-17.
- Li, N., Li, T., Lei, X., Fu, B., Liao, W. ve Qiu, J. (2014). Preparation and Characterization of Porous PDMS Beads for Oil and Organic Solvent Sorption. *Polymer Engineering and Science*, 2965-2969.

- Li, P., Wang, S., Chen, H. ve Zhang, S. (2018). A Novel Ion-activated in Situ Gelling Ophthalmic Delivery System Based on κ -carrageenan for Acyclovir. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 829-836.
- Lin, C. C. ve Metters, A. T. (2006). Hydrogels in Controlled Release Formulations: Network Design and Mathematical Modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1379–1408.
- Lin, Y., Zeng, Z., Li, Y., Sun, S., Liu, X., Heb, D. (2019). Self-Healing Zwitterionic Sulfobetaine Nanocomposite Hydrogels with Good Mechanical Properties. *RSC Advances*, 31806-31811.
- Liu, M., Song, X., Wen, Y., Zhu, J.-L. ve Li, J. (2017). Injectable Thermoresponsive Hydrogel Formed by Alginate-g-Poly(N-isopropylacrylamide) That Releases Doxorubicin-Encapsulated Micelles as a Smart Drug Delivery System. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 35673-35682.
- Liu, M., Wang, L., Su, H. ve Cao, H. (2013). pH-sensitive IPN Hydrogel Based on poly (aspartic acid) and poly (vinyl alcohol) for Controlled Release. *Polymer Bulletin*, 2815–2827.
- Liu, Q., Li, H. ve Lam, K. Y. (2017). Development of a Multiphysics Model to Characterize the Responsive Behavior of Magnetic-Sensitive Hydrogels with Finite Deformation. *The Journal of Physical Chemistry B*, 5633-5646.
- Liu, Y.-Y., Shao, Y.-H. ve Lu, J. (2006). Preparation, Properties and Controlled Release Behaviors of pH-induced Thermosensitive Amphiphilic Gels. *Biomaterials*, 4016–4024.
- Loh, X. J., Guerinb, W. ve Guillaumeb, S. M. (2012). Sustained Delivery of Doxorubicin from Thermogelling Poly(PEG/PPG/PTMC Urethane) for Effective Eradication of Cancer Cells. *Journal of Materials Chemistry*, 21249-21256.
- Luo, C., Yang, Q., Lin, X., Qi, C. ve Li, G. (2019). Preparation and Drug Release Property of Tanshinone IIA Loaded Chitosanmontmorillonite. *International Journal of Biological Macromolecules*, 721-729.

- Midya, L., Das, R., Bhaumik, M., Sarkar, T. ve Maity, A. (2019). Removal of Toxic Pollutants from Aqueous Media Using Poly (vinyl imidazole) Crosslinked Chitosan Synthesised Through Microwave Assisted Technique. *Journal of Colloid and Interface Science*, 187-197.
- Mishra, S., Rani, P., Sen, G. ve Dey, K. P. (2018). Preparation, Properties and Application of Hydrogels: A Review. V. K. Thakur ve M. K. Thakur (Ed.), *Hydrogels Recent Advances* içinde (145-173), Springer.
- Molina, M. J., Gomez-Anton, M. R. ve Pierola, I. F. (2007). Determination of the Parameters Controlling Swelling of Chemically Cross-Linked pH-Sensitive Poly(N-vinylimidazole) Hydrogels. *Journal of Physical Chemistry B*, 12066-12074.
- Molina, M. J., Gomez-Anton, M. R., Rivas, B. L., Maturana, H. A. ve Pierola, I. F. (2001). Removal of Hg(II) from Acid Aqueous Solutions by Poly(N-Vinylimidazole) Hydrogel. *Journal of Applied Polymer Science*, 1467–1475.
- Mothilal, M., Krishna, M., Teja, S., Manimaran, V. ve Damodharn, N. (2014). Formulation and Evaluation of Naproxen-Eudragit Rs 100 Nanosuspension Using Factorial Design. *International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 449-455.
- Moyer, S. (1986). Pharmacokinetics of Naproxen Sodium. *Cephalalgia*, 77-80.
- Mukhopadhyay, P., Sarkar, K., Bhattacharya, S., Bhattacharyya, A., Mishra, R. ve P.P.Kundu. (2014). pH Sensitive N-succinyl Chitosan Grafted Polyacrylamide Hydrogel for Oral Insulin Delivery. *Carbohydrate Polymers*, 627-637.
- Nutan, B., Chandel, A. K., Bhalani, D. V. ve Jewrajka, S. K. (2017). Synthesis and Tailoring the Degradation of Multi-responsive Amphiphilic Conetwork Gels and Hydrogels of Poly(β -amino ester) and Poly(amido amine). *Polymer*, 265-274.
- Oktay, S. (2018). Fabrication Of Hydrogel for Controlled Drug Delivery by Using Photopolymerization Technique. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

- Opeyemi, O. T. ve Adegbenro, O. (2018). Development and Characterization of Direct Compressed Matrix Mini Tablets of Naproxen Sodium. *Universal Journal Of Pharmaceutical Research*, 68-73.
- Özay, O., Ekici, S., Baran, Y., Kubilay, S., Aktas, N. ve Sahiner, N. (2010). Utilization of Magnetic Hydrogels in the Separation of Toxic Metal Ions from Aqueous Environments. *Desalination*, 57-64.
- Ozmen, F., Kavaklı, P. A. ve Güven, O. (2011). Removal of Phosphate by Using Copper-Loaded Poly(Nvinylimidazole)Hydrogels as Polymeric Ligand Exchanger. *Journal of Applied Polymer Science*, 613–619.
- Özay, Ö. (2012). Değişik Boyutta ve Yapıda 4-Vinilpiridin (4-Vp) Esaslı Polimerik Materyaller ve Bunların Uygulama Alanlarının Araştırılması. Doktora Tezi. Çanakkale: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Özenir, Z. (2012). Dekstran Sülfat/Glisidil Metakrilat Hidrojellerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Özkan, A. (2019). Hidrofobik Monomer İçerikli Hidrojel Sentezi ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Eskişehir Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Parhi, R. (2017). Cross-Linked Hydrogel for Pharmaceutical Applications: A Review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 515-530.
- Pekel, N. (1998). Poli (N-vinilimidazol) ve (N-vinilimidazol)/maleik Asit Hidrojellerinin Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Metal İyonu Adsorbsiyonunda Kullanımı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Peng, X., Yan, Z., Hu, L., Zhang, R., Liu, S., Wang, A. (2020). Adsorption Behavior of Hexavalent Chromium in Aqueous Solution by Polyvinylimidazole Modified Cellulose. *International Journal of Biological Macromolecules*, 1184-1193.
- Peppas, N., Bures, P., Leobandung, W. ve Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in Pharmaceutical Formulations. *European Journal of Pharmacology*, 27-46.

- Pour, Z. S. ve Ghaemy, M. (2015). Removal of Dyes and Heavy Metal Ions from Water by Magnetic Hydrogel Beads Based on Poly(vinylalcohol)/carboxymethyl starch-g-poly(vinylimidazole). *The Royal Society of Chemistry*, 64106–64118.
- Pour, Z. S. ve Ghaemy, M. (2016). Preparation of poly(vinylalcohol)/poly(acrylamide-co-vinyl imidazole)/-Fe₂O₃ semi-IPN Nanocomposite and Their Application for Removal of Heavy Metal Ions From Water. *Polymers for Advanced Technologies*, 1557–1568.
- Primo, G. A., Manzano, M. F., Romero, M. R. ve Igarzabal, C. I. (2015). Synthesis and Characterization of Hydrogels from 1-vinylimidazole. Highly Resistant co-Polymers with Synergistic Effect. *Materials Chemistry and Physics*, 365-375.
- Qiao, Y., Xu, S., Zhu, T., Tang, N., Bai, X. ve Zheng, C. (2019). Preparation of Printable Double-Network Hydrogels with Rapid Self-Healing and High Elasticity Based on Hyaluronic Acid for Controlled Drug Release. *Polymer*, 1-11.
- Qiu, Y. ve Park, K. (2001). Environment-Sensitive Hydrogels for Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 321-339.
- Qureshi, D., Nayak, S. K., Maji, S., Anis, A., Kim, D. ve Pal, K. (2019). Environment Sensitive Hydrogels for Drug Delivery Applications. *European Polymer Journal*, 1-39.
- Radhy, N. D. (2016). Naproxen Sodium Release from Poly(acrylic acid-co- N-vinyl-2-pyrrolidone) Hydrogels. *AL-Qadisiyha Journal For Science*, 64-76.
- Ramazani-Harandi, M., Zohuriaan-Mehr, M., Yousefi, A., Ershad-Langroudi, A. ve Kabiri, K. (2006). Rheological Determination of the Swollen Gel Strength of Superabsorbent Polymer Hydrogels. *Polymer Testing*, 470-474.
- Rege, P. R., Shukla, D. J. ve Block, L. H. (2003). Chitosan-drug Complexes: Effect of Electrolyte on Naproxen Release in Vitro. *International Journal of Pharmaceutics*, 259-272.
- Reijenga, J., Hoof, A., Loon, A. ve Teunissen, B. (2013). Development of Methods for the Determination of pKa. *Analytical Chemistry Insights*, 53–71.

- Roy, S. G. ve De, P. (2014). Swelling Properties Of Amino Acid Containing Cross-Linked Polymeric Organogels and Their Respective Polyelectrolytic Hydrogels with pH and Salt Responsive Property. *Polymer*, 5425-5434.
- Rumyantsev, A. M., Pan, A., Roy, S. G. ve De, P. (2016). Polyelectrolyte Gel Swelling and Conductivity vs Counterion Type, Cross-Linking Density, and Solvent Polarity. *Macromolecules*, 6630-6643.
- Sabaa, M. W., Hanna, D. H., Elella, M. H. ve R. Mohamed, R. (2019). Encapsulation of Bovine Serum Albumin within Novel Xanthan Gum Based Hydrogel for Protein Delivery. *Materials Science and Engineering: C*, 1044-1055.
- Sarangi, D., Mekap, S. K., Patro, S.K., Rana R. ve Mahapatra, M. (2018). Formulation and In Vitro Evaluation Of Immediate Release Softgel of Naproxen Sodium. *Journal Of Harmonized Research in Applied Sciences*, 286-296.
- Sarkar, K., Sadat, S. M., Islam, S. ve Jalil, R. (2011). Study of Ethyl Cellulose Based Sustained Release Microspheres of Naproxen Sodium. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123-129.
- Shi, X., Jietang ve Wang, A. (2015). Development of a Superporous Hydroxyethyl Cellulose-Based Hydrogel by Anionic Surfactant Micelle Templating with Fast Swelling and Superabsorbent Properties. *Applied Polymer Science*, 42027 (1-8).
- Shi, X.F., Yu, Z.-Y., Guo, X., Wang, C.-F. ve Chen, S. (2012). Electrochromic Performances and Photoluminescence Characteristics of Versatile N-vinylimidazole-based Hybrid Hydrogels. *Colloid and Polymer Science*, 371-377.
- Singhal, R. ve Gupta, K. (2016). A Review: Tailor-made Hydrogel Structures (Classifications and Synthesis Parameters). *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 54-70.
- Sop, E. S. (2013). Doku Genişletme Amaçlı Hidrojel Sentezi, Karakterizasyonu ve Şişme Kinetiği. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

- Şafaklı, A. (2014). Antimikrobiyal Özelliğe Sahip Yeni Polimerik Kompozitlerin Sentezi ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Şahin, M. (2013). Hidrofobik Etkileşimlerle Oluşan Tersinir Hidrojellerin Ayrışması ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Şahiner, N. ve Özay, O. (2011). Highly Charged p(4-vinylpyridine-co-vinylimidazole) Particles for Versatile Applications: Biomedical, Catalysis and Environmental. *Reactive and Functional Polymers*, 607–615.
- Şimşek, Ş. R. (2011). Manyetik Hidrojel Nanokompozitlerine Lakkaz İmmobilizasyonu ve Metil Oranjın Renginin Giderilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Tan, N. (2008). Kitosan-Poliakrilik Asit-Poliakrilamid İçeren IPN Tipi Hidrojellerin Şişme Davranışları ve Yara İyileşmesine Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Tarley, C. R., Andrade, F. N., Santana, H., Zaia, D. A., Beijo, L. A. ve Segatelli, M. G. (2012). Ion-imprinted Polyvinylimidazole-Silica Hybrid Copolymer for Selective Extraction of Pb(II): Characterization and Metal Adsorption Kinetic and Thermodynamic Studies. *Reactive and Functional Polymers*, 83-91.
- Thakur, S., Thakur, V. K. ve Arotiba, O. A. (2018). History, Classification, Properties and Application of Hydrogels:An Overview. M. K. Thakur ve V. K. Thakur (Ed.) *Hydrogels Recent Advances* içinde (29-50), Springer.
- Topaç, F. (2012). Maleik Asit, Nişasta ve Kaolin İçeren Akrilamid Esaslı Kompozit Hidrojellerin Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Yüzeye Soğurum Çalışmalarının Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Tu, J., Chen, L., Fang, Y., Wang, C. ve Chen, S. (2010). Facile Synthesis of Amphiphilic Gels by Frontal Free-Radical Polymerization. *Journal of Polymer Science*, 823-831.

- Tu, J., Zhou, J., Wang, C.-F., Zhang, Q. ve Chen, S. (2010). Facile Synthesis of N-Vinylimidazole-Based Hydrogels via Frontal Polymerization and Investigation of Their Performance on Adsorption of Copper Ions. *Journal of Polymer Science*, 4005–4012.
- Uçarsu, F. (2005). Hidrojel Partiküllerin (p(Aac-Aa)) İnsan Serumundan Albumin ve İmmunoglobulin Saflaştırılmasında Kullanılması ve Saflık Derecelerinin HPLC’de Tayini. Yüksek Lisans Tezi. Kırıkkale: Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Uğur, H. (2018). Metakrilik Asit Esaslı Hidrojellerin Elde Edilmesi ve Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ulusoy, A. ve Dikmen, N. (2020). Hidrojellerin Tıpta Uygulamaları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 129-137.
- Ülker, A. (2019). Yeni Kıl-Polimer Kompozitlerinin Sentezlenmesi ile Sulu Çözeltilerden Brilliant Yellow Boyasının Giderimi. Yüksek Lisans Tezi. Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ünel, F. (2014). Hidroksiapatit/Jelatin Hidrojelleriyle Atık Sulardan Kurşun(II)’nin Gideriminin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Mersin: Mersin Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Üzüm, Ö. B. ve Karadağ, E. (2007). Swelling Characterization of Novel Ternary Semi-Ipns:Acrylamide/1-Vinylimidazole/Peg Hydrogels. *Polymers For Advanced Technologies*, 483–489.
- Üzüm, Ö. B. ve Karadağ, E. (2010). Equilibrium Swelling Studies of Chemically Cross-Linked Highly Swollen Acrylamide-Sodium Acrylate Hydrogels in Various Water-Solvent Mixtures. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 609-616.
- Valencia, J. ve Pierola, I. F. (2002). Swelling Kinetics of Poly(N-vinylimidazole-co-sodiumstyrenesulfonate) Hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 191-200.

- Wang, F., Zheng, Y., Zhu, Y. ve Wang, A. (2016). Preparation of Chitosan-g-Poly(Vinylimidazole-co-2-Acrylamido-2-Methyl Propane Sulfonic Acid) Granular Hydrogel for Selective Adsorption of Hg^{2+} . *Water Air Soil Pollution*, 110 (1-12).
- Wang, C.Y., Yang, C.-H., Lin, Y.-S., Chen, C.-H. ve Huang, K.-S. (2012). Anti-Inflammatory Effect with High Intensity Focused Ultrasound-Mediated Pulsatile Delivery of Diclofenac. *Biomaterials*, 1547-1553.
- Wang, Y., Xiong, Y., Wang, J. ve Zhang, X. (2017). Ultrasonic-assisted Fabrication of Montmorillonite-Lignin Hybrid Hydrogel: Highly Efficient Swelling Behaviors and Super-Sorbent for Dye Removal from Wastewater. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 903-913.
- Wu, Z., Zhang, Y.-N., Wang, X., Chen, J.-F. ve Yu, S.-H. (2014). Carbon Nanofiber Aerogels for Emergent Cleanup of Oil Spillage And Chemical Leakage Under Harsh Conditions. *Scientific Reports*, 1-6.
- Yalçın, A. (2011). Manyetik Alana Duyarlı Jelatin Hidrojellerin Hazırlanması ve İlaç Salım Profilinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
- Yasaei, M., Khakbiz, M., Ghasemi, E. ve Zamanian, A. (2019). Synthesis and Characterization of $ZnAl-NO_3(-CO_3)$ Layered Double Hydroxide: A Novel Structure for Intercalation and Release of Simvastatin. *Applied Surface Science*, 782-791.
- Yati, İ., Karadağ, K. ve Sönmez, H. B. (2015). Amphiphilic Poly(ethylene glycol) Gels and Their Swelling Features. *Polymers Advanced Technologies*, 635-644.
- Yıldız, G. ve Şenkal, B. F. (2016). Formation of Composites Between Polyvinylimidazole and Bentonites and Their Use for Removal of Remazol Black B from Water. *Separation Science and Technology*, 2596-2603.
- Yousef, S. (2016). Polymer Nanocomposite Components: A Case Study on Gears. *Lightweight Composite Structures in Transport*, 385-420.

- Zanganeh, S., Ho, J., Aieneravaie, M., Erfanzadeh, M., Pauliah, M. ve Spitler, R. (2018). Chapter 9-Drug Delivery. S. Laurent ve M. Mahmoudi (Ed.), *Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications* içinde, 247-271.
- Zhou, L., He, B. ve Zhang, F. (2012). Facile One-Pot Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles Cross-linked Magnetic Poly(vinyl alcohol) Gel Beads for Drug Delivery. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 192-199.
- Zhu, M.-L., Lu, Q.-L., Ma, K.-Z., Meng, Y.-F. ve Jiang, Y. (2015). Preparation and Properties of Controllable Amphiphilic P(NIPAM-co-LMA) Gel for Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 245-250.
- Zrinyi, M., Gyenes, T., Juriga, D. ve Kim, J.-H. (2013). Volume Change of Double Cross-Linked Poly(Aspartic Acid) Hydrogels Induced by Cleavage of One of the Crosslinks. *Acta Biomaterialia*, 5122-5131.
- http-1. ScienceDirect/ Octanol-Water Partition Coefficient. <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/octanol-water-partition-coefficient> (Eriřim Tarihi: 3.10.2020).

ÖZGEÇMİŞ

Orcid ID : <https://orcid.org/0000-0002-0785-5760>
Adı Soyadı : Aslıhan KAYHAN
Doğum Yeri ve Yılı : Hani/1990
Yabancı Dil : İngilizce
E-posta : aslikayhan947@gmail.com

Eğitim:

- 2013, Akdeniz Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü
- 2007, Hani Lisesi