



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



DOKTORA TEZİ

**UYARIYA DUYARLI BİYOPOLİMER JELLERİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ SALIMINDA
KULLANIMLARININ İNCELENMESİ**

Zehra ÖZBAŞ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimyasal Teknolojiler Programı

Danışman

Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ

Mart,2014

İSTANBUL

Bu çalışma 21/03/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Kimyasal Teknolojiler Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

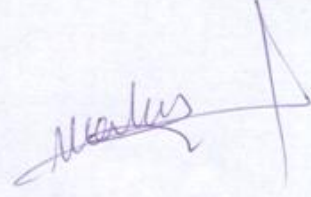
Tez Jürisi:



Prof. Dr. Gülten Gürdağ (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



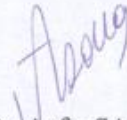
Prof. Dr. Oğuz OKAY
İstanbul Teknik Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi



Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. M. Ali GURKAYNAK
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Ayfer SARAÇ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 11970 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Tez izleme komitemde bulunan hocalarım Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ ve Prof. Dr. Oğuz OKAY'a yardım ve desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Başta Kimyasal Teknolojiler Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet KAŞGÖZ olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma ve doktora eğitimim boyunca yanımda olan ve manevi desteklerinin yanında çalışmalarım sırasında yardımlarını da esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Gamze ÇETİN, Nazlı SÖKMEN BEDEL, Seda BEKİN, Shokat SARMAD, Dariush NIKJOO, Gökçen YENİCİ, Emine ESEN ve Canan Püren ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

DSC ve TGA analizlerindeki yardımlarından dolayı Sayın Yard. Doç. Dr. Serkan EMİK ve Ayça BAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi yardımlarıyla en büyük destekçim olan sevgili aileme sonsuz sabır, hoşgörü ve desteklerinden dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Mart, 2014

Zehra ÖZBAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ	x
SİMGE VE KISALTIMA LİSTESİ	xii
ÖZET.....	xiii
SUMMARY	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR	3
2.1.HİDROJELLER.....	3
2.1.1.Hidrojellerin Sınıflandırılması	4
2.1.2.Hidrojellerin Sentezi	6
2.1.3.Hidrojellerde Suyun Konumu	8
2.1.4. Hidrojellerin Şişmesi	8
2.1.4.1.Nötral Hidrojellerin Şişmesi	9
2.1.4.2.İyonik Hidrojellerin Şişmesi.....	10
2.1.5.Hidrojellerin Şişme Kinetikleri.....	11
2.2.AKILLI HİDROJELLER	13
2.2.1.Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller	14
2.2.2.pH'a Duyarlı Hidrojeller.....	15
2.3.HİDROJELLERİN KULLANIM ALANLARI.....	18
2.4.HİDROJELLERDE ELASTİK MODÜL	20
2.5.İÇ İÇE GEÇMİŞ POLİMER AĞ YAPISI (INTERPENETRATING POLYMER NETWORK, IPN).....	22
2.5.1.Karakterizasyon Metodları.....	24
2.5.2.Morfolojik Karakteristikleri.....	25
2.6.KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ	25
2.6.1.Kontrollü Salım Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları.....	28
2.6.2.Kontrollü İlaç Salımı Yapan Polimerik Sistemlerin Sınıflandırılması	30

2.6.2.1. Diffüzyon Kontrollü Sistemler	31
2.6.2.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler	33
2.6.2.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler	35
2.6.2.4. Modüle Edilmiş Sistemler.....	37
2.7. ÇALIŞMADAKİ YARI-IPN JELLERİN HAZIRLANMASINDA KULLANILAN BİYOPOLİMER VE MONOMERLERİN ÖZELLİKLERİ.....	37
2.7.1. Kitosan (CS).....	37
2.7.1.1. Kitosanın Üretim Yöntemleri	39
2.7.1.2. Kitosanı Karakterize Eden Bazı Özellikler	40
2.7.1.3. Kitosanın Kimyasal ve Biyolojik Özellikleri	42
2.7.1.4. Kitin, Kitosan ve Türevlerinin Uygulama Alanları.....	43
2.7.1.5. Kitosan Hidrojellerinin Sınıflandırılması	44
2.7.1.6. pH'a Duyarlı Şişme	50
2.7.1.7. Kitosanın Çapraz Bağlanması	51
2.7.2. Akrlamid ve N-hidroksi akrilamid.....	52
2.8. KİTOSAN VE TÜREVLERİNDEN ELDE EDİLEN HİDROJELLERİN HAZIRLANMASI VE İLAÇ SALIMINDA KULLANIMLARI İLE İLGİLİ LİTERATÜR ÇALIŞMALARI.....	54
3. MALZEME VE YÖNTEM	74
3.1. KULLANILAN KİMYASALLAR	74
3.2. KULLANILAN CİHAZLAR	74
3.3. KULLANILAN YÖNTEMLER.....	75
3.3.1. Kitosanın Viskozite Ortalama Molekül Ağırlığının Belirlenmesi	75
3.3.2. Kitosanın Deasetilasyon Derecesinin Tayini	77
3.3.2.1. Elemental Analiz Yöntemi	77
3.3.2.2. FTIR Yöntemi	77
3.3.2.3. Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi	77
3.3.2.4. İndikatör ile Asit-Baz Titrasyonu Yöntemi	78
3.3.3. Çapraz Bağlı Kitosan Jellerinin Hazırlanışı.....	79
3.3.4. Reaksiyona Girmeyen Kitosan Miktarı Tayini	80
3.3.5. İlaç Yüklenmiş ve Yüklenmemiş Yarı-IPN Jellerin Hazırlanışı.....	80
3.3.6. Hammadde ve Ürünlerin Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (FTIR) ile Analizi.....	82
3.3.7. Hammadde ve Ürünlerin X-Işını Kırınım (XRD) Analizi.....	83
3.3.8. Hammadde ve Ürünlerin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ve Termogravimetrik Analiz (TGA) ile Termal Analizi.....	83

3.3.9. Ürünlerin Destile Su ve Farklı pH'lardaki Şişme Değerlerinin Belirlenmesi	83
3.3.10. Şişme Kinetiğinin Belirlenmesi	84
3.3.11. İlaç Yükleme ve Salım Özelliklerinin İncelenmesi	85
3.3.12. Gerilim-Gerinim Ölçüm Yöntemi.....	86
4. BULGULAR	88
4.1. KİTOSANIN VİSKOZİTE ORTALAMA MOLEKÜL AĞIRLIĞININ BELİRLENMESİ.....	88
4.2. KİTOSANIN DEASETİLASYON DERESESİNİN TAYİNİ.....	89
4.2.1. Elemental Analiz Yöntemi.....	89
4.2.2. FTIR Yöntemi	89
4.2.3. Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi	89
4.2.4. İndikatör ile Asit-Baz Titrasyonu Yöntemi	90
4.3. ÇAPRAZ BAĞLI KİTOSAN JELLERİNE AİT GÖRÜNTÜLER	91
4.4. REAKSİYONA GİRMEYEN KİTOSAN MİKTARI.....	91
4.5. İLAÇ YÜKLÜ JELLERİN GÖRÜNTÜLERİ	92
4.6. FOURİER TRANSFORM İNFRARED SPEKTROSKOPİSİ (FTIR) ANALİZLERİ.....	93
4.7. HAMMADDE VE ÜRÜNLERİN X-IŞINI KIRINIM (XRD) ANALİZİ	105
4.8. HAMMADDE VE ÜRÜNLERİN DİFERANSİYEL TARAMALI KALORİMETRE (DSC) VE TGA/DTG İLE TERMAL ANALİZİ.....	116
4.9. ÜRÜNLERİN DESTİLE SU VE TAMPON ÇÖZELTİLERDEKİ ŞİŞME DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ	127
4.10. ŞİŞME KİNETİĞİ MEKANİZMASININ BELİRLENMESİ.....	140
4.11. İLAÇ YÜKLEME VE SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ	144
4.12. GERİLİM-GERİNİM ÖLÇÜM YÖNTEMİ	154
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	174
KAYNAKLAR	179
ÖZGEÇMİŞ.....	198

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Hidrojellerde dört temel moleküler etkileşim.	4
Şekil 2.2: Hidrojellerin sınıflandırılması.	4
Şekil 2.3: Serbest radikal polimerizasyonu ile oluşan çapraz bağlı hidrojeller.	7
Şekil 2.4: Bir hidrojelde su diffüzyonunun şematik gösterimi.	13
Şekil 2.5: Hidrojellerin uyarı çeşitleri.	14
Şekil 2.6: Sıcaklığa duyarlı bazı polimerler; poli(N-izopropil akrilamid) (a), poli(N,N-dietil akrilamid) (b) ve poli(N-izopropil akrilamid-ko-butil metakrilat) (c).	14
Şekil 2.7: Polielektrolit hidrojellerin pH'a bağlı iyonizasyonu (üstte PAA, altta PDEAEM'in iyonizasyonu gösterilmiştir).	16
Şekil 2.8: pH'a duyarlı (a) anyonik, (b) katyonik hidrojellerin şişmesi.	17
Şekil 2.9: İyonik hidrojellerin pH'a bağlı şişme davranışı.	17
Şekil 2.10: Gerilme-gerinim ölçme cihazı.	21
Şekil 2.11: Ardarda gerçekleştirilen IPN yapıya ait sentez şeması.	23
Şekil 2.12: Eş zamanlı gerçekleştirilen IPN yapıya ait sentez şeması.	23
Şekil 2.13: Tam-IPN ve yarı-IPN yapının şematik gösterimi.	24
Şekil 2.14: Geleneksel ve kontrollü salım sistemlerinin salım profilleri.	27
Şekil 2.15: Polimer matristen kontrollü ilaç salımı sağlanan mekanizmaların şematik gösterimi.	31
Şekil 2.16: Diffüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik görünümü.	32
Şekil 2.17: Difüzyon kontrollü matriks sistemlerin şematik görünümü.	33
Şekil 2.18: Vücutta aşınan sistemlerden ilaç salımı.	34
Şekil 2.19: Zincire takılı sistemlerden ilaç salımı.	34
Şekil 2.20: Şişme kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı, D: ilaç molekülü.	36
Şekil 2.21: Ozmotik kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı.	37

Şekil 2.22: Kitosanın kimyasal yapısı.	38
Şekil 2.23: Asetik asitte çözülmüş kitosanın açık formülü.	39
Şekil 2.24: Kitosan hidrojellerinin yapısı.	45
Şekil 2.25: Çapraz bağlı kitosan içeren bir yarı-IPN için pH'a duyarlı şişme.	47
Şekil 2.26: Glutaraldehit ile çapraz bağlanmış kitosanın yapısı (Kotadiya ve diğ., 2009).	52
Şekil 2.27: NMBA ile çapraz bağlanmış poliakrilamid.	54
Şekil 3.1: 5-Fluorouracil'in kimyasal formülü.	85
Şekil 4.1: CS çözeltisinin η_{red} ve η_{inh} değerlerinin konsantrasyon ile değişimi.	88
Şekil 4.2: Toz CS'ın FTIR spektrumu [dalga sayısı(cm^{-1})-absorbans(A)].	89
Şekil 4.3: CS'ın HCl'deki çözeltisinin NaOH ile potansiyometrik titrasyonunda pH'ın NaOH sarfiyatı ile değişimi.	90
Şekil 4.4: GA ile çapraz bağlanmış ve 5-FU içeren CS jellerinin (CS:GA:F+) görüntüleri.	91
Şekil 4.5: CS çözeltilerine ait kalibrasyon eğrisi.	92
Şekil 4.6: 5-FU yüklenmiş CS içermeyen jellerin (CS0:F+) görüntüleri.	92
Şekil 4.7: 5-FU yüklenmiş CS1 jellerin (CS1:F+) görüntüleri.	93
Şekil 4.8: 5-FU yüklenmiş CS2 jellerin (CS2:F+) görüntüleri.	93
Şekil 4.9: Toz CS ve kitosonyum asetatı ait FTIR spektrumları.	94
Şekil 4.10: CS:GA:F- jellerine ait FTIR spektrumları.	96
Şekil 4.11: 5-FU'ya ait FTIR spektrumu.	97
Şekil 4.12: CS:GA:F+ jellerine ait FTIR spektrumları.	98
Şekil 4.13: CS:GA:F+ jellerine ait görüntüler.	98
Şekil 4.14: CS0:F- jellerinin FTIR spektrumları.	99
Şekil 4.15: CS0:F+ jellerinin FTIR spektrumları.	101
Şekil 4.16: CS1:F- jellerinin FTIR spektrumları.	102
Şekil 4.17: CS1:F+ jellerinin FTIR spektrumları.	103
Şekil 4.18: CS2:F- jellerinin FTIR spektrumları.	104
Şekil 4.19: CS2:F+ jellerinin FTIR spektrumları.	104
Şekil 4.20: Toz CS ve kitosonyum asetatın X-ışını kırınım deseni.	106

Şekil 4.21: 5-FU'nun X-ışını kırınım deseni.	107
Şekil 4.22: Kitosonyum asetat ve CS:GA:F- jellerine ait X-ışını kırınım deseni.	108
Şekil 4.23: 5-FU ve CS1:GA jellerine ait X-ışını kırınım deseni.	109
Şekil 4.24: 5-FU ve CS2:GA jellerine ait X-ışını kırınım deseni.	109
Şekil 4.25: 5-FU ve CS:GA:F+ jellerine ait X-ışını kırınım deseni.	110
Şekil 4.26: CS0:F- jellerinin X-ışını kırınım desenleri.	111
Şekil 4.27: CS0:F+ jellerinin X-ışını kırınım desenleri.	111
Şekil 4.28: CS1:F- jellerinin X-ışını kırınım desenleri.	113
Şekil 4.29: CS1:F+ jellerinin X-ışını kırınım desenleri.	113
Şekil 4.30: CS2:F- jellerinin X-ışını kırınım desenleri.	115
Şekil 4.31: CS2:F+ jellerinin X-ışını kırınım desenleri.	115
Şekil 4.32: Toz CS, kitosonyum asetat ile ilaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS:GA jellerinin DSC eğrileri.	117
Şekil 4.33: 5-FU'ya ait DSC eğrisi.	118
Şekil 4.34: Toz CS ile CS2:GA:F- ve CS2:GA:F+ jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri.	119
Şekil 4.35: CS0:F- jellerinin DSC eğrileri.	120
Şekil 4.36: CS0:F+ jellerinin DSC eğrileri.	120
Şekil 4.37: A100:F+, A50:H50:F+ ve H100:F+ jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri. ...	121
Şekil 4.38: CS1:F- jellerinin DSC eğrileri.	122
Şekil 4.39: CS1:F+ jellerinin DSC eğrileri.	122
Şekil 4.40: CS1:A100:F+, CS1:A50:H50:F+ ve CS1:H100:F+ jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri.	124
Şekil 4.41: CS2:F- jellerinin DSC eğrileri.	125
Şekil 4.42: CS2:F+ jellerinin DSC eğrileri.	125
Şekil 4.43: CS2:A100:F+, CS2:A50:H50:F+ ve CS2:H100:F+ jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri.	126
Şekil 4.44: A50:H50:F-, CS1:A50:H50:F- ve CS2:A50:H50:F- jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri.	127
Şekil 4.45: CS:GA:F+ jellerinin destile su ve farklı pH'lardaki tampon çözeltilerdeki şişme denge değerleri.	129

Şekil 4.46: CS0:F+ jellerinin destile sudaki şişme değerlerinin zamanla değişimi.....	130
Şekil 4.47: CS1:F+ jellerinin destile sudaki şişme değerlerinin zamanla değişimi.....	131
Şekil 4.48: CS2:F+ jellerinin destile sudaki şişme değerlerinin zamanla değişimi.....	132
Şekil 4.49: CS içeren ve içermeyen tüm jellerin destile sudaki şişme denge değerlerinin karşılaştırılması.....	132
Şekil 4.50: CS0:F+ pH=2.1'deki şişme değerlerinin zamanla değişimi.....	133
Şekil 4.51: CS1:F+ jellerinin pH=2.1'deki şişme değerlerinin zamanla değişimi.....	134
Şekil 4.52: CS2:F+ jellerinin pH=2.1'deki şişme değerlerinin zamanla değişimi.....	134
Şekil 4.53: CS içeren ve içermeyen tüm jellerin pH=2.1'deki şişme denge değerleri.....	135
Şekil 4.54: CS0:F+ jellerinin pH=7.4'deki şişme değerlerinin zamanla değişimi.....	136
Şekil 4.55: CS1:F+ jellerinin pH=7.4'deki şişme değerlerinin zamanla değişimi.....	136
Şekil 4.56: CS2:F+ jellerinin pH=7.4'deki şişme değerlerinin zamanla değişimi.....	137
Şekil 4.57: CS içeren ve içermeyen tüm jellerin pH=7.4'deki şişme denge değerleri.....	138
Şekil 4.58: 5-FU'a ait destile sudaki kalibrasyon eğrisi.....	145
Şekil 4.59: 5-FU'a ait pH=2.1'deki kalibrasyon eğrisi.....	145
Şekil 4.60: 5-FU'a ait pH=7.4'deki kalibrasyon eğrisi.....	146
Şekil 4.61: CS:GA:F+ jellerinin pH=2.1'deki zamana bağlı % salım grafiği.....	149
Şekil 4.62: CS0:F+ jellerinin pH=2.1'deki ilaç salımının zamanla değişimi.....	150
Şekil 4.63: CS1:F+ jellerinin pH=2.1'deki ilaç salımının zamanla değişimi.....	150
Şekil 4.64: CS2:F+ jellerinin pH=2.1'deki ilaç salımının zamanla değişimi.....	151
Şekil 4.65: CS:GA:F+ jellerinin pH=7.4'deki ilaç salımının zamanla değişimi.....	152
Şekil 4.66: CS0:F+ jellerinin pH=7.4'de 5-FU salımının zamanla değişimi.....	153
Şekil 4.67: CS1:F+ jellerinin pH=7.4'de 5-FU salımının zamanla değişimi.....	153
Şekil 4.68: CS2:F+ jellerinin pH=7.4'de 5-FU salımının zamanla değişimi.....	154
Şekil 4.69: A100:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.....	155
Şekil 4.70: A75:H25:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.....	156
Şekil 4.71: A50:H50:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.....	157
Şekil 4.72: A25:H75:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.....	158

Şekil 4.73: H100:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.	159
Şekil 4.74: CS1:A100:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.	160
Şekil 4.75: CS1:A75:H25:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.	161
Şekil 4.76: CS1:A50:H5F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.....	162
Şekil 4.77: CS1:A25:H75:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.	163
Şekil 4.78: CS1:H100:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.	164
Şekil 4.79: CS2:A100:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.	165
Şekil 4.80: CS2:A75:H25:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.	166
Şekil 4.81: CS2:A50:H50:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.	167
Şekil 4.82: CS2:A25:H75:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.	168
Şekil 4.83: CS2:H100:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.	169
Şekil 4.84: İlaç yüklü jellerin elastik modül değerleri.....	171
Şekil 4.85: CS0:F+ jellerinin gerilim-gerinim eğrileri.	172
Şekil 4.86: CS1:F+ jellerinin gerilim-gerinim eğrileri.	172
Şekil 4.87: CS2:F+ jellerinin gerilim-gerinim eğrileri.	173

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Hidrojellerin sentezinde kullanılan bazı doğal polimerler ve sentetik monomerler.	6
Tablo 2.2: pH'a duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan başlıca monomerler.....	16
Tablo 2.3: Jellerin teknolojik uygulamaları.	18
Tablo 2.4: Kitosanın kimyasal ve biyolojik özellikleri.....	43
Tablo 2.5: Kitin, kitosan ve türevlerinin uygulama alanları.	44
Tablo 3.1: Farklı yüzdelerde CS içeren çözeltiler için çapraz bağlamada kullanılan besleme bileşimleri ve polimer kodları.....	79
Tablo 3.2: Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan besleme bileşimleri ve polimer kodları.	82
Tablo 3.3: Tampon çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler.....	84
Tablo 4.1: Farklı konsantrasyondaki CS çözeltilerinin 30°C'daki akma süresi ve viskozite değerleri.....	88
Tablo 4.2: Farklı yöntemler kullanılarak hesaplanan deasetilasyon derecelerinin karşılaştırılması.....	90
Tablo 4.3: Toz CS, kitosonyum asetat ve 5-FU ile ilaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS:GA jellerinin karakteristik FTIR bantlarına ait dalga sayıları ve ilgili gruplar.	99
Tablo 4.4: İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS0 jellerinin karakteristik FTIR bantlarına ait dalga sayıları ve ilgili gruplar.	101
Tablo 4.5: İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS1 jellerinin karakteristik FTIR bantlarına ait dalga sayıları ve ilgili gruplar.	103
Tablo 4.6: İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS2 jellerinin karakteristik FTIR bantlarına ait dalga sayıları ve ilgili gruplar.	105
Tablo 4.7: 5-FU'nun X-ışını kırınım deseni pik değerleri.	107
Tablo 4.8: Kitosonyum asetat ile ilaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS:GA jellerinin X-ışını kırınım deseni pik değerleri.....	110
Tablo 4.9: İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS0 jellerinin X-ışını kırınım deseni pik değerleri.....	112
Tablo 4.10: İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS1 jellerinin X-ışını kırınım deseni pik değerleri.....	114

Tablo 4.11: İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS2 jellerinin X-ışını kırınım deseni pik değerleri.....	116
Tablo 4.12: İlaç yüklenmiş jellerin destile su ve tampon çözeltiler (pH=2.1 ve pH=7.4) içerisindeki şişme denge değerleri.....	140
Tablo 4.13: CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin destile sudaki n, K ve R ² değerleri.....	141
Tablo 4.14: CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin tampon çözeltilerdeki (pH=2.1 ve pH=7.4) n, K ve R ² değerleri.....	143
Tablo 4.15: CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin pH=2.1'deki "n" değerleri.....	144
Tablo 4.16: CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin pH=7.4'deki "n" değerleri.....	144
Tablo 4.17: Jellere yüklenen ilaç miktarları ile tampon çözeltilerdeki (pH=2.1 ve pH=7.4) salım yüzdeleri.....	147
Tablo 4.18: A100:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	155
Tablo 4.19: A75:H25:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	156
Tablo 4.20: A50:H50:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	157
Tablo 4.21: A25:H75:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	158
Tablo 4.22: H100:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	159
Tablo 4.23: CS1:A100:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	160
Tablo 4.24: CS1:A75:H25:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	161
Tablo 4.25: CS1:A50:H50:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	162
Tablo 4.26: CS1:A25:H75:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	163
Tablo 4.27: CS1:H100:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	164
Tablo 4.28: CS2:A100:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	165
Tablo 4.29: CS2:A75:H25:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	166
Tablo 4.30: CS2:A50:H50:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	167
Tablo 4.31: CS2:A25:H75:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	168
Tablo 4.32: CS2:H100:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.....	169
Tablo 4.33: Jellere ait toplu elastik modül değerleri.....	170

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
CS	: Kitosan
AAM	: Akrilamid
HMA	: N-hidroksimetil akrilamid
APS	: Amonyum persülfat
NMBA	: N,N'-metilenbisakrilamid
TEMED	: N,N,N',N'-tetrametiletildiamin
AA	: Asetik asit
FTIR	: Fourier transform infrared spektroskopisi
XRD	: X-Işını kırınımı
DSC	: Diferansiyel taramalı kalorimetre
TGA	: Termogravimetrik analiz
5-FU	: 5-fluorouracil
IPN	: İç içe geçmiş ağ yapı
π	: Toplam şişme basıncı
M_t	: t anında jelin içerdiği çözücü kütlesi
M_d	: Dengedeki jelin içerdiği çözücü kütlesi
n	: Taşıma mekanizmasını gösteren diffüzyon üsteli
k	: Hidrojele ait karakteristik sabit
F	: Jelin t anında aldığı çözücü miktarının dengede alınan çözücü miktarına oranı (şişme kesri)
DD	: Deasetilasyon derecesi
η_{rel}	: Relatif viskozite
η_{sp}	: Spesifik viskozite
η_{inh}	: İnherent viskozite
η_{red}	: İndirgenmiş viskozite
$[\eta]$: İntrinsik viskozite
S	: Şişme değeri
ŞDD	: Şişme denge değeri
Q	: Gram polimer başına adsorplanan ilaç miktarı
C_i	: Dozlanan ilaç çözeltisinin konsantrasyonu
C_e	: İlaç madde çözeltisinin dengedeki konsantrasyonu
V	: Çözelti hacmi (mL)
M	: Kuru disk ağırlığı
T_g	: Camsı geçiş sıcaklığı
G	: Elastik modül

ÖZET

DOKTORA TEZİ

UYARIYA DUYARLI BİYOPOLİMER JELLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ SALIMINDA KULLANIMLARININ İNCELENMESİ

Zehra ÖZBAŞ

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ

Bu çalışmada, kitosan (CS) doğal polimeri ile farklı oranlardaki akrilamid (AAm) ve N-hidroksimetil akrilamid (HMA) monomerleri kullanılarak CS:AAm, CS:AAm:HMA ve CS:HMA yarı-IPN hidrojelleri hazırlanmıştır. Polimerizasyon reaksiyonları, toplam monomer başlangıç konsantrasyonu sabit tutularak (0.5 M), kitosanın %2 (v/v)'lik asetik asitteki %1 ve 2 (w/v)'lik çözeltisinde, başlatıcı olarak monomer/monomerlerin molce %1'i oranında amonyum persülfat (APS), hızlandırıcı olarak APS miktarına eşit ağırlıkta N,N,N',N'-tetrametiletilediamin (TEMED) kullanılarak 40°C'da 24 saat sürede gerçekleştirilmiştir. Sadece AAm monomerinin kullanıldığı jellerde çapraz bağlayıcı olarak monomer miktarının molce %1'i oranında N,N'-metilenbisakrilamid (NMBA) kullanılmıştır. Karşılaştırma amacıyla CS içermeyen AAm ve HMA homopolimerleri ile AAm-HMA kopolimerleri de hazırlanmıştır. Hazırlanan diğer bir grup polimer de CS'in glutaraldehit (GA) ile çapraz bağlanması ile elde edilen CS jelleri (CS:GA)'dir. İlaç yüklü hidrojeller, model ilaç 5-fluorouracil (5-FU)'in polimerizasyon öncesinde besleme karışımına ilave edilmesiyle elde edilmiştir.

İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş jellerin FTIR, XRD ve DSC/TGA analizleri yapılarak yapısal ve termal özellikleri karşılaştırılmıştır. CS içeren veya içermeyen ilaç yüklü jellerin, 37°C'de destile su ve farklı pH değerlerine (pH=2.1 ve 7.4) sahip tampon çözeltilerdeki şişme kinetiği ve bu jellerin 5-FU ilacının salımında kullanılabilirliği incelenmiştir. Bunun yanı sıra, jellerin basma elastik modülü değerleri belirlenmiştir.

Karakterizasyon çalışmaları sonucunda 5-FU ilacının yarı-IPN jellerde homojen olarak dağıldığı tespit edilmiştir. CS:AAm, CS:AAm:HMA ve CS:HMA yarı-IPN hidrojellerinin, asidik ortamdaki (pH=2.1) şişme denge değerleri pH=7.4'üne göre CS'daki amino gruplarının protonasyonu nedeniyle daha yüksek bulunmuştur. Jelde yüksek hidrofilliğe sahip AAm miktarının artmasıyla şişme denge değerinin arttığı tespit edilmiştir. Jellere su difüzyonunun non-Fickian davranışla uyumlu olduğu belirlenmiştir. İlaç yükleme miktarının artan AAm ve CS miktarı ile artış gösterdiği gözlenmiştir. Jeldeki HMA miktarının artmasıyla N-metilol gruplarından kaynaklanan çapraz bağlanma, çapraz bağ yoğunluğunda artışa neden olmakta ve bu durum jelde ilaç ile etkileşim yapacak fonksiyonel grup miktarının da azalmasına yol açmaktadır. Bu nedenle, jelde HMA içeriğinin artışı ilaç yükleme kapasitesi ve dolayısıyla ilacın % salım miktarının da azalmasına neden olmuştur. Çapraz bağlanma yoğunluğu düşük olan CS:AAm jellerinde ilaç salımı oldukça hızlı ve fazla olmaktadır. Jellerin basma elastik modülleri HMA içeriğinin artması ile ek çapraz bağlanma nedeniyle artmıştır. Jellerin CS içeriğinin artmasının da elastik modül değerlerinde artışa neden olduğu görülmüştür.

Mart, 2014, 215.

Anahtar kelimeler: Kitosan, akrilamid, N-hidroksimetil akrilamid, hidrojel, yarı-IPN, şişme, 5-fluorouracil, basma elastik modülü.

SUMMARY

PhD THESIS

THE SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF STIMULI RESPONSIVE BIOPOLYMER GELS AND THE INVESTIGATION OF THEIR USAGES IN DRUG RELEASE

Zehra ÖZBAŞ

İstanbul University

Graduate School of Science and Engineering

Department of Chemical Engineering

Supervisor : Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ

In this study, CS:AAM, CS:AAM:HMA, and CS:HMA semi-IPN hydrogels have been synthesized from chitosan (CS) natural polymer, acrylamide (AAM) and N-hydroxymethyl acrylamide (HMA) monomers by varying the monomer contents. The polymerization reactions have been performed in the solutions of 1 w/v % or 2 w/v % chitosan in aqueous acetic acid (2 v/v %) by keeping the total initial monomer concentration at 0.5 M and using ammonium persulfate (APS) and N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (TEMED) as initiator and accelerator, respectively, at 40°C for 24 hours. While APS was used in the amounts of 1 mol % of monomer content in the feed, TEMED was used in the equal weight of APS. N,N'-methylenebisacrylamide (NMBA) was used in the amount of 1 mol % of monomer content in feed as the crosslinker only in the preparation of the gels which was prepared from AAM monomer. For comparison purpose, AAM and HMA homopolymer and AAM-HMA copolymer gels without CS were also prepared. Another group of polymer synthesized in this work was CS gels (CS:GA) which were prepared by the crosslinking of CS with glutaraldehyde (GA). Drug loaded hydrogels have been obtained by the addition of model drug 5-FU to the feed before the polymerization.

The structural and thermal characterization of drug-loaded or -unloaded hydrogels have been performed by FTIR, XRD and DSC/TGA analysis, and their properties were compared with each other. The swelling kinetics of drug-loaded gels with or without CS in both distilled water and buffer solutions with pH of 2.1 or 7.4 at 37°C were determined, and the application potential of these gels in the release of 5-FU was

investigated. In addition, the compression elastic moduli of these gels were also determined.

The characterization studies indicated that the drug was dispersed homogeneously in the semi-IPN gels. It has been determined that the equilibrium swelling values of CS-containing semi-IPN hydrogels (CS:AAm, CS:AAm:HMA and CS:HMA) in acidic medium (pH=2.1) were higher than those at pH 7.4 due to the protonation of amino groups of CS. In addition, it was also determined that the equilibrium swelling values increased with the increase in AAm content of the gel which has high hydrophilicity. The diffusion of water into the gels was compatible with non-Fickian diffusion behaviors. The amount of drug loading increased with the increase in AAm and CS content of gels. The crosslinking density of gels increased with HMA content of gel due to its methylol groups and it led to decrease in the functional groups which may interact with drug. The release of the drug was quite fast and high amount for CS:AAm gels with low crosslinking density. In addition, the compression elastic moduli of gels increased with their HMA content because of the additional crosslinking. It was also observed that the compression elastic moduli of gels increased with the increase in their CS content.

March, 2014, 215.

Keywords: Chitosan, acrylamide, N-hydroxymethyl acrylamide, hydrogel, semi-IPN, swelling, 5-fluorouracil, compression elastic moduli.

1. GİRİŞ

Hidrojeller; insan vücudu ile biyouyumluluk göstermeleri, doğal dokuya benzer özellik sergilemeleri, yüksek su tutma kapasiteleri, belirli uyarıcı etkilere (pH, sıcaklık, manyetik alan, elektriksel alan, biyomolekül vb.) cevap verebilme yeteneklerinden dolayı biyosensörler, kateterler, yapay deri uygulamaları, kontakt lensler, kontrollü ilaç salım sistemleri gibi ilaç ve biyomedikal uygulamalar için geniş kullanım alanı bulan ve giderek önem kazanan malzemelerdir. Ancak hidrojellerin mekanik özelliklerinin zayıf olması, kullanım esnasında güçlüklerle karşılaşılmasına sebebiyet vermektedir. Özellikle ilaç salımında kullanılacak hidrojel sistemlerin mukavemetinin düşük olması, uygulamada bir takım zorluklar ortaya çıkarmasının yanında etken maddenin öngörüldüğü şekilde salımına olanak sağlamamaktadır.

İlaçların sisteme verilmiş yolu olarak en dikkat çeken yöntem kontrollü salım sistemleridir. Kontrollü salım sistemlerinde etken maddenin tek bir uygulama ile uzun süre etkin düzeyde kalması sağlanır. Bu sistemlerde hidrojellerin şişme-büzülme, mekanik, morfolojik, kimyasal vb. gibi pek çok özelliklerinden yararlanılmaktadır. Özellikle ortam pH'ının değişimlerine en azından belirli oranlarda cevap verebilen hidrojeller, çeşitli vücut bölgelerinde ilaç serbestleştirmek için önem arz etmektedir. Bu özellikler çok farklı polimerlerin bir araya gelerek hidrojel oluşturması sayesinde gerçekleşmektedir. İyonik hidrojellerin bu konuda özel bir yeri vardır. Kitosan (CS) bu tür sistemlerde sıklıkla başvurulan biyouyumlu bir biyopolimerdir.

Kitosan (CS), biyouyumluluk, biyoparçalanabilirlik, toksik olmama, yüksek su geçirgenliği ve mekanik dayanımı, mükemmel film oluşturma yeteneği ve kimyasal modifikasyonlara duyarlılık özellikleri nedeniyle birçok polimer içerisinde önemli bir yere sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı; doğal bir polimer olan kitosan; ilaç, kozmetik, tıp, tarım gibi çeşitli endüstrilerde sayısız kullanım alanlarına sahiptir.

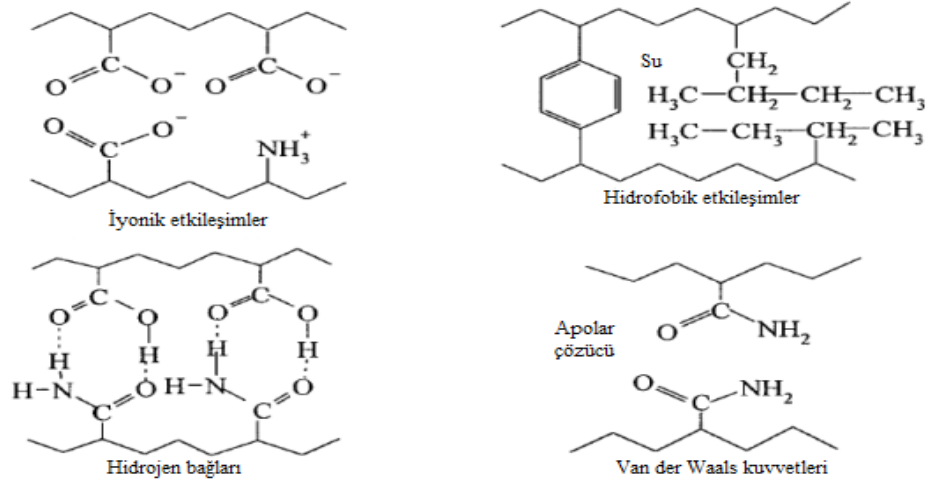
Sunulan çalışmada serbest radikal polimerizasyonu yoluyla değişik oranlarda CS, AAm ve/veya HMA içeren yarı-IPN tipi hidrojeller; başlatıcı olarak amonyum persülfat (APS), hızlandırıcı olarak N,N,N',N'-tetrametiletilediamin (TEMED) ve çapraz bağlayıcı olarak da N,N'-metilenbisakrilamid (NMBA) kullanılarak hazırlanmıştır. CS:AAm:HMA yarı-IPN jeli ilk kez bu çalışmada hazırlanmış olup, HMA bileşeni nedeniyle toksik etki gösteren NMBA gibi bir çapraz bağlayıcı kullanmaksızın çapraz bağlı polimerin elde ediliş, bu çalışmanın bir başka özgün yanını oluşturmaktadır. Polimerizasyon öncesi model ilaç 5-fluorouracil (5-FU)'in yapıya ilave edilmesiyle ilaç yüklü hidrojeller elde edilmiştir. CS esaslı yarı-IPN jellerin ilaç salımı, şişme kinetiği ve elastik modül özellikleri üzerinde gerek monomer türünün (AAm veya HMA) gerekse monomer (AAm/HMA) konsantrasyonundaki farklanmanın etkisi ortaya konmuştur. Çalışmada görüldüğü gibi yapıya HMA'nın katılması ile ürünlerin şişme denge değerlerinin azalmış, ilaç salım dengesine ulaşma süresi artmış ve elastik modül değerinde iyileşme sağlanmıştır.

2. GENEL KISIMLAR

2.1.HİDROJELLER

Hidrojeller; üç boyutlu, yapılarında hidrofilik grup bulunduran, çapraz bağlı, suda çözünmeyip su veya biyolojik sıvı absorblayan malzemelerdir (Peppas ve diğ., 2000; Soppimath ve diğ., 2002). Bu malzemelerin suya karşı yüksek bir ilgisi vardır, fakat polimer zincirleri arasındaki fiziksel veya kimyasal bağlardan dolayı çözünmezler (Peppas ve diğ., 2000; Bhattarai ve diğ., 2009). Bir jelin hidrojel olarak adlandırılabilmesi için kendi ağırlığının %10-20'si kadar su absorplayabilmesi gerekirken, bu miktar ağırlıklarının 1000 katına kadar çıkabilmektedir (Hoffman, 2002). Hidrojeller, şişmiş halde yumuşak ve esnek olabilmeleri gibi taşıdıkları birçok fiziksel özellikler açısından canlı dokularla karşılaştırıldıklarında büyük bir benzerlik göstermektedir (Soppimath ve diğ., 2002).

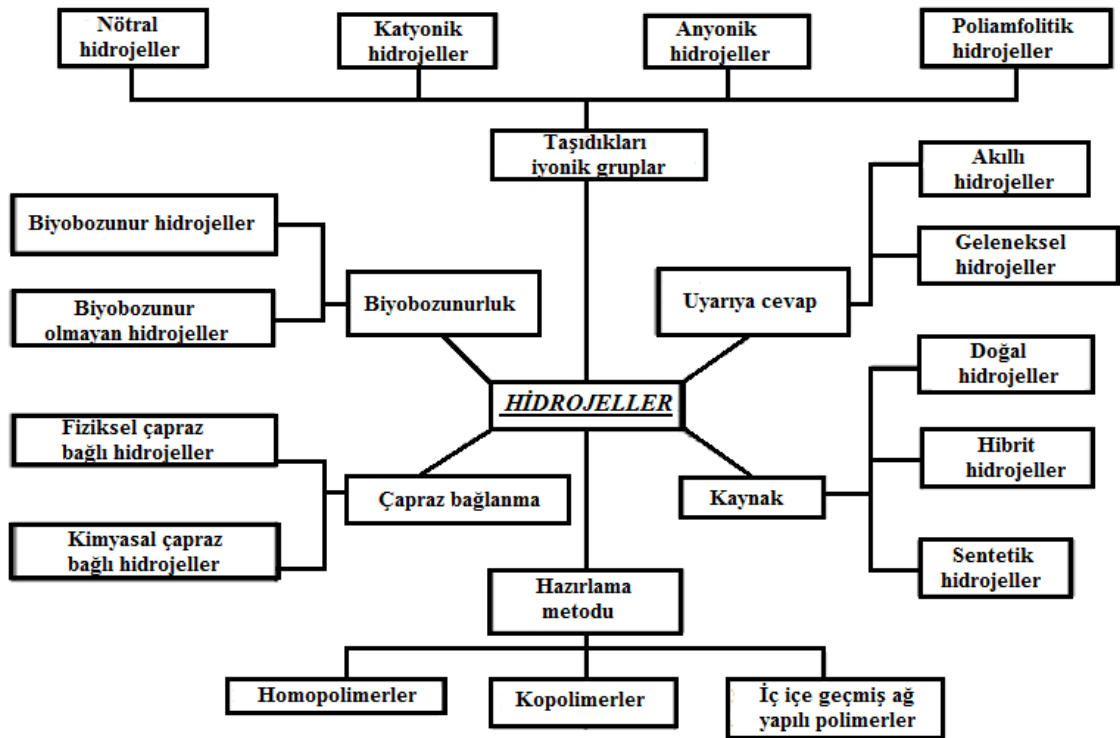
Hidrojellerin üç boyutlu yapısı; kimyasal bağlar ya da iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu etkileşimler Şekil 2.1'de verilmektedir (Soppimath ve diğ., 2002). Bu kuvvetlerden biri veya hepsi, jelin iki faz arasındaki dönüşümünden sorumludur. Fiziksel çapraz bağlı jellerin dış çevre değişimine fazlaca duyarlı oldukları bilinmektedir (Wu ve diğ., 1992; Duran ve diğ., 1999; Zhang ve diğ., 2001). Bir fazda, çevre koşulları; çekici gücün daha kuvvetli olmasına ve solventin dışarı çıkarak jelin çökmesine (büzülmesine) sebep olur. Diğer fazda ise, çevre koşulları; itici gücün daha kuvvetli olmasına ve çözücünün absorplanıp jelin şişmesine neden olur (Soppimath ve diğ., 2002).



Şekil 2.1: Hidrojellerde dört temel moleküler etkileşim.

2.1.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Polimerik hidrojeller; hazırlanma metoduna, iyonik yüklerine, fiziksel yapılarına, çapraz bağlanma durumları gibi farklı özelliklerine bağlı olarak Şekil 2.2’de görüldüğü gibi sınıflandırılabilirler (Peppas ve diğ., 2000; Patel ve Mequanint, 2011).



Şekil 2.2: Hidrojellerin sınıflandırılması.

Homopolimer hidrojeller: Tek tür hidrofilik monomerden oluşturulan hidrojellerdir.

Kopolimer hidrojel: İki komonomerin çapraz bağlanması ile hazırlanırlar. Ancak monomerlerden en az bir tanesinin su tutma özelliğinin iyileştirilmesi amacıyla hidrofilik yapıda olması gereklidir.

İç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) hidrojel: Çapraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesi ile oluşur. Bu yapılardan en az biri diğerinin varlığında sentezlenir ve/veya çapraz bağlanır. IPN'yi oluşturan iki polimerik örgünün birbiriyle uyumlu olması IPN oluşumunu artırır, faz ayrılmasını engeller. Yarı-IPN tipi hidrojelde polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğeri içermez.

Nötral (iyonik olmayan) hidrojel: Yapılarında yüklü gruplar bulundurmayan homopolimerik veya kopolimerik nötr hidrojelldir. Çözücünün osmotik basıncı yan zincirin gerilme enerjisi ile dengelendiği zaman denge değerine kadar şişerler. Bu hidrojellerin şişme ve büzülmesi genellikle çevre sıcaklığındaki değişimin bir sonucu olarak meydana gelir.

Anyonik hidrojel: Negatif yüklü asidik veya anyonik monomerlerin homopolimerlerinden ya da bir anyonik monomerle bir nötr monomerin kopolimerinden oluşurlar. Bunlar dış ortam pH'ına bağlı olarak denge şişme davranışlarında ani değişimler gösterirler.

Kasyonik hidrojel: Pozitif yüklü bazik veya kasyonik monomerlerin homopolimerlerinden ya da bir kasyonik monomerle bir nötr monomerin kopolimerinden oluşurlar. Bunlar da dış ortam pH'ına bağlı olarak denge şişme davranışlarında ani değişimler gösterirler.

Akıllı hidrojel: Dış ortam değişimlerinin sonucu olarak farklı davranışlar sergileyen hidrojelldir. Bu konu Bölüm 2.2'de daha ayrıntılı şekilde anlatılacaktır.

Doğal hidrojel: Doğal polimerlerden elde edilen hidrojel yeterli mekaniksel özellik sağlayamamalarına rağmen, doğal biyouyumluluk, biyobozunurluk ve hücresel aktiviteleri destekleyen hidrojelldir.

Sentetik hidrojeller: Doğal biyoaktif yapıya sahip olmamalarına rağmen, biyouyumluluk ve fonksiyonellik sağlamak için modifiye edilebilen polimerlerdir. Doğal polimerler ile sentetik monomerler kullanılarak da hidrojeller sentezlenebilmektedir.

Hidrojellerin sentezinde kullanılan bazı doğal polimerler ve sentetik monomerler Tablo 2.1’de verilmektedir (Peppas ve diğ., 2000; Hoffman, 2002; Lin ve Metters, 2006).

Tablo 2.1: Hidrojellerin sentezinde kullanılan bazı doğal polimerler ve sentetik monomerler.

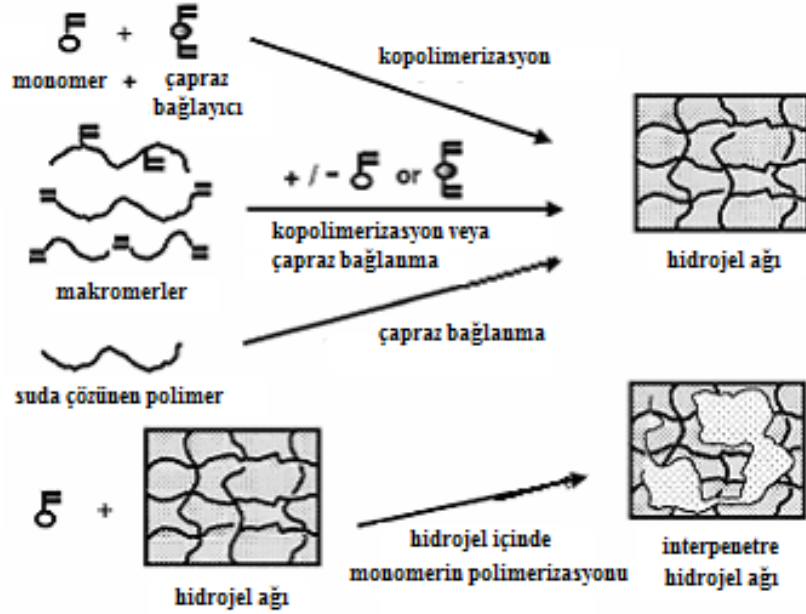
Doğal polimerler	Sentetik monomerler
Kitosan	Hidroksietil metakrilat (HEMA)
Aljinat	N-(2-hidroksipropil) metakrilat (HPMA)
Fibrin	N-vinil-2-pirolidon (NVP)
Kollajen	N-izopropil akrilamid (NIPAM)
Jelatin	Vinil asetat (VAc)
Hyaluronik asit	Akrilik asit (AA)
Dekstran	Metakrilik asit (MAA)
	Poli(etilen glikol akrilat/metakrilat) (PEGA/PEGDMA)
	Poli(etilen glikol diakrilat/dimetakrilat) (PEGDA/PEGDMA)

2.1.2.Hidrojellerin Sentezi

Hidrojellerin sınıflandırılmasında bahsedildiği gibi çapraz bağlanma durumlarına göre hidrojeller; fiziksel hidrojeller ve kimyasal hidrojeller olmak üzere iki grup altında tanımlanmaktadır. Fiziksel hidrojellerde zincirler; moleküler kıvrılmalar, iyonik bağlar, hidrojen bağları veya hidrofobik etkileşimler gibi ikincil güçlerle bir arada tutulmaktadır. Fiziksel hidrojeller kalıcı değildir ve genellikle sıcaklık, pH, çözücü bileşimi değişimiyle homojen çözeltilere dönüşürler ve başlangıç şartlarına geri dönüşümüyle tekrar jelleşirler. Kimyasal hidrojeller ise kovalent bağlarla çapraz bağlı zincirlerden oluşmaktadır. Kovalent çapraz bağlar kırılmadığı müddetçe su veya diğer organik çözücülerde çözünmezler.

Hidrojeller, kimyasal başlatıcılı serbest radikal veya yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerizasyonu ile hazırlanmaktadır (Hennink ve Van Nostrum, 2002).

Kimyasal yolla hidrojel hazırlanması başlama, zincir büyümesi ve çapraz bağlanma, birleşme veya bölünme ile sonlanma olmak üzere dört basamakta oluşur. Şekil 2.3’de serbest radikal polimerizasyonu ile oluşan çapraz bağlı hidrojellerin oluşumu şematik olarak gösterilmektedir (Hoffman, 2002).



Şekil 2.3: Serbest radikal polimerizasyonu ile oluşan çapraz bağlı hidrojeller.

Çapraz bağlayıcı olarak kullanılabilen maddeler, üzerinde hidroksil grupları ile birlikte iki veya daha çok fonksiyonel gruplar içeren maddelerdir. Formaldehit, asetaldehit ve glutraldehit gibi aldehytlar, maleik asit, okzalik asit, dimetilüre, poliakrolein, etilenglikoldimetakrilat, N,N'-metilenbisakrilamid, diizosiyanatlar çapraz bağlayıcı olarak kullanılabilir (Peppas ve Mikos, 1986). Kimyasal başlatıcı kullanılan sistemlerde en yaygın kullanılan başlatıcılar, amonyum persülfat, azobisisobutironitril (AIBN) ile benzoil ya da kumil peroksit gibi peroksitlerdir (Peppas ve Mikos, 1986).

Yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerleşmesinde uyarılma α , β ve γ ışınları, elektronlar, protonlar ve nötronlar gibi hızlandırılmış taneciklerin etkisi ile yapılır. Bu yöntemin üstünlükleri, polimerleşmenin katı, sıvı, gaz fazlarından istenen fazda yapılabilmesi ve başka yöntemlerle polimerleştirilmesi zor olan monomerlerin kolayca polimerleştirilebilmesi ve serbest monomerin kalmayıdır.

2.1.3. Hidrojellerde Suyun Konumu

Çapraz bağlı homo veya kopolimerik yapıların hidrojel olarak tanımlanabilmesi için yapısında $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-COOR$ gibi hidrofilik fonksiyonel grupların bulunması gerekir (Okay ve Sayıl, 2001). Bu gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağları oluştururlar. Bağlı duruma geçen su ile çevrilen hidrofilik gruplardan dolayı jelin hacmi ve kütlesi artar, jel şişmeye baslar. Bir jeldeki hidrofilik grupların fazlalığı şişmeyi daha da çok arttırır.

Şişmiş bir hidrojelde üç tür su bulunmaktadır (Hoffman, 2002);

- Bağlı su; polimerin polar grupları ile hidrojen bağları yapan sudur.
- Ara yüzey suyu; polimerin hidrofobik grubu çevresinde toplanan sudur. Bağlı su gibi sıkıca bağlı değildir.
- Serbest ya da kütle suyu; çapraz bağlı polimerlerin gözeneklerini dolduran bu su, normal su gibi davranır. Yani bir bağ söz konusu olmadan su molekülleri fiziksel olarak gözenekler içinde yer alırlar.

2.1.4. Hidrojellerin Şişmesi

Şişme küçük moleküllü bir sıvının polimer yapısında bir değişme ile birlikte bir polimer tarafından soğurulması prosesidir. Şişme sınırlı veya sınırsız olabilir. Sınırsız şişme kendiliğinden çözeltiliye dönüşen şişmedir. Böyle bir olaya çözünme denir. Sınırlı şişmede ise sıvıların polimer tarafından tutulma aşaması sınırlandırılarak çözünmesi önlenir. Ayrıca çapraz bağlı polimerler çözünmezler, jel oluşturarak şişerler. Bir polimerik jelin şişme yeteneğini içerdiği fonksiyonel grupların birbiriyle ve çözücüyle etkileşimi belirlemektedir (Zhang ve diğ., 2001; Kim ve diğ., 2004).

Hidrojellerin şişme özelliğini etkileyen en önemli faktörlerden biri çapraz bağlanma oranıdır. Çapraz bağlanma oranı, çapraz bağlayıcının mol sayısının, polimerin tekrarlanan biriminin mol sayısına oranı olarak tanımlanır. Çapraz bağlanma oranının yüksek olması daha çok çapraz bağlayıcının hidrojel yapının içine girmesi demektir. Yüksek çapraz bağlı hidrojellerin yapıları daha sıkidır ve bunlar düşük çapraz bağ oranlarına sahip olanlara nazaran daha az şişerler. Çapraz bağlanma polimer zincirinin

hareketini engellemekte ve bunun sonucunda da hidrojinin şişme oranı azalmaktadır (Peppas ve diğ., 2000).

Polimerin kimyasal yapısı hidrojinlerin şişme oranını etkileyen bir başka etkidir. Hidrofilik gruplara sahip olan hidrojinler, hidrofobik grup içerenlerle kıyaslandığında daha yüksek derecede şişerler. Hidrofobik gruplar, suyun bulunduğu ortamlarda kendi içlerine kapanarak su moleküllerinin yapıya nüfuz etmesine engel olurlar. Sonuç olarak bu hidrojinler, hidrofilik gruplar içeren hidrojinlere oranla daha az şişer (Peppas ve diğ., 2000).

Çevreye duyarlı hidrojinlerin şişme özellikleri spesifik uyarılardan etkilenebilir. Sıcaklığa duyarlı hidrojinler şişme ortamında olabilecek sıcaklık değişimlerinden etkilenirler. Ortamın iyonik şiddet ve pH'ındaki değişiklikler ise iyonik şiddet ve pH'ya duyarlı hidrojinlerin şişme özelliklerini etkiler. Daha bir çok spesifik uyarı, diğer çevreye duyarlı hidrojinlerin şişme davranışlarını etkileyebilir (Peppas ve diğ., 2000).

2.1.4.1. Nötral Hidrojinlerin Şişmesi

Nötral hidrojinlerin şişmesi Denklem 2.1'de görüldüğü gibi genellikle osmotik ve elastik şişme basınçlarını içeren şişme basıncıyla (π) açıklanmaktadır (Flory, 1969; Li ve Tanaka, 1992; Rubinstein ve diğ., 1996).

$$\pi = \pi_{osm} + \pi_{el} \quad (2.1)$$

Düz zincirli bir polimer çözücü içine daldırıldığında zincirlerin çözücüye olan ilgisine bağlı olarak çözünme eğilimi göstermektedir. Bu durum hidrojinler gibi çapraz bağlı polimerler için de geçerlidir. Şebeke yapısı içindeki yüksek polimer konsantrasyonu nedeniyle jelin içindeki ve dışındaki çözücü miktarı farkı jel içinde osmotik basıncın oluşumuna yol açmaktadır. Bu osmotik basınç çözücü moleküllerini şebeke içine doğru hareket ettirmekte ve şebekenin hacminde artış gözlenmektedir. Böylece jel içindeki polimer konsantrasyonunda seyrelme olmakta ve osmotik basınç düşmeye başlamaktadır. Şebekenin şişmesine neden olan osmotik basınç polimerik şebekenin çözücü molekülleriyle karışmasını sağladığından karışma basıncı (π_{mix}) olarak da adlandırılmaktadır.

Jel şebekelerinin şişmesi ve düz zincirli polimerlerin çözünmesi arasındaki temel fark şebeke yapıda bulunan zincirler arası kalıcı bağların polimerin çözünme eğilimini kısıtlamasıdır. Buna rağmen şebeke uygun miktarda çözücü absorblayıp olabildiğince genişlemeye çalışır. Bu genişleme zincirlerin gerilmesine sebep olacağından zincir elastikiyet kuvvetleri devreye girer. Bu elastik kuvvet π_{el} olarak gösterilir ve şişmeyi azaltıcı yönde etki eder. Buna göre toplam şişme basıncı Denklem 2.2 ile ifade edilir.

$$\pi = \pi_{mix} + \pi_{el} \quad (2.2)$$

Osmotik basınç π_{mix} terimi ile ifade edilmiştir. Toplam şişme basıncı (π) pozitif olduğunda hidrojel şişmekte, negatif olduğunda ise büzülmemektedir. Şişme dengesine ulaşıldığında ise $\pi = 0$ olur.

Başlangıçta şişmeyi jelin karışma basıncı kontrol etmektedir. Şişme devam ettikçe polimer konsantrasyonu azalmakta ve polimer konsantrasyonu şişmeyi daha az etkilemeye başlamaktadır. Bu esnada elastik çekme kuvvetleri giderek artmaktadır. Çözücü fazlasının olduğu sistemlerde şişme, zincirlerin elastik kuvvetleri karışma basıncına eşit olana kadar devam etmektedir.

2.1.4.2. İyonik Hidrojellerin Şişmesi

Bir polielektrolit şebeke, çözücü içinde iken iyonlaşarak yüklü polimer zincirleri ve bu yüklere zıt iyonlar oluşturmaktadır. Bu iyonlaşma nötral hidrojellere kıyasla iyonik hidrojellerin daha fazla şişmesine neden olur. Polielektrolit şebekelerin şişme basıncı, jel içindeki zıt yüklü iyonların osmotik şişme basıncını yansıtan π_{ion} ilave terimini de içermektedir. Serbest iyonların varlığı çözücü ve şebeke arasında iyon konsantrasyonu farkı oluşturmaktadır. Bu fark jelin içine daha fazla çözücü absorplanmasına neden olan ek osmotik basıncın temel nedenidir. İkinci etki ise ana zincirlerin üzerindeki elektrik yüklerinin birbirini itmesiyle oluşmaktadır (Katchalsky ve Michaeli, 1955; Ilavsky ve diğ., 1999). Buna elektrostatik basınç ya da Coulomb basıncı (π_{Coul}) denir. Şebekede yüklerin varlığı şişme için olumlu etki yaratmaktadır. Bu iki ilave etki nedeniyle iyonik jeller nötral jellerden daha fazla çözücü absorplayabilmektedir. Polielektrolit jellerin şişme basıncı Denklem 2.3'deki eşitlik ile açıklanır (Flory, 1969; Katchalsky ve diğ., 1951, Katchalsky ve diğ., 1952, Katchalsky ve Michaeli, 1955):

$$\pi = \pi_{mix} + \pi_{ion} + \pi_{coul} + \pi_{el} \quad (2.3)$$

İyonik jellerdeki osmotik basınç hem şebekeden hem de zıt yüklerden kaynaklanmaktadır. Zayıf yüklü şebekeler için elektrostatik basıncın etkisi iyonik osmotik basınçla kıyaslandığında çok küçüktür ve genellikle ihmal edilmektedir (Schröder ve Opperman, 1996; Lagutina ve Dubrovskii, 1996).

2.1.5.Hidrojellerin Şişme Kinetikleri

Polimerik ve kopolimerik yapıların şişme kinetiği ve difüzyon türünün açıklanmasında kullanılan en temel yasalar Fick yasalarıdır. Çözünme ortamının (su, biyolojik sıvı vb.) polimer matris içine nüfuz etmesiyle çözücü içermeyen matris şişmeye başlar ve iç kısımda camsı, dış tarafta ise şişen kauçuğumsu faz olmak üzere iki farklı faz meydana gelir. Eğer polimer çözünme ortamı ile termodinamik olarak dengede ise matrisin camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer ve matris kauçuğumsu duruma geçer. Bu olay polimerik ağırlık plastikleşmeden dolayı makromoleküler hareketliliğin önemli derecede artmasına ve hacim büyümesine neden olur. Ara yüzeyin her iki tarafı da bu şişme davranışı ile karakterize edilir. Kauçuğumsu bölgeden camsı bölgeyi ayıran bu yüzey “şişme ara yüzeyi” olarak adlandırılır. Çeşitli salım sistemlerinde moleküller polimerin kauçuğumsu bölgesinden dışarı difüzlenmekte ve kontrollü salım, şişme ara yüzeyinin pozisyonu ve akış hızı ile kontrol edilmektedir (Peppas ve diğ., 2000). Hidrojellerde difüzyon mekanizmalarının tanımlanmasında Denklem 2.4 kullanılmaktadır (Bajpai ve Giri, 2002).

$$F = \frac{M_t}{M_d} = (k \cdot t)^n \quad (2.4)$$

M_t : t anında jelin içerdiği çözücü kütlesi

M_d : Dengedeki jelin içerdiği çözücü kütlesi

n : Çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon üsteli

k : Difüzyon sabiti

F : Jelin t anında aldığı çözücü miktarının dengede alınan çözücü miktarına oranı (şişme kesri)

Polimer zincirlerinin gevşeme hızı (relaksasyon hızı, $R_{\text{gevşeme}}$) ve çözücünün yapı içine diffüzyon hızı (R_{dif}) hidrojellerde şişmeyi denetleyen iki önemli parametredir. Diffüzyon türü ve mekanizması bu parametrelere bağlı olarak Fick tipi diffüzyon, Fick tipi olmayan diffüzyon ve süper durum olmak üzere üç farklı şekilde sınıflandırılabilir.

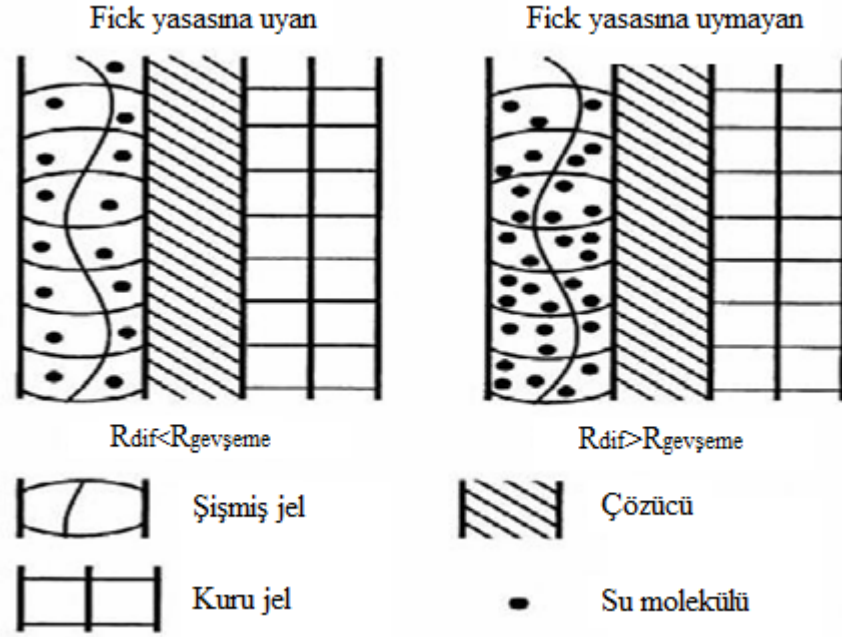
❖ Fickian tipi diffüzyon: Polimerin relaksasyon (durulma) hızının çözücünün diffüzyon hızından daha büyük olduğu ve denge şişme değerine kısa sürede ulaşıldığı diffüzyon türüdür ($n=0,5$).

❖ Fickian tipi olmayan diffüzyon: Suyun hidrojele olan diffüzyon hızı polimer zincirlerinin gevşeme hızından daha büyüktür. Hidrojelin şişme hızını polimer zincirlerinin gevşeme hızı belirler ($0,5 < n < 1$).

❖ Süper durum: Şişme üzerinde hem suyun hidrojele difüzyon hızının hem de polimer zincirlerinin gevşeme hızının aynı anda etkisi olduğu durumdur ($n=1$).

Bu mekanizmalar dışında, Durum II mekanizmasında yine $n=1$ olup çözücünün hareket kabiliyeti, gevşeme hızından daha büyüktür ve relaksasyon hızı kontrol eden basamaktır. Durum II geçişi tamamen polimer yapının gevşemesine bağlıdır.

Fick yasasına uyan ve Fick yasasına uymayan difüzyon Şekil 2.4'de şematize edilmiştir (Bajpai ve Giri, 2002).

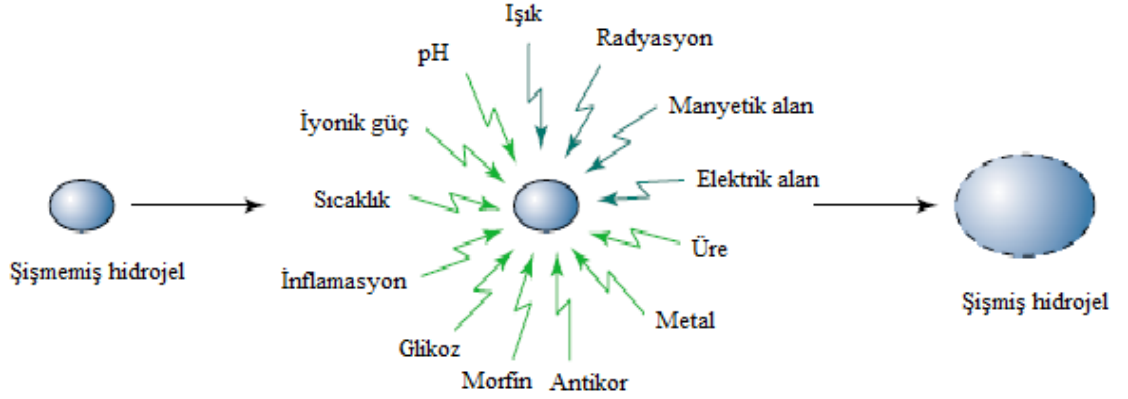


Şekil 2.4: Bir hidrojelde su difüzyonunun şematik gösterimi.

Difüzyon üsteli n , şişmenin henüz dengeye ulaşmadığı bölgede ve çözücü kütlesinin %60'lık kesiminin ($F < 0,60$) jele girmesi için geçen zaman aralığında $\ln F - \ln t$ grafiğinde elde edilecek doğrunun eğiminden bulunabilmektedir (Peppas ve diğ., 2000).

2.2.AKILLI HİDROJELLER

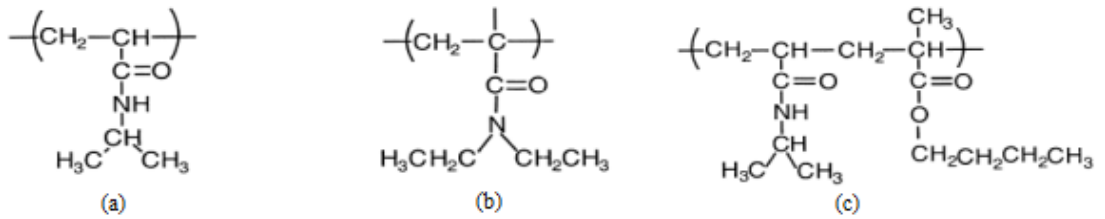
Akıllı hidrojeller veya uyarıya duyarlı hidrojeller, dış ortamdan gelen herhangi bir uyarı sonucunda yapısal değişime uğrayarak tersinir fiziksel veya kimyasal özellikler gösteren hidrojellerdir (Lin ve Metters, 2006; Bajpai ve diğ., 2008). Hidrojeller bu karakteristik özelliklerinden dolayı biyolojik uygulamalarda önemli yer tutmaktadır (Lin ve Metters, 2006). Uyarıya duyarlı hidrojeller, uyarı türlerine göre Şekil 2.5'te görüldüğü gibi sınıflandırılır (Gupta ve diğ., 2002). Bu çevresel uyarılar; sıcaklık, elektriksel alan, çözücü bileşimi, ışık, ses ve manyetik alan gibi fiziksel uyarılar ve pH, iyonlar, spesifik moleküler tanıma olayları gibi kimyasal veya biyokimyasal uyarılar olmak üzere ikiye ayrılırlar (Qiu ve Park, 2001).



Şekil 2.5: Hidrojellerin uyarı çeşitleri.

2.2.1.Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller

Sıcaklığa duyarlı hidrojeller ilaç salımı araştırmalarında çevreye duyarlı polimer sistemlerinin en çok çalışılan sınıflarından biridir. Sıcaklığa duyarlı polimerlerin yaygın karakteristik özelliği, metil, etil, propil gibi hidrofobik grupların varlığıdır. Çoğu polimer sıcaklığa bağlı bir faz geçişi gösterir. Sudaki şişme derecesinde belirgin bir değişiklik gösteren sıcaklığa duyarlı bir hidrojel elde etmek için, bu jeli oluşturan bileşenlerin belli bir sıcaklığın altında veya üstünde çözünmez olmaları gerekir. Bu sıcaklıklara sırasıyla alt kritik çözünme sıcaklığı (AKÇS) (lower critical solution temperature, LCST) ve üst kritik çözünme sıcaklığı (ÜKÇS) (upper critical solution temperature, UCST) denir (Bromberg ve Ron, 1998). Sıcaklığa duyarlı bazı polimerlere ait yapılar Şekil 2.6'da verilmiştir (Qiu ve Park, 2001).



Şekil 2.6: Sıcaklığa duyarlı bazı polimerler; poli(N-izopropil akrilamid) (a), poli(N,N-dietil akrilamid) (b) ve poli(N-izopropil akrilamid-ko-butil metakrilat) (c).

Sıcaklığa duyarlı hidrojeller;

- ❖ negatif olarak sıcaklığa duyarlı (negatively thermosensitive),
- ❖ pozitif olarak sıcaklığa duyarlı (positively thermosensitive)
- ❖ sıcaklıkla tersinir jeller (thermally reversible gels, TRG) olarak sınıflandırılabilirler (Qiu ve Park, 2001).

Negatif olarak sıcaklığa duyarlı hidrojel, LCST'ye sahiptirler. LCST, sıcaklık yükseltildiğinde polimer çözeltisinin çözünür halden çözünmez hale dönüştüğü kritik sıcaklıktır. Bu sıcaklıkta polimer çözeltisi tersinir bir faz geçişi gösterir. Böyle bir faz geçişine polimer zincirlerinin hidrofilik/hidrofobik dengesindeki değişiklikler eşlik eder. Polimer LCST'nin altında hidrofilik karakterdedir. Fakat bu sıcaklığın üzerine çıktığında hidrofobik duruma gelir. Bu tür hidrojel, LCST'nin üzerine ısıtıldıklarında büzülürler. Bu şişme-büzülme özelliği, sıcaklığa duyarlı hidrojellerin ilaç salımında kullanılabilmesine temel oluşturmaktadır (Bromberg ve Ron, 1998). Poli(N-izopropil akrilamid) faz geçiş sıcaklığının vücut sıcaklığına yakın olması nedeniyle en yaygın olarak kullanılan polimerdir (Qiu ve Park, 2001).

Pozitif olarak sıcaklığa duyarlı hidrojel, UCST'ye sahiptirler. Bu tür hidrojel UCST'nin altına soğutulduklarında büzülürler. IPN biçiminde oluşturulan bazı hidrojel pozitif sıcaklık duyarlılığı gösterir yani yüksek sıcaklıklarda şişer, düşük sıcaklıklarda büzülürler. Poli(akrilik asit) (PAA) ve poliakrilamid (PAAm)'in IPN'lerinin veya P(AAm-ko-butylmetakrilat)'ın şişmesi sıcaklığa pozitif bağlılık gösterir (Katona ve diğ., 1991).

Üçüncü tür sıcaklığa duyarlı hidrojel türü sıcaklıkla tersinir jellerdir (thermally reversible gels, TRG). Eğer hidrojeldeki polimer zincirleri kovalent olarak çapraz bağlanmamışsa, sıcaklığa duyarlı hidrojel şişme-büzülme geçisi yerine sol-jel faz geçişine uğrayabilirler. Sıcaklıkla tersinir jeller, yüksek sıcaklıklarda sol durumundadır. Poli(etilen oksit) ve poli(propilen oksit) blok kopolimerleri bu tür davranış sergilerler (Qiu ve Park, 2001).

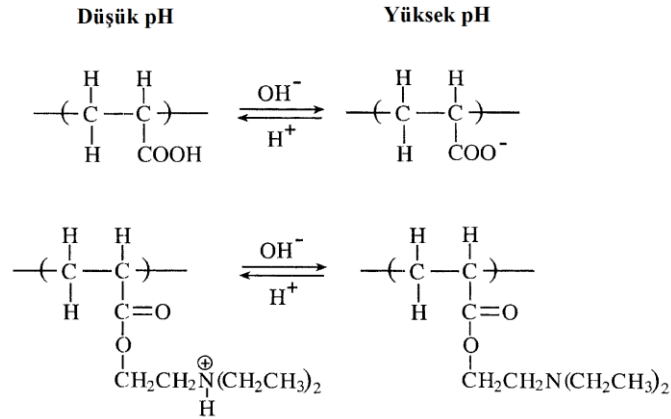
2.2.2.pH'a Duyarlı Hidrojeller

pH'a duyarlı jeller, yapılarında proton alan ya da veren asidik (karboksilik asit, sülfonik asit) veya bazik (primer amin, kuaterner amonyum tuzları) askı gruplar sayesinde, ortam pH değişimine bağlı olarak şişme ya da büzülme davranışının gözlemlendiği yapılardır (Peppas ve diğ., 2000; Qiu ve Park, 2001). Tablo 2.2'de ise pH'a duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan başlıca monomerler verilmiştir (Kesgin, 2004).

Tablo 2.2: pH'a duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan başlıca monomerler.

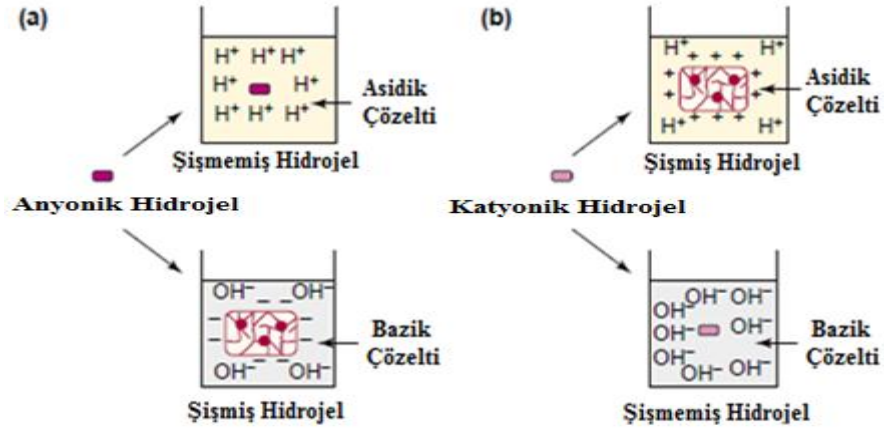
Tür	Monomer	pH'a duyarlı grup
Anyonik	Akrilik asit, Metakrilik asit	- COOH
	Sodyumstirensülfonat	- SO ₃ ⁻ Na ⁺
	Sülfoksietilmetakrilat	-SO ₃ H ⁺
Kationik	Aminoetilmetakrilat	-NH ₂
	N,N'-dimetilaminoetilmetakrilat	-N(CH ₃) ₂
	N,N'-dietilaminometakrilat	-N(CH ₂ CH ₃) ₂
	Vinilbenziltrimetilamonyumklorür	-N(CH ₃) ₃ ⁺ Cl ⁻
	Vinilpiridin	-N(CH=CH ₂)

Fazla sayıda iyonize gruba sahip polimerler polielektrolit olarak tanımlanır. Şekil 2.7'de poli(akrilik asit) (PAA) ve poli(N,N-dietilaminoetil metakrilat) (PDEAEM) polielektrolitlere ait yapıları ve pH'a bağlı iyonizasyonları görülmektedir (Qiu ve Park, 2001).



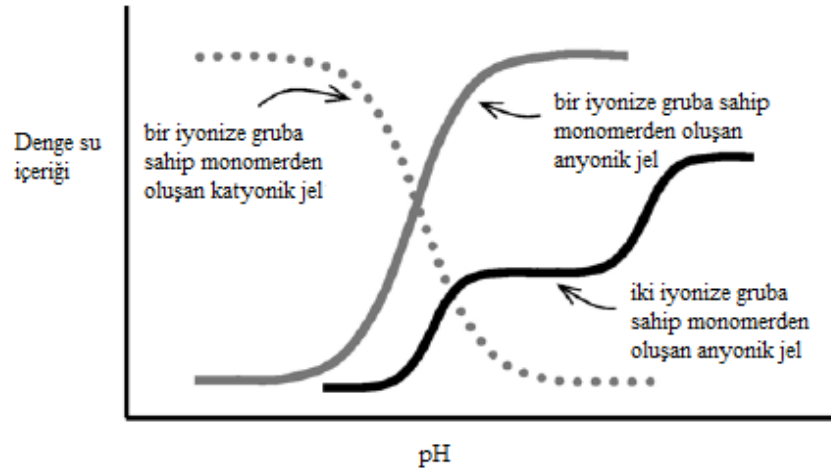
Şekil 2.7: Polielektrolit hidrojellerin pH'a bağlı iyonizasyonu (üstte PAA, altta PDEAEM'in iyonizasyonu gösterilmiştir).

İyonik polimerlerin şişme derecesini hem polimere bağlı özellikler (yük, iyonize olabilen grupların pK_a değerleri ve konsantrasyonu, iyonizasyon derecesi, çapraz bağ yoğunluğu, hidrofilitiklik ve hidrofobiklik) hem de şişme ortamına bağlı özellikler (pH, iyonik güç, ortak iyonlar ve değerlikleri) etkilemektedir (Kim ve Bae, 2000). Anyonik ve kationik hidrojellerin pH'a göre şişmeleri Şekil 2.8'de görülmektedir (Gupta ve diğ., 2002).



Şekil 2.8: pH'a duyarlı (a) anyonik, (b) katyonik hidrojenlerin şişmesi.

Karboksilik veya sülfonik asit gibi gruplara sahip anyonik hidrojenler, ortam pH'ı iyonize grubun pK_a değerinden yüksek olduğu zaman iyonlaşarak zincirler arasında elektrostatik itmenin artmasına neden olur. Bu durum da hidrofiliti ve şişme oranını artırır. Tersine, amin gibi yan gruplara sahip katyonik hidrojenler ise ortam pH'ı iyonize grubun pK_b değerinden düşük olduğu zaman iyonlaşarak zincirler arasında elektrostatik itmenin artmasıyla birlikte hidrofiliti ve şişme oranının da artmasına sebep olur (Peppas ve diğ., 2000; Lin ve Metters, 2006). Hidrojel oluşumu için kullanılan iyonik monomere bağlı olarak, pH'a duyarlı şişme eğrisi, Şekil 2.9'da görüldüğü gibi iyonize grupların pK_a/pK_b değeri civarında bir veya daha fazla noktada birden veya dereceli olarak artış göstermektedir (Lin ve Metters, 2006; Patel ve diğ., 2011).



Şekil 2.9: İyonik hidrojenlerin pH'a bağlı şişme davranışı.

pH'a duyarlı hidrojenlerin kontrollü salım proseslerinde kullanılması öngörülmektedir. Katyonik hidrojenler mide pH'ında şişebildikleri için, mideye hedeflenmiş etkin madde

salımında kullanılmaktadır. Anyonik hidrojel­ler ise yüksek pH değerlerinde iyonize olurlar. Bu yüzden yüksek pH'ya sahip alt sindirim bölgesine hedefleme yapmak için seçilecek polimerlerdir.

2.3.HİDROJELLERİN KULLANIM ALANLARI

Hidrojel­ler, teknolojik uygulamalarda yaygın bir kullanım alanına sahiptirler. Hidrojel­lerin endüstriyel kullanım alanlarına ait genel bazı örnekler Tablo 2.3'de sunulmuştur (Bronsted ve Kopecek, 1991).

Yüksek su absorplama kapasitesine sahip oluşları nedeniyle peçete, çocuk bezi, toz bezi gibi temizlik ürünlerinin yapımında (Wu ve diğ., 1992) kullanılmaktadır. Akrilamid/maleik asit ve akrilamid/itakonik asit hidrojel­leri, sulu çözeltilerden bazı ağır metal iyonlarının ve boyar maddelerinin uzaklaştırılmasında kullanılmaktadır (Saraydın ve diğ., 1995; Karadağ ve diğ., 1995).

Tablo 2.3: Jellerin teknolojik uygulamaları.

Kullanım alanı	Örnek
Mekanik-kimyasal sistemler	Robotlar Yapay kas ve kas sistemleri
Sensörler	Sıcaklığa duyarlı sensörler pH'a duyarlı sensörler Çözücü bileşimine duyarlı sensörler Elektrik alana duyarlı sensörler
Seçimli pompalar	Yağ geri kazanımı Biyolojik ürünlerin yoğuşması
Kontrol düğmeleri	Akış hızını ayarlayan sistemler Işık kapayan sistemler
Hafızalar ve 3-boyutlu display üniteleri	
Kontrollü biyoreaktörler	İlaç salım sistemleri

Hidrojel­ler; iyonik şiddet, elektromanyetik ışımaya, pH ve sıcaklık gibi dış çevre koşullarındaki değişimlere hacimlerini yüzlerce kat arttırıp azaltarak kontrollü bir şekilde cevap verebilmeleri sayesinde biyomedikal, farmasötik, teknoloji ve tarımsal alanda geniş kullanım alanları bulmuştur (Peppas ve diğ., 2000; Hoffman, 2002; Taşdelen ve diğ., 2005).

Hidrojellerin biyomalzeme olarak ilk uygulaması kontak lensler olmuştur. Mekanik kararlılığının iyi oluşu, yüksek oksijen geçirgenliği ve uygun kırılma indisine sahip oluşları, kontak lenslerde kullanımlarının temel nedenidir. PHEMA ve kopolimerleri yumuşak kontak lens yapımında kullanılmaktadır (Refojo, 1972). Tedavi amaçlı göz damlaları da hidrojellerin bir başka kullanım alanıdır.

Hidrojeller yüksek oranda su tutucu olmaları nedeniyle tarımsal alanda gübrelerin denetimli salımlarında (Ohara ve Sakai, 1985), tarımsal ilaçların denetimli salımlarında (Cardarelli, 1980; Roseman ve Cardarelli, 1980), endüstride yağ ve petrol içerikli sulu atıklardan saflaştırma işlemlerinde kullanılabilir. Ayrıca suyun uzaklaştırılması işlemlerinde su tutucu olarak (Okamoto ve diğ., 1987; Tokuyama ve diğ., 1985) ve hastane atıklarından suda çözünebilir ya da hidrojel uyumlu olarak soğurabileceği bazı fizyolojik (kan, üre vb.) sıvıların soğurulması (Shibana, 1987; Chemelir ve diğ., 1983) gibi çok yararlı uygulamaları bulunmaktadır.

Günümüzde biyoteknolojik alanda üzerinde en çok durulan konulardan biri hidrojellerin enzim ve hücre immobilizasyonunda taşıyıcı olarak kullanımına yönelik çalışmalardır (Park ve Hoffman, 1990). Fiziksel enzim alıkoyma yöntemi için kullanılan çapraz bağlı poliakrilamid bunlar için iyi bir örnektir. Normal ya da kimyasal olarak modifiye edilmiş kalsiyum aljinat hidrojel de bu tür materyallere bir diğer örneği oluşturmaktadır.

Bir başka kullanım alanı ise yanık tedavisidir. Hidrojeller, esnek olmaları, dayanıklılıkları, antijenik olmamaları, su buharı ve metabolitleri geçirebilmelerinden dolayı bu sahada kullanım alanı bulmuşlardır. O₂ ve su bazlı ilaç geçişine izin veren poliüretan membran destekli hidrojel yapışkan olmayan yanık sargıları olarak kullanılmaktadırlar. Yanık tedavisinde kullanılan bir başka hidrojel sargı ise, şeffaf olup yaradan rahatlıkla temizlenebilir, yaraya yapışmayan aljinat sargılardır (Canoğlu ve Yükseloğlu, 1999).

Hidrojellerin kontrollü ilaç salımı için taşıyıcı olarak kullanıldığı çeşitli uygulamalar da geliştirilmiştir. Kontrollü salım sistemlerinde etken maddenin tek bir uygulama ile uzun süre etkin düzeyde kalması sağlanır. Bu sistemlerde hidrojellerin şişme-büzülme,

mekanik, morfolojik, kimyasal vb. gibi pek çok özelliklerinden yararlanılmaktadır. Özellikle ortam pH'sının değişimlerine en azından belirli oranlarda cevap verebilen hidrojel, çeşitli vücut bölgelerinde ilaç serbestleştirmek için önem arz etmektedir. Kitosan ve akrilik asit bu tür sistemlerde sıklıkla başvurulan ve biyouyumlu olduğu belirlenmiş olan polimerlerdir (Sinko ve Kohn, 1993).

Hidrojellerin ileri uygulamalarından biri de yapay kasların geliştirilmesidir. Elektro kimyasal uyarıları mekanik işe çeviren hidrojel insan kas dokusu işlevi görebilir. Bu özellikten yararlanarak yapay kaslar yapılmaktadır (Patil ve diğ., 1996).

2.4.HİDROJELLERDE ELASTİK MODÜL

Hidrojellerde elastik modül tayin çalışmaları ilk defa 1988 yılında Davis ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Sistemin esası hidrojel örneklerinin basınç altındaki boyutsal değişimlerine dayalıdır. Böylece gerilim-gerinim verileri bulunarak elastik modül hesaplanmaktadır.

1990 yılında Gehrke ve Harsh, Davis ve ark. (1988) tarafından kullanılan sistemi geliştirerek Şekil 2.10'da şematik olarak gösterilen dijital sistemi oluşturmuşlardır. Böyle bir sistemde jel örnekleri sabit sıcaklıktaki su dolu petri kabına yerleştirildikten sonra, sistem jel üzerine sabit bir basınç yapacak şekilde aşağı indirilir. Uygulanan kuvvet, kuvvet çeviricisi (transducer) ile, yer değiştirme ise yer değiştirme çeviricisi ile belirlenerek bilgisayara gönderilir. Jelin dengeye gelmesinden sonra bir miktar daha kuvvet uygulanır. Gerilim-gerinim verilerinin elde edilmesiyle çizilen grafikten ve Denklem 2.5'den yararlanılarak elastik modül hesaplanır.

$$\tau = \frac{F}{A_0} = G (\lambda - \lambda^{-2}) \quad (2.5)$$

F : Uygulanan kuvvet,

A_0 : (Deforme olmamış) şişmiş polimerin başlangıç alanı,

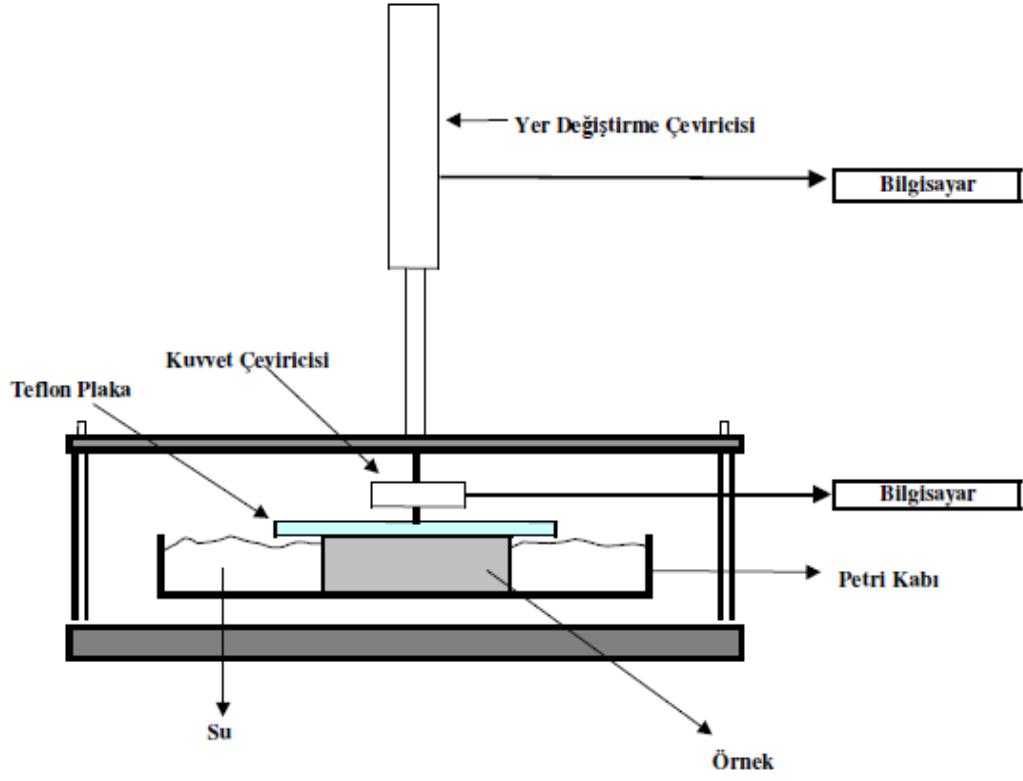
λ : L/L_0 ,

L : Örneğin gerinim altındaki deforme olmuş uzunluğu,

L_0 : Örneğin (deforme olmamış) başlangıç uzunluğu.

Düşük gerinimlerde, gerilim ile $(\lambda - \lambda^{-2})$ değerleri arasında çizilecek grafik oldukça düz

bir doğru vermektedir. Bu doğrunun eğimi ise kesme modülünü (G) vermektedir.



Şekil 2.10: Gerilme-gerinim ölçme cihazı.

Muniz ve Geuskens (2001), PNIPAM içeren çapraz bağlı PAAm'ten oluşan yarı-IPN hidrojel hazırlayarak, şişme ve basma elastik modüllerini incelemişlerdir. Şişme oranı PNIPAM'ın varlığına bağlı olarak duyarlılık göstermiştir. PNIPAM zincirlerinin hidrofobik katkısından dolayı, yarı-IPN yapıların şişme oranının azaldığı tespit edilmiştir. Yarı-IPN'lerin çapraz bağlı PAAm ile karşılaştırıldığında daha yüksek elastik modüle sahip olduğu bulunmuştur.

Sayıl ve Okay (2001), serbest radikal katılma polimerizasyonu ile makroporöz yapıda PNIPAM jelleri hazırlamışlardır. Kritik bir çapraz bağlayıcı konsantrasyonu aşıldıktan sonra (%2-5 NMBA) ağ yapının, homojenden heterojene doğru değiştiği gözlenmiştir. Çapraz bağlayıcı içeriği daha da arttırıldığında şişme oranı ile gözenekliliğin de arttığı görülmüştür. Çapraz bağlayıcı konsantrasyonuna bağlı olarak PNIPAM jellerinin 3 farklı rejim sergilediği tespit edilmiştir. Çapraz bağlayıcı oranı < %3 olduğunda, elastik modül çapraz bağlayıcı miktarının artmasıyla artmış; çapraz bağlayıcı oranı %3-5

olduğunda, elastik modül çapraz bağlayıcı miktarının artmasıyla azalmış ve çapraz bağlayıcı oranı $>5\%$ olduğunda ise elastik modül başlangıçta sabit kalırken, sonra çapraz bağlayıcı oranının artmasıyla artış göstermiştir.

Gurdag ve Oz (2009), gözenek oluşturucu maddeler varlığında PNIPAM ve P(NIPAM-ko-HMA) jelleri hazırlamışlardır. Gözenek oluşturucu olarak poli(etilen glikol) (PEG)'ün kullanımı homopolimer ve kopolimerlerin şişme denge değerlerini arttırırken, basma modüllerinin azaldığı görülmüştür.

Kasgoz ve ark. (2012), 2-acrylamido-2 methyl propane sulfonic acid (AMPS) ve AAm'ten oluşan hidrojel nanokompozitleri farklı tip killer (montmorillonit, mika ve halloysite) kullanarak sentezlemişlerdir. Kopolimer jellerde kilin varlığı, şişme yeteneği ile mekaniksel dayanıklılığı arttırmıştır. En etkili kilin montmorillonit olduğu bulunmuştur. Hidrojel nanokompozitlerde en yüksek şişme denge değeri ve elastik modül değeri 5% (wt) montmorillonit varlığında bulunmuştur.

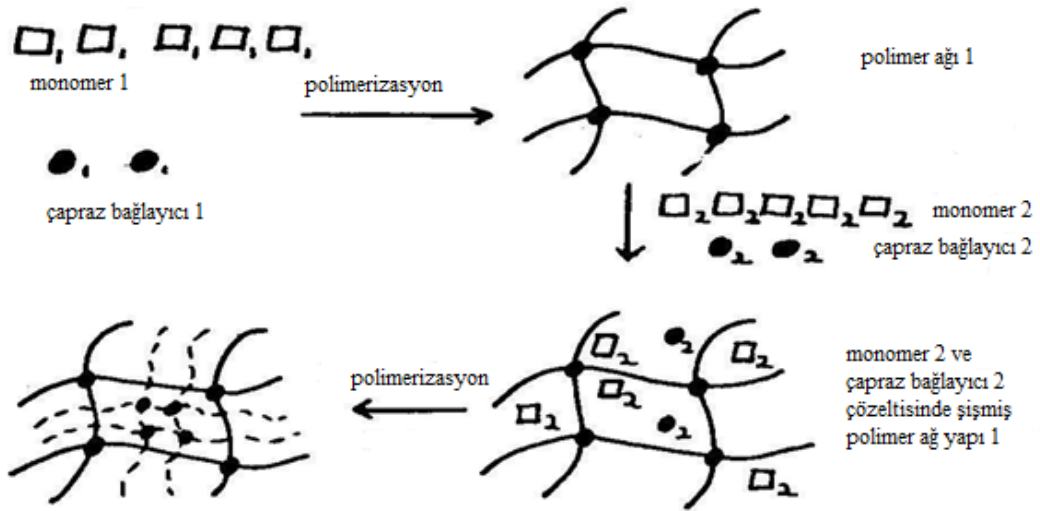
2.5.İÇ İÇE GEÇMİŞ POLİMER AĞ YAPISI (INTERPENETRATING POLYMER NETWORK, IPN)

İç içe geçmiş ağ yapı (interpenetrating network, IPN) terimi ilk kez Millar tarafından kullanılmıştır (Millar, 1960). IPN, iki veya daha fazla polimer karışımındaki ağ formunda, en az bir polimerin diğerinin varlığında sentezlendiği veya çapraz bağlandığı yapılardır (Bajpai ve diğ., 2008). IPN'yi oluşturan iki polimerik örgünün birbiriyle uyumlu olması IPN oluşumunu arttırır, faz ayrımını engeller. IPN yapılar, ağ yapıyı oluşturan polimerlere ait yapısal karakteristikleri taşır (Chakrabarty, 1998).

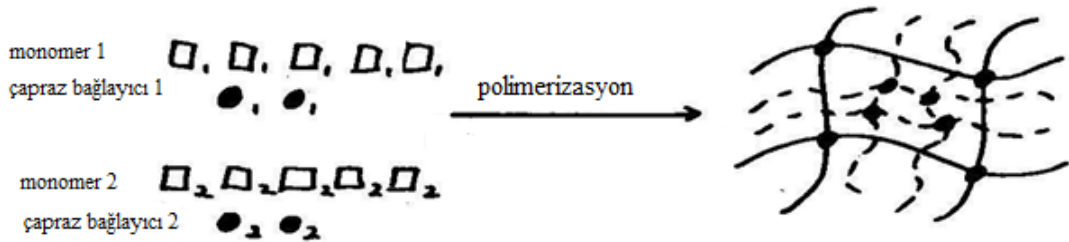
Bir IPN yapının; polimer karışımı, blok veya aşı yapıdan ayrılması için iki yol vardır: 1. IPN yapılar çözücü içinde çözünmeyip şişerler, 2. IPN'lerin iç yapısının, materyal sünmesi ve akışını engellemesidir (Sperling ve Hu, 2003).

IPN yapılar, kimyasal ve yapısal olarak iki gruba ayrılır (Bajpai ve diğ., 2008): Kimyasal olarak; ardarda (sequential) ve eş zamanlı (simultaneous) IPN ile yapısal olarak; tam (full), homo, yarı veya yalancı (semi or pseudo), latex ve termoplastik IPN şeklinde sınıflandırılır.

Ardarda gerçekleşen IPN sentezinin ilk basamağında, monomerlerden biri çapraz bağlayıcı varlığında polimerleştirilerek 1. polimer ağı sentezlenir ve ardından bu çapraz bağlı yapı; ikinci monomer, bu monomerin başlatıcısı ve çapraz bağlayıcısı varlığında şişerken ikinci monomer polimerleştirilir. Eş zamanlı gerçekleşen IPN sentezinde ise; her iki monomer, bu monomerlere özgü olan polimerizasyon başlatıcıları ve çapraz bağlayıcıları varlığında farklı sentez yöntemleriyle (zincir ve basamak polimerizasyonu) eş zamanlı olarak polimerleştirilirler. İki polimerizasyon da eş zamanlı olarak ilerlerken, reaksiyon oranları nadiren eşittir. Şekil 2.11’de ardarda ve Şekil 2.12’de eş zamanlı gerçekleştirilen IPN yapıya ait sentez şeması verilmektedir (Sperling ve Hu, 2003).



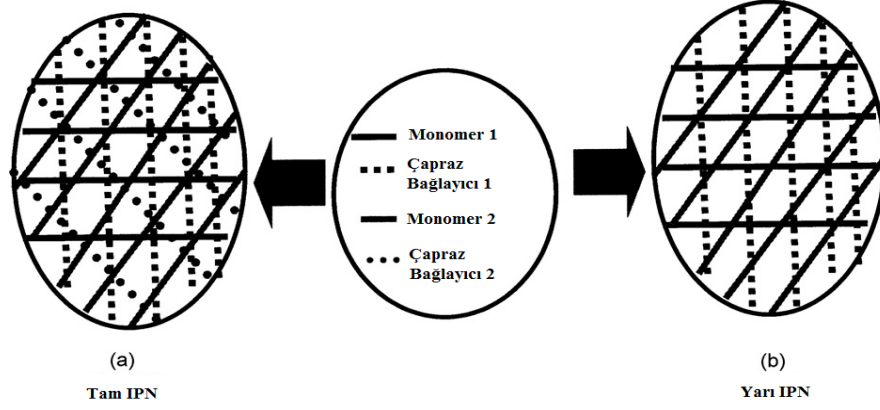
Şekil 2.11: Ardarda gerçekleştirilen IPN yapıya ait sentez şeması.



Şekil 2.12: Eş zamanlı gerçekleştirilen IPN yapıya ait sentez şeması.

Tam-IPN'ler her iki polimerin çapraz bağlanmış olduğu yapılardır. Tam-IPN yapının özel bir türü olarak kabul edilen *homo-IPN* sentezinde her iki polimer de aynıdır. *Yarı-IPN* sistemlerde, polimerlerden biri çapraz bağlı iken, diğeri lineer ya da dallanmış yapıdadır. *Termoplastik IPN*'ler fiziksel çapraz bağların kimyasal çapraz bağlardan daha çok olduğu IPN türleridir. *Lateks IPN*'ler; çekirdek-kabuk yapısını gösteren lateks

parçacıkları şeklinde elde edilen yapılardır (Bischoff ve Cray, 1999). Tam-IPN ve yarı-IPN yapılar Şekil 2.13'de gösterilmiştir (Bajpai ve diğ., 2008).



Şekil 2.13: Tam-IPN ve yarı-IPN yapının şematik gösterimi.

Kitosan, kitin, jelatin gibi doğal polimerler ile poliakrilamid, poli(akrilik asit), poli(N-izopropil akrilamid), poli(N-vinil pirolidon) gibi sentetik polimerler, IPN yapı oluşturmak için kullanılmaktadır (Ekici ve Saraydin, 2004).

IPN'ler; yapay implant, diyaliz membranlar, ilaç salım sistemleri ve yanık kapama (burndressing) gibi bazı önemli uygulama alanlarına sahiptir (Bajpai ve diğ., 2001). Hidrojel IPN'ler, büyük bir potansiyele sahip olan umut verici ve çok yönlü malzemelerdir. IPN hidrojeller, birbirinden ayrı çapraz bağlı ağ yapılarla karşılaştırıldıklarında fiziksel dolaşıklıklardan (entanglements) dolayı daha iyi bir mekanik yapıya sahip olabilmektedir (Padmanabh ve diğ., 2006). Özellikle, kontrollü salım sistemlerinde ilacın sabit hızda ve belirli bir periyotta salımı sağlanabilmektedir (Ekici ve Saraydin, 2004). Homopolimerler yalnız başına yapısal ve performans taleplerini karşılamayabilir. Bu yüzden, bir kompozit veya iki-üç farklı polimerden oluşan IPN yapı daha iyi bir yapı sağlayabilir (Changez ve diğ., 2003; Peppas ve diğ., 2000).

2.5.1.Karakterizasyon Metodları

IPN'lerin karakteristik özelliklerini belirlemek amacıyla, çeşitli analitik teknikler kullanılmaktadır. Bu ağ yapılı materyallerin tam olarak karakterize edilebilmeleri için, genellikle kimyasal, mekanik ve mikroskopik yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar; statik ve dinamik mekanik analiz, diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC),

kızılötesi spektroskopi (IR), elektron mikroskobu, X-ışınları ve nötron saçılması gibi polimerik malzemeler için kullanılan geleneksel metotlardır (Sperling, 1985).

2.5.2.Morfolojik Karakteristikleri

IPN malzemeler genellikle faz ayrımı gösterirler. Faz alanlarının boyut ve şekilleriyle karakterize edilen faz ayrımı derecesi, faz ara yüzey keskinliği ve faz sürekliliği derecesi morfolojinin inceleme alanını oluşturmaktadır. Spesifik morfoloji, malzemeyi fiziksel ve mekanik yönden incelemektedir. Bir malzemenin morfolojisi, polimerlerin birbiriyle kimyasal uyumluluğunun, ara yüzey geriliminin, polimerizasyon metodunun, çapraz bağlanma yoğunluğunun ve IPN bileşenlerinin kütle kesirlerinin bir sonucudur (Sperlink ve diğ., 1994).

IPN bileşenlerinin uyumluluğu, morfoloji incelemesinde önemli bir faktördür. Daha uyumlu bileşenler, düşük boyutlarda faz alanlarına sahip ağ yapılar oluştururlar.

Çapraz bağlanma yoğunluğu, IPN morfolojisinin incelenmesinde önemli bir faktördür. IPN komponentlerinden birinin çapraz bağlanma yoğunluğunun artmasıyla, ikinci polimer komponentinin faz alanı boyutu kısıtlanmaktadır. Morfoloji üzerinde çapraz bağlanma yoğunluğunun etkisini belirlemek için, faz ayrımının veya oluşan jelleşme derecesinin bilinmesi gerekir. İlk olarak faz ayrımı oluşuyorsa, faz alanları diğer bölgelere nazaran büyük olacaktır. Ancak, jelleşme faz ayrımından önce gerçekleşiyorsa faz alanları, çapraz bağların kısıtlayıcı etkisine bağlı olarak çok daha küçük olacaktır.

IPN yapılar için polimerizasyon metodu da morfoloji incelemesinde önemlidir. Tam-IPN'lerin sentezinde, iki ağ yapının aynı hızda oluşması gerektiği halde, bu durum gerçekleşmemektedir. Bunun bir sonucu olarak da; tam-IPN'lerin morfolojileri, yarı-IPN bir malzemeninkinden daha karmaşık olabilmektedir.

2.6.KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

Klasik ilaç verme şekillerinin kullanımında görülen bazı aksaklıkların giderilmesi için uzun süren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardaki amaç, hastanın tedavisinin yanı sıra yaşam kalitesini arttırmaktır. Etkin madde dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme

çalışmaları bu amaca yöneliktir. Bu doğrultuda, kontrollü salım sistemleri en iyi cevap veren sistemlerdir.

Bütün ilaçların terapötik aralığı denilen ve minimum ile maksimum kan derişimi aralığını tanımlayan bir aralık vardır. İlaç, maksimum kan derişiminin üzerinde toksik etki gösterirken, minimum kan derişiminin altında ise kan konsantrasyonu etki için yetersiz olmaktadır. Geleneksel ilaç verme şekillerinde, etkin madde aniden salınmaktadır. Bu sistemlerde ilaç, kısa zamanda maksimum kan derişimi düzeyine ulaşır ve hemen plazma düzeyine düşmeye başlar. Bu kısa zaman, etken maddenin metabolize edilme, parçalanma veya etki alanından uzaklaşma hızına da bağlıdır. Bu yüzden geleneksel ilaçların ilacın yarı ömrüne bağlı olarak sık aralıklarla uygulanması gerekir. Bu şekilde hastanın günde birkaç kez ilaç alma gereksinimi, ilacın toksik düzeylere ulaşması ile bir takım yan etkilere karşı etkiyi, ilacı daha az sıklıkta ve daha az dozda alarak sağlamak üzere etken maddenin salım hızının yavaşlatılması yoluna gidilmiştir (Sen ve diğ., 2000; Sen ve Yakar, 2001; Tran ve diğ., 2011; Kılıçarslan, M., 1999).

Geleneksel yöntemlerden farklı olan değiştirilmiş salım sistemleri (modified release systems), USP XXIV (U.S. Pharmacopeial) tarafından iki grup altında toplanmıştır:

1. Geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release systems)
2. Uzatılmış salım sistemleri (extended release systems)
 - Kontrollü salım sistemleri (controlled release systems)
 - Sürekli salım sistemleri (sustained release/prolonged systems)

Değiştirilmiş salım sistemleri adı altında tanımlanan değişik isimlerle ifade edilen ve etkin madde salımları birbirlerinden farklı olan başlıca sistemler ise şunlardır:

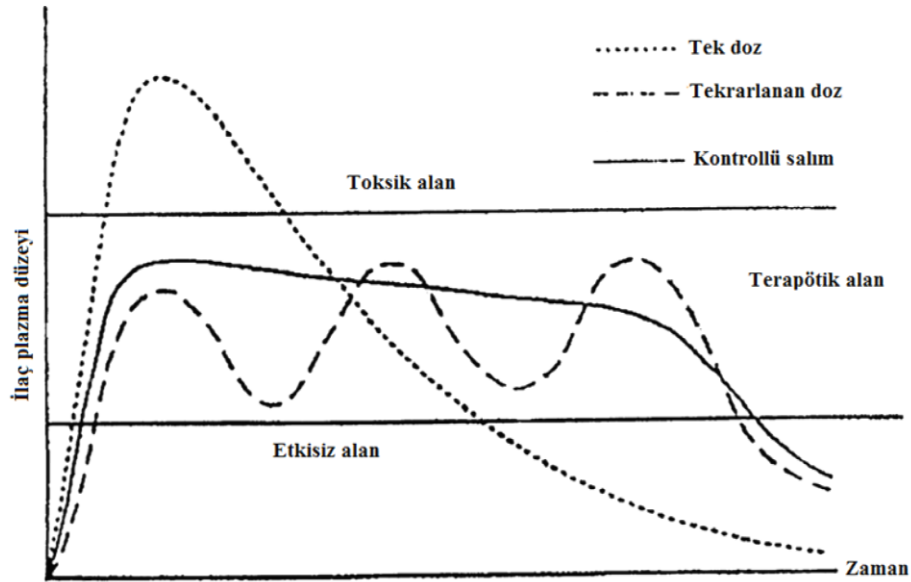
Tekrarlanan doz içeren sistemler (repeat action systems): Uygulanan dozaj içerisinde etkin maddenin birden fazla (iki veya üç) dozu bulunmaktadır ve bu dozlar belirli zaman aralıklarında salınırlar.

Geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release systems): Etkin maddenin sistemden salımı belirli bir bölgede olmaktadır ve genellikle yukarıda da belirtildiği gibi enterik kaplı tabletler için kullanılır.

Sürekli salım sistemleri (sustained release systems): Bu sistemler içerdikleri etkin maddenin plazma ve doku seviyesini alışılmış salım sistemlerine göre çok daha uzun süre devam ettirebilmektedirler. Ancak sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilendiği için salım mekanizmasını önceden belirlemek güçtür ve genelde hızı birinci dereceden kinetik ile uyumludur.

Kontrollü salım sistemleri (controlled release systems): Bu sistemler salım hızlarının önceden planlanabilmesi ve sıfırıncı dereceden kinetikle etkin madde salımını gerçekleştirebilmeleri bakımından sürekli etkili sistemlerden önemli derece farklı davranışlar sergilemektedirler.

Geleneksel ve kontrollü salım sistemlerinin salım profilleri Şekil 2.14’de gösterilmektedir (Bajpai ve diğ., 2008).



Şekil 2.14: Geleneksel ve kontrollü salım sistemlerinin salım profilleri.

Genelde kontrollü salım yapan sistemlerde şu özelliklerin bulunması gereklidir:

- Sabit etkin madde düzeyi ve buna bağılı olarak ilacın etkisinin sürekli olabilmesi için, önceden belirlenen hızda, istenilen süre kadar etkin madde salımı gerçekleştirilebilmelidir.
- İlacın etkisini lokalize etmek için, kontrollü salım yapan sistemlerin hastalıklı dokuya yerleştirilebilir olması gerekebilir.
- Uygun taşıyıcıların kullanımı ile etkin maddenin hedef bölgelere ulaştırılması söz konusu olabilir.

İlaç salımı yapan sistemin kontrollü salım sağlayan bir sistem olduğunu söyleyebilmemiz için bu üç özelliğten en az birini taşıması gerekmektedir.

Bu özellikler de göz önüne alınarak kontrollü salım yapan sistemler; “sistemik dolaşım ya da hedef bölgede, planlanan terapötik derişime ve etken maddenin farmokinetik özelliklerine göre önceden tasarlanan hızda etken maddeyi salan sistemlerdir” şeklinde tanımlanabilir. Tanımdan da anlaşıldığı gibi kontrollü salım yapan sistemleri sürekli etkili diğer sistemlerden ayıran özelliğı, etken madde salımının önceden planlanmasıdır.

2.6.1.Kontrollü Salım Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları

Kontrollü salım sistemlerinin alışılmış ilaç şekillerine kıyasla bazı avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Kontrollü salım yapan sistemlerin avantajları şöyle sıralanabilir (Ritschel, 1989; Gürsoy, A.Z., 2002):

❖ Alışılmış dozaj şekillerinde ilacın plazma düzeyini etkili dozda tutabilmek için ilacın sık sık alınması gerekmektedir. Fakat kontrollü salım sistemlerinde belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde plazma düzeyi istenilen süre sabit kalır. Böylece, sürekli olarak terapötik aralıkta kalan ve bu bölgedeki iniş/çıkışları minimize edilen bir madde salımı sağlanır. Plazmanın etkin madde düzeyi değişmediğı için de, başarılı bir tedavi oldukça düşük bir doz ile sağlanabilir. Ayrıca, hastanın sıklıkla ilaç alma gereksinimi ortadan kalkar.

❖ Kullanılan toplam etkin madde miktarının az olması dolayısıyla etkin maddenin yan ve toksik etkileri minimuma iner veya tamamen ortadan kalkar. Özellikle anti kanser ilaçlarda bu etki çok belirgindir.

❖ Kontrollü salım sistemi ile verilen etkin madde, kapalı bir sistemde olduğu için bulunduğu ortam koşullarından etkilenmez. Böylece, in vivo yarılanma ömrü kısa olan etkin maddelerin parçalanması önlenir ve yarılanma ömrü uzatılmış olur.

❖ Etkin madde, tedavisi istenen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye hedeflendirilebilir. Bu sayede kullanılan etken maddenin sistemik yan etkileri ve kullanım dozu azaltılmış olur.

❖ Geleneksel yöntemlerdeki gibi günde birkaç kez ilaç alma gereksinimi ortadan kalkmakta, dozların sayısı ve sıklığı azalmakta, hastanın gece ilaç alımı ya da ilaç almayı unutması gibi durumların önüne geçilebilmektedir. Çoğu kez hasta kendi bakımını sürdürebilir. Özellikle az gelişmiş bölgelerde kontrollü salım sistemlerinin kullanımı, tedavinin kolay ve düzenli olmasını sağlar.

Kontrollü salım yapan sistemlerin dezavantajları şöyle sıralanabilir (Ritschel, 1989; Gürsoy, A.Z., 2002):

❖ Tedavi sırasında herhangi bir sebeple tedavinin kesilmesi düşünüldüğünde geleneksel ilaç verme şekillerinde olduğu gibi bu tedaviyi hemen kesmek mümkün olmamaktadır. Özellikle implantlar ancak ikinci bir cerrahi işlemle çıkartılabilmektedir. Oral olarak alınanlarda bile ilacın salım süresi uzun olduğu için tedavinin kesilmesi zaman almaktadır.

❖ Bu sistemlerde kullanılan polimerlerin kendisi veya parçalanma ürününün toksik etki veya biyolojik uyumsuzluk gösterme ihtimali mevcuttur.

❖ Doz seçimi sınırlıdır. Genelde bu sistemler; kırılmazlar, toz haline getirilemezler ve suda çözünmezler. Bu nedenle de belirli bir dozda hazırlanan tek bir ilaç şeklinin bazı geleneksel ilaç verme şekillerinde olduğu gibi kişiye göre daha alt birimdeki dozlara bölünmesi mümkün olmayabilir.

❖ Formülasyonlarda kullanılan etken madde dozu yüksek olduğundan kullanım sırasında herhangi bir sebeple (ilacın mekanik mukavemetsizliği, ilacın çiğnenmesi,

ezilmesi, alkolle alınması vb.) hızlı bir salım olduğunda etken madde miktarı vücutta toksik düzeylere ulaşabilir.

❖ Formülasyonların geliştirilmesi ve üretimi, diğer ilaç verme şekillerine göre daha pahalıdır.

❖ Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi de yoktur. Kullanılan etkin maddenin yapısına ve özelliklerine göre hazırlama yöntemi belirlenir. Örneğin, dozu fazla olan etkin maddelerin (sülfonamidler) kontrollü salım sistemi hazırlanamaz. Aynı şekilde yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar (<1 saat, penisilin G ve furoyarit gibi) için uygun bir dozaj şekli değildirler. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçlarında (>12 saat, diazepam, fenitoin) zaten kontrollü salım şeklini hazırlamaya gerek yoktur. Yarılanma ömrü 4 saat olan ilaçlar en uygun olanlarıdır. Ayrıca, biyolojik etkileri uzun süren, yani yarılanma ömürleri kısa ama etkileri uzun süre devam eden ilaçlar için de ideal sistemler değildirler.

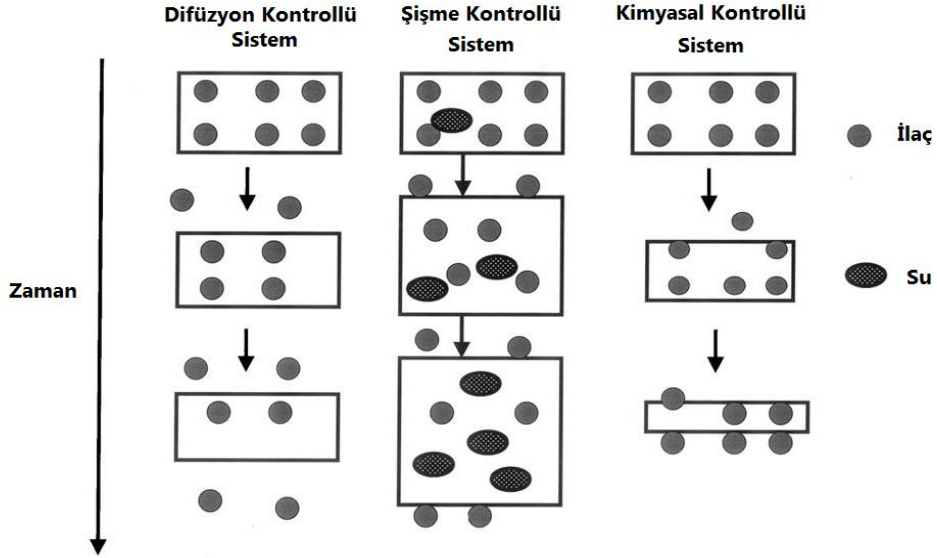
2.6.2.Kontrollü İlaç Salımı Yapan Polimerik Sistemlerin Sınıflandırılması

Kontrollü salım yapan sistemler genel olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır (Bajpai ve diğ., 2008; Pişkin ve diğ., 1989):

- 1) Diffüzyon kontrollü sistemler
 - a) Membran (rezervuar) sistemler
 - b) Matris (monolitik) sistemler
- 2) Kimyasal kontrollü sistemler
 - a) Vücutta aşınan sistemler
 - b) Zincire takılı sistemler
- 3) Çözücünün harekete geçirdiği sistemler
 - a) Ozmotik kontrollü sistemler
 - b) Şişme kontrollü sistemler
- 4) Modüle edilmiş sistemler

Yukarıda sınıflandırılan bu sistemler Şekil 2.15’de gösterilmektedir (Bajpai ve diğ., 2008). Çoğu ilaç salım araçları bir kombinasyon mekanizması ile yapılmaktadır. Şekil

2.15’de görüldüğü gibi difüzyon kontrollü sistemlerde polimerik şebekede bir değişiklik olmaksızın ilaç salımı gerçekleşmektedir. Şişme kontrollü sistemlerde polimerik şebeke su alarak genişler ve ilaç molekülleri, şişmiş yapıdan salınır. Kimyasal kontrollü sistemlerde ise salım, polimer şebekenin bozunmasıyla gerçekleşmektedir.

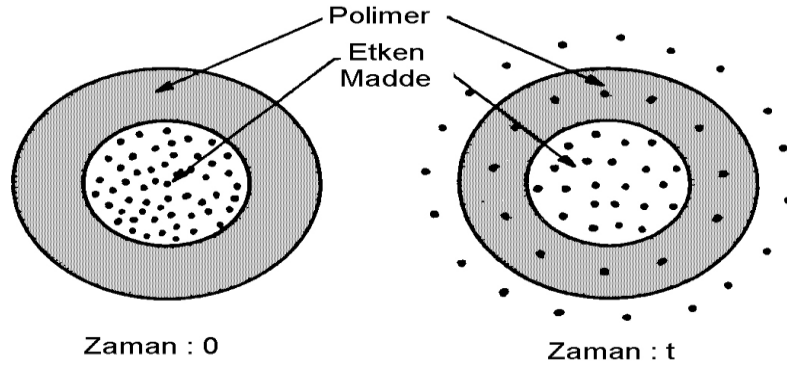


Şekil 2.15: Polimer matristen kontrollü ilaç salımı sağlanan mekanizmaların şematik gösterimi.

2.6.2.1. Diffüzyon Kontrollü Sistemler

1. Membran (Rezervuar) Sistemler

Membran sistemlerde etken madde, şişen veya şişmeyen polimer filmle çevrili bir rezervuar (depo) içine koyulur. Polimerden etken maddenin difüzyonu, hızı sınırlayan ve kontrol eden basamaktır. Bu sistemlerin en önemli avantajı, salımın sıfırdan derece kinetiğe başka bir deyişle serbest salım hızına kolaylıkla ulaşabilmesidir. Ancak bu sistemler genellikle vücutta parçalanmaz, dolayısıyla kullanımdan sonra cerrahi işlemle uzaklaştırılmaları gerekir. Ayrıca insülin gibi büyük moleküllü ilaçların uzun süreli salımı için uygun değildirler ve membranda oluşabilecek çatlak veya yırtılmalar, etken maddenin yerel olarak aşırı yüklenmesine neden olur (Kılıçarslan, M., 1999). Şekil 2.16’da rezervuar sistemlerden ilaç salımı görülmektedir (Çetin, 2006).



Şekil 2.16: Diffüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik görünümü.

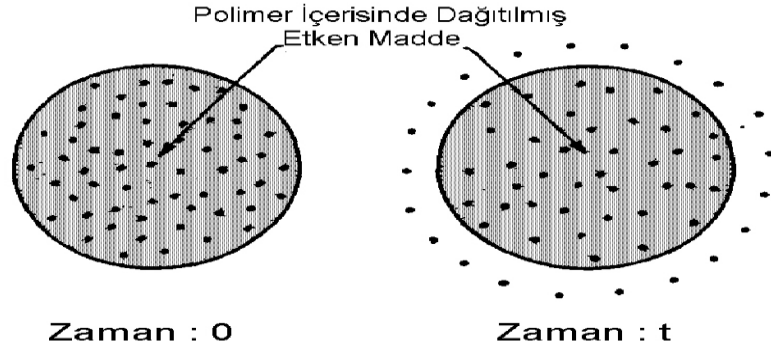
Membranlar yapılarına göre, genellikle iki gruba ayrılırlar:

- Gözeneksiz (Homojen) Membranlar
- Gözenekli (Heterojen) Membranlar

Homojen membranlardan etken madde diffüzyonunda, ilaç önce membran yapısında çözünür, daha sonra konsantrasyonun yüksek olduğu bölümden düşük olduğu yöne doğru polimer molekülleri arasından diffüze olur. Gözenekli membranlarda ise transfer tamamen farklıdır. İlaç genellikle polimer matrisle etkileşmez, yapıdaki gözenekler içinden diffüze olarak membranı geçer.

2. Matris (Monolitik) Sistemler

Matristen diffüzyonla salım yapan sistemlerde etkin madde inert bir matris (genellikle polimerik yapı) içerisinde çözüldürülmüş veya dağıtılmış durumdadır. Bu nedenle etkin maddenin salımı bu matris içerisinden olmaktadır. Genellikle tablet şeklinde hazırlanır ve homojen (gözeneksiz) bir matris oluşur (Orhan, 2004). Membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını kontrol eden basamak, etken maddenin polimer matris içindeki diffüzyonudur. Matris sistemlerin yapımı membran sistemlere göre her ne kadar kolay ve ucuz olsa da ilacın polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sıfırıncı derece salım kinetiğine ulaşamaz (Siegel ve Firestone, 1988). Böyle bir matristen önce yüzeye yakın, dolayısıyla salımı için gitmesi gereken yolu kısa olan etken madde molekülleri salınır. Daha sonra matrisin derinlerindeki, gitmesi gereken yolu uzun olan moleküller diffüze olur. Şekil 2.17’de matris sistemlerden ilaç salımı görülmektedir (Özgarip, 2004).



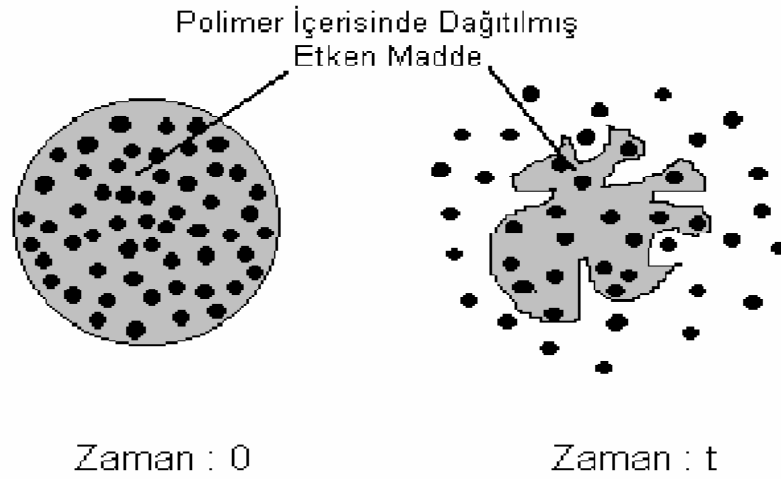
Şekil 2.17: Difüzyon kontrollü matriks sistemlerin şematik görünümü.

Matris sistemlerde sıfırıncı dereceden kinetiğe, dolayısıyla sabit salım hızına ulaşılması için matrisin özel geometrik şekillerde hazırlanması düşünülmüştür. En iyi sonuçlar, yalnızca iç yüzeyinden salımın gerçekleştiği silindirik bir elemanda ve yalnız merkezinde küçük bir bölümü salım için bırakılmış, diğer yüzeyleri etken maddeyi geçirmeyecek şekilde kaplanmış bir yarı küre ile elde edilmiştir (Kılıçarslan, M., 1999).

2.6.2.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler

1. Vücutta Aşınan Sistemler

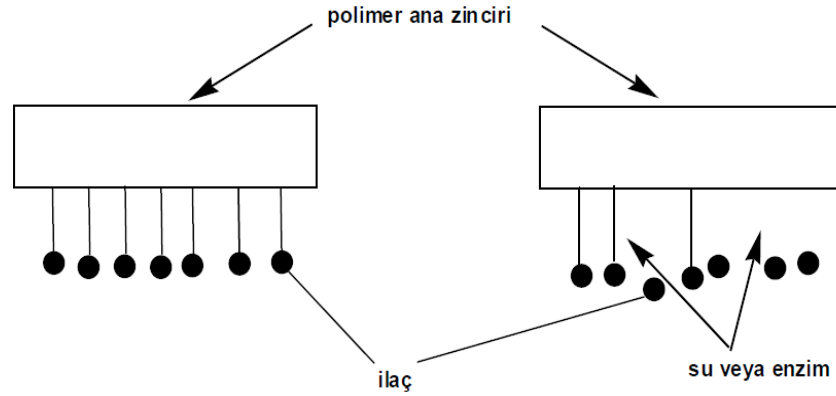
Bu sistemde etken madde, matris sistemde olduğu gibi polimer içinde dağıtılmıştır. Ancak matris sistemlerde salım süresince polimer faz değişmeden kalıp ilaç diffüzyon ile salınırken, vücutta aşınan sistemlerde polimer faz zamanla erozyona uğrayarak azalır ve vücut tarafından absorblanıp atılır. Bu sebeple, sistemin en önemli avantajı, cerrahi müdahale ihtiyacını yok etmesidir (Bajpai ve diğ., 2008). Bunun yanı sıra, küçük boyutta olmaları ve düşük maliyete sahip olması diğer avantajlarıdır. Ancak parçalanma ürünleri toksik, immünojenik veya kanserojen olmamalıdır. İdeal durumda etken maddenin salımını yalnızca yüzey aşınması kontrol eder. Polimerin vücuttaki aşınma kinetiği biliniyorsa bu sistemler matematiksel olarak tanımlanabilir. Ancak pratikte polimerin aşınması yanı sıra etken maddenin diffüzyon ile salımı da söz konusu olunca salımın yorumlanması güçleşmektedir. Pratikte yalnızca yüzey aşınmasının gözlendiği ideal ilaç salım sistemleri çok az sayıdadır. Kontrollü salım uygulamalarında, vücutta aşınan cerrahi iplikler gibi vücutta reaksiyon vermeyen biyolojik uygunluğu yüksek polimerler kullanılır. Şekil 2.18'de vücutta aşınan sistemlerden ilaç salımı görülmektedir (Çetin, 2006).



Şekil 2.18: Vücutta aşınan sistemlerden ilaç salımı.

2. Zincire Takılı Sistemler

Bu sistemlerde etken madde, polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmıştır ve bu bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile etken madde salınmaktadır. Bu tür polimer-etken madde bileşimleri zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini arttırmak veya etken maddeyi belirli bir hücre ya da organa hedeflemek amacıyla kısa süreli uygulamalarda kullanılmaktadır. Zincire takılı sistemlerin diğer kontrollü salım sistemlerine göre bir üstünlüğü, sistemin ağırlıkça % 80'inin etken madde olmasıdır. Şekil 2.19'da zincire takılı sistemlerden ilaç salım mekanizması görülmektedir (Arslan, 2006).

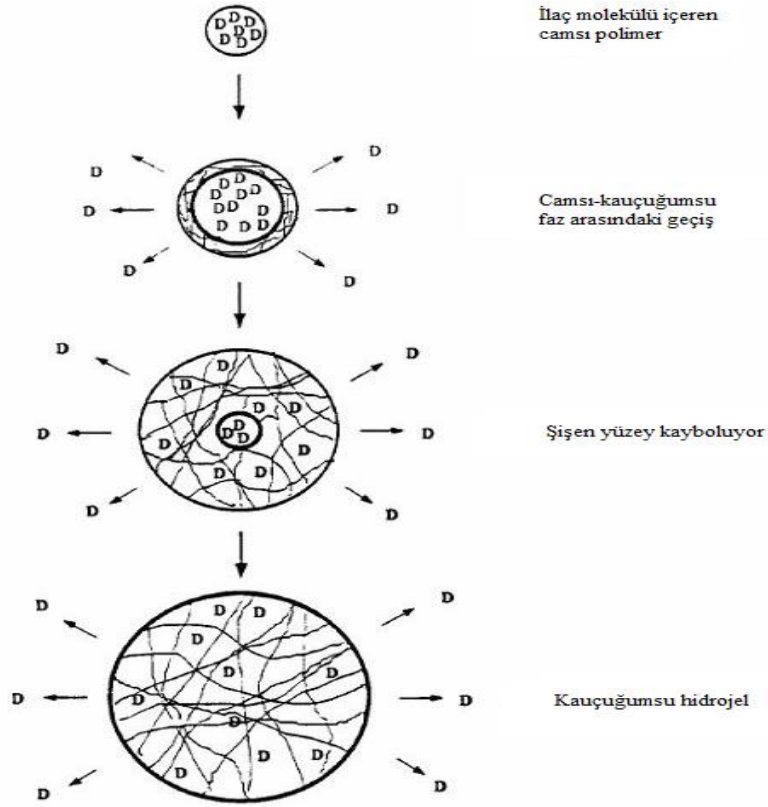


Şekil 2.19: Zincire takılı sistemlerden ilaç salımı.

2.6.2.3.Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

1. Şişme Kontrollü Sistemler

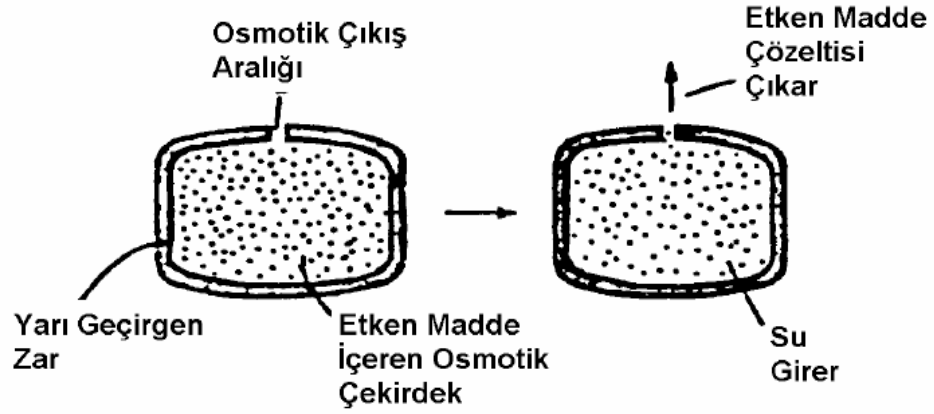
Şişme kontrollü sistemlerden etken maddenin salımı, polimerin bir çözücü varlığında camsı durumdan kauçuğumsu duruma geçişi ve bu durumda ortaya çıkan makro moleküler gevşeme sonucu gerçekleşir. Şişme kontrollü sistemlerde etken madde polimer çözeltisi içinde çözünmüş veya dağıtılmış olabilir. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla çözücüsüz camsı polimer matris elde edilir. Bu katı fazda etken maddenin diffüzyonu göz önüne alınmayacak boyutlardadır. Ancak çözünme ortamında çözücünün matris içine girişi ile polimer şişer ve camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer. Bu durumda şişmiş polimer, kauçuğumsu halde olup, etken maddenin diffüzyonuna imkan sağlamış durumdadır. Denge durumundaki kauçuğumsu sistemde diffüzyon Fick kanununa uyar. Ancak şişme kontrollü sistemlerde, salım sırasında bir yandan da şişme devam ettiğinden diffüzyon Fick kanununa uymayabilir. Şişmenin neden olduğu camsı ve kauçuğumsu bölgeleri ayıran hareketli yüzeyin yakınındaki jelimsi bölgede görülen makro moleküler gevşeme ve salım ortamının polimer içindeki derişimi bu tür sistemlerde salım hızını kontrol eder. Şekil 2.20’de şişme kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı görülmektedir (Demirkol, 2006).



Şekil 2.20: Şişme kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı, D: ilaç molekülü.

2. Ozmotik Kontrollü Sistemler

Ozmotik kontrollü ilaç salım sistemlerinde etken madde yarı geçirgen bir membran içerisindedir. Genellikle etken madde konsantrasyonu doyumluk sınırının üstündedir. Ozmotik sistem, su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarı geçirgen membranın gözeneklerinden içeriye girmekte, etken maddeyi çözmektedir. Etken maddenin çözünmesiyle oluşan hidrostatik basınç nedeni ile etken madde sistemden dışarıya salınmaktadır. Bu sistemde etken madde membrandan diffüze olamamakta, sistem yüzeyinin uygun bir yerinde lazer ile açılan delikten salınmaktadır. Ozmotik kontrollü sistemlerde, etken madde salımı genellikle sıfırıncı dereceden kinetikle gerçekleşmektedir ve yalnızca osmoz olayı ile kontrol edilmektedir (Kılıçarslan, 1999; Pişkin ve diğ., 1989). Şekil 2.21’de ozmotik kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı görülmektedir (Çetin, 2006).



Şekil 2.21: Osmotik kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı.

2.6.2.4. Modüle Edilmiş Sistemler

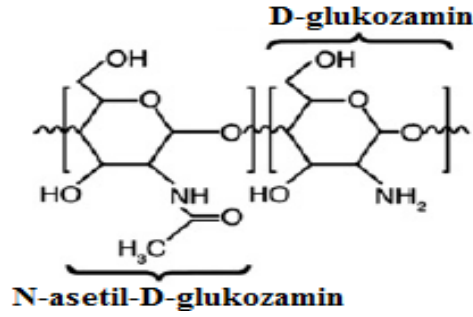
Bu sistemlerde, ilaç salımı; sıcaklık (Rim ve diğ., 2001), pH (Gupta ve Ravi Kumar, 2000; Kim ve diğ., 2002A), manyetik (Tetraç ve diğ., 2003) ve elektriksel alan (Kim ve diğ., 2002-A) gibi dış etkenler ile kontrol edilebilir.

2.7. ÇALIŞMADAKİ YARI-IPN JELLERİN HAZIRLANMASINDA KULLANILAN BİYOPOLİMER VE MONOMERLERİN ÖZELLİKLERİ

2.7.1. Kitosan (CS)

Kitin, selülozdan sonra dünyada en yaygın ve bol olarak bulunan ikinci biyopolimerdir. Yengeç, karides gibi kabuklu su ürünlerinin ana bileşeni olup, böceklerin iskeletinde ve mantarların hücre duvarlarının yapısında da bulunmaktadır. Kitinin birçok türü bulunmakla beraber, bunlar arasında en önemlisi kitosandır. Kitosan, ilk kez 1811 yılında Henri Bracannot tarafından keşfedilmiştir (Demir ve Seventekin, 2009). Bracannot, mantarlarda bulunan kitini sülfürik asitte çözmeye çalışmış, ancak başarılı olamamıştır. 1894'de Hoppe-Seyler (Demir ve Seventekin, 2009), kitini potasyum hidroksit içerisinde 180 °C'de işleme sokmuş (deasetilasyon) ve asetil içeriği azaltılmış bir ürün olan "kitosan"ı elde etmiştir.

Lineer bir polisakkarit olan kitosan (CS), β -(1,4)- D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozamin ünitelerinden oluşan bir yapıda olup, kitinin alkalın deasetilasyonu ile elde edilmektedir (Bhattacharai ve diğ., 2009). Şekil 2.22'de kitosanın kimyasal yapısı görülmektedir (Bhattacharai ve diğ., 2009).

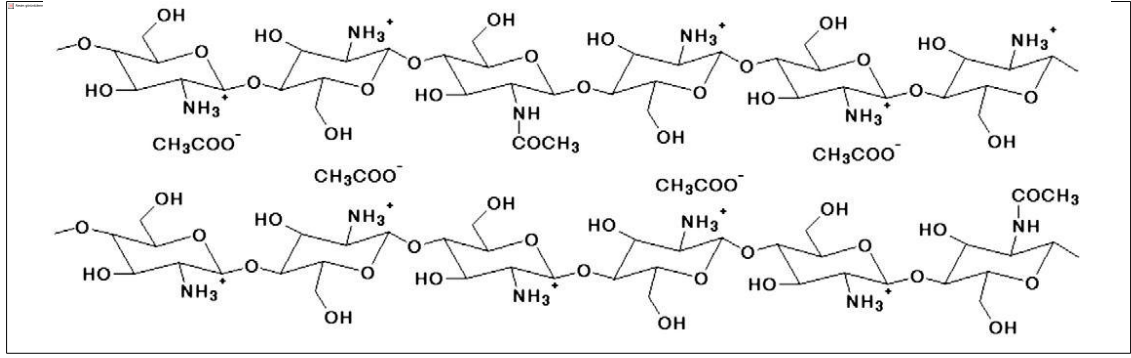


Şekil 2.22: Kitosanın kimyasal yapısı.

Kitin ve kitosan polisakkaritleri, kimyasal olarak selüloza benzemekle beraber kendi aralarında bir takım farklılıklar göstermektedir. Selülozda, ikinci karbon atomuna bağlı hidroksil (-OH) grubu bulunurken, kitinde asetamid (-NHCOCH₃), kitosanda ise amin (-NH₂) grubu bulunmaktadır.

Kitosan, her tekrarlayan birimdeki primer (C-6) ve sekonder (C-3) hidroksil grupları ile amin (C-2) grubu olmak üzere toplam üç tane reaktif gruba sahiptir. Bu reaktif gruplar kolayca kimyasal modifikasyona uğrayabilmekte ve kitosanın mekaniksel ve fiziksel özellikleri ile çözünürlüğünü değiştirmektedir (Demir ve Seventekin, 2009).

Kitosan, asetik asit çözeltisi içerisinde, yapısındaki serbest -NH₂ gruplarının -NH₃⁺OOC-CH₃ yapısına dönüşmesi sonucu kitosonyum asetat şeklinde çözünmektedir (Şekil 2.23). Kitosanın asetik asitte çözünmesi sırasında, asetik asit, N-asetil (-NH-CO-CH₃) gruplarına etki etmemekte, sadece -NH₂ grupları ile reaksiyon vermektedir (Garrido ve diğ., 2007).



Şekil 2.23: Asetik asitte çözülmüş kitosanın açık formülü.

2.7.1.1. Kitosanın Üretim Yöntemleri

Kabuklu deniz ürünleri atıklarından kitosan üretimi, 4 adımda gerçekleşmektedir (Elibol, 2008):

- I- Mineral giderimi (demineralizasyon, DM)
- II- Protein giderimi (deproteinizasyon, DP)
- III- Gerekli durumda renk giderimi (dekolorizasyon)
- IV- Asetil uzaklaştırılması (deasetilasyon, DA)

Bunlardan ilk üç adımda kitinin izolasyonu gerçekleşmektedir ve DM-DP işlem sırası değiştirilebilir. Dördüncü adımda ise kitinin kitosana dönüşümü gerçekleşmektedir. Bunun için de klasik olarak kitinin derişik NaOH veya KOH ile muamelesinden faydalanılmaktadır. Genellikle %40-50'lik NaOH çözeltisi ile kitin, 100 °C veya daha yüksek sıcaklıklarda; 30 dakika veya daha uzun süre ile işleme sokulur ve bu esnada polimerden asetil gruplarının tamamı veya bir kısmı uzaklaştırılmış olur. Kitinden kitosana geçiş reaksiyonu kimyasal yöntemin yanı sıra enzimatik olarak da kitin deasetilaz enziminin yardımıyla gerçekleştirilebilmektedir. Deasetilasyon derecesini etkileyen birçok kritik faktör vardır. Bunlardan en önemlileri, sıcaklık, deasetilasyon süresi, baz konsantrasyonu, kitine uygulanan ön işlemler, kitin/baz oranı ve partikül büyüklüğüdür. Tüm bunlar göz önüne alındığında, deasetilasyon işleminin asıl amacı, bozunmayan ve en kısa sürede seyreltik asetik asit içinde çözünebilen kitosanın hazırlanmasıdır.

2.7.1.2. Kitosanı Karakterize Eden Bazı Özellikler

Kitosanın özelliklerine etki eden parametreler aşağıda sıralanmıştır.

Çözünürlük

Kitin, çok sayıdaki molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları ile yarı kristalin yapıda bir polimerdir. Bu sebeple sık kullanılan çözücülerde çözünemez ve sadece %5-8 LiCl içeren hekzafloroaseton ya da N,N-dimetil asetat gibi özel çözücülerde çözünür (Elibol, 2008).

Kitosan ise katyonik yapısı sayesinde pH<6 ortamında bazı çözeltilerde kolayca çözünebilmektedir. Diğer yandan, kitosanın inorganik asitler içerisindeki çözünürlüğü oldukça düşüktür. Kitosanın çözünmesi amacıyla genellikle asetik asit, formik asit ve laktik asit gibi organik asitler kullanılmaktadır (Elibol, 2008; Demir ve Seventekin, 2009). Hidroklorik asit ve nitrik asit gibi bazı mineral asitlerde de çözünme gerçekleştirilebilir ama fosforik asit ve sülfirik asidi çözücü olarak kullanmak uygun değildir (Rao ve Stevens, 2005; Kurita, 2006). Bunlar arasında en çok kullanılan çözücü asetik asittir. Kitosanın çözünürlüğü, çoğunlukla N-asetilasyon derecesine (veya deasetilasyon derecesine), asetil gruplarının dağılımına, pH ve iyonik güç (Anthonson ve diğ., 1993) ile sıcaklık, deasetilasyon süresi, baz konsantrasyonu, kitosanın izolasyon öncesindeki ön işlemleri, kitin-baz çözeltisi oranı ve partikül boyutuna bağlıdır (Hejazi ve Amiji, 2003). Ancak, çözünürlük deasetilasyon derecesi ile kontrol edilebilmektedir.

Kitosandaki amino grubunun pKa değerinin 6.2-7.0 civarında olması, kitosanın düşük pH değerlerinde bir polielektrolit olmasını sağlar (Hejazi ve Amiji, 2003). Bu yüzden, nötral ve alkalın pH'larda çözünmez. Fakat, inorganik ve organik asitlerle (hidroklorik asit, asetik asit, glutamik asit, laktik asit vb) tuz oluşturur. Asidik ortamda, kitosanın amin grupları protone olmaktadır.

Deasetilasyon derecesi (DD)

Deasetilasyon prosesi, kitinin molekül zincirindeki asetil gruplarının uzaklaştırılması işlemidir. Kitosan ya D-glukozamin gruplarına tekabül eden deasetilasyon ya da N-asetilamin gruplarının karşılığı olarak asetilasyon derecesi ile karakterize edilir.

DD tüm fizikokimyasal özellikler üzerinde etkili olduğundan kullanım alanını da doğrudan belirleyen oldukça önemli bir parametredir. Genellikle %60 ve daha yukarı olan değerlerdeki kitin, kitosan olarak kabul edilebilmektedir (Knaul ve diğ., 1999; Vilchez ve diğ., 2005). Ancak kitosan için DD değeri elde edildiği kaynak ve üretim yöntemine bağlı olarak %56 ile %99 arasında değişebilmektedir. Kitosanın deasetilasyon derecesinin belirlenmesi için elemental (C,H,N) analiz (Don Santos ve diğ., 2009; Milosavljevic ve diğ., 2010), potansiyometrik titrasyon (Milosavljevic ve diğ., 2010; Viera ve Beppu, 2006); Jiang ve diğ., 2003), kondüktometrik titrasyon (Alvarenga ve diğ., 2010; Don Santos ve diğ., 2009), FT-IR spektroskopisi (Baskar ve Kumar, 2009) , ¹H NMR spektrometrisi (Alvarenga ve diğ., 2010), asit-baz titrasyonu (Zhou ve diğ., 2003; Milosavljevic ve diğ., 2010), First-Derivative UV-spektrofotometre (Wu ve Zivanovic, 2008) gibi birçok metot kullanılmaktadır.

Molekül ağırlığı

Doğal kitinin molekül ağırlığı genellikle 1000 kDa'dan daha büyükken, ticari kitosanın molekül ağırlığı (kalite ve üretim prosesine bağlı olarak) 100 ile 1200 kDa arasında olabilmektedir.

Kitin ve kitosanın molekül ağırlığı, elde edildiği kaynağa ve özellikle deasetilasyon koşullarına (sıcaklık, zaman ve NaOH konsantrasyonu) bağlı olarak değişmektedir. Ortamda bulunan çözünmüş oksijen, kitosanın parçalanmasına neden olmakta ve molekül ağırlığını düşürmektedir. Diğer yandan, çok yüksek sıcaklıklar da kitosanın molekül ağırlığına olumsuz etki etmektedir. Örneğin, 280° C ve üzerindeki sıcaklıklarda kitosan parçalanmaya başlamakta, polimer zinciri kopmakta ve böylece molekül ağırlığı düşmektedir. Molekül ağırlığının belirlenmesinde jel permeasyon kromatografisi (Demir ve Seventekin, 2009), ışık saçılma spektroskopisi (Demir ve Seventekin, 2009) ve viskozimetrik yöntemler (Kasaai ve diğ., 2000; Kasaai, 2008-A) gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

Viskozite

Kitosan çözeltisinin viskozitesi, deasetilasyon derecesi, molekül ağırlığı, iyonik kuvvet, pH ve sıcaklık gibi birçok faktör tarafından etkilenir. Deasetilasyon derecesinin artması ile viskozite artar. Yüksek ve düşük deasetilasyon derecesine sahip kitosan, sulu

çözeltide farklı konformasyonlara sahiptir. Deasetilasyon derecesi yüksek olan kitosan, moleküldeki yük itmesinden dolayı, daha esnek bir zinciri olan genişletilmiş bir konformasyona sahiptir. Buna rağmen, deasetilasyon derecesi düşük olan kitosan molekülü, polimer zincirindeki düşük yük yoğunluğundan dolayı, çubuğa benzer veya sarmal (coil) şeklindedir. Kitosanın viskozitesi, konsantrasyon ve sıcaklıktan da etkilenir. Kitosan konsantrasyonu artar veya sıcaklık azalır, viskozite artar (Hejazi ve Amiji, 2003).

Kitosanın viskozitesi, molekül ağırlığıyla çok ilgilidir. Molekül ağırlığı yüksek olan kitosanın viskozitesi, molekül ağırlığı düşük olana göre daha yüksektir. Yapılan birçok çalışma, fiziksel ve kimyasal işlemlerin viskoziteyi etkilediğini göstermektedir. Örneğin, öğütme süresinin artması, ısıtma, otoklavlama, ultrasonik ve ozonasyon gibi işlemlerle viskozitenin azaldığı ve ayrıca deproteinizasyon süresinin 0 dan 30 dakikaya çıkarılmasıyla viskozitenin 248 cp dan 32 cp a düştüğü belirtilmiştir (No ve diğ., 2003).

Viskozite, demineralizasyon süresinin artmasıyla düşmektedir. Yaklaşık 4°C'de depolanan kitosan çözeltisinin, viskozite açısından en iyi stabiliteyi gösterdiği görülmüştür (Demir ve Seventekin, 2009).

Renk

Kabuklu deniz hayvanlarının yapısındaki pigment, kitin ile kompleks oluşturmaktadır. Toz halindeki kitosan, oldukça yumuşak olup rengi açık sarıdan beyaza kadar çeşitli tonlarda değişebilmektedir. Kitinden kitosan eldesi esnasında renk giderilmesi aseton ile ekstraksiyon ve ardından % 0.3 NaOCl ile oda sıcaklığında yapılan 5 dak işlem sonunda gerçekleşmektedir. Çeşitli literatürlerde, renk giderme işlemi için alternatif olarak; KMnO₄, NaHSO₃, Na₂S₂O₄ veya H₂O₂ gibi kimyasalların da kullanılabileceği ifade edilmektedir (Demir ve Seventekin, 2009).

2.7.1.3. Kitosanın Kimyasal ve Biyolojik Özellikleri

Kitin ve kitosan, non-toksik, biyoyumlu ve biyobozundur. Selülozdan farklı olarak, amino polisakkaritler ilginç biyolojik, fizyolojik ve farmakolojik özellikler gösterir. Yara iyileşmesinde, hemostatik aktivitede, immun yanıt arttırımında, hipolipidemik aktivitede, mukoadezyonda ve antimikrobiyal aktivitede önemli uygulamaları vardır

(Elibol, 2008). Kitosan aynı zamanda, gen aktarımında, hücre ve doku kültürü çalışmalarında destek malzeme olarak kullanılmaktadır (Kurita, 2001; Kurita, 2006). Kitosanın kimyasal ve biyolojik özellikleri Tablo 2.4’de özetlenmiştir (Hejazi ve Amiji, 2003).

Tablo 2.4: Kitosanın kimyasal ve biyolojik özellikleri.

Kitosanın kimyasal özellikleri	Kitosanın biyolojik özellikleri
Katyonik poliamin	Biyoyumlu
pH< 6.5` te yüksek yük yoğunluğu	Doğal polimer
Negatif yüklü yüzeylere yapışma	Normal vücut bileşenlerine biyobozunabilir
Polianyonlarla jel oluşturma	Güvenli ve non-toksik
Yüksek molekül ağırlıklı lineer polielektrolit	Hemostatik, bakteriyostatik ve fungistatik
Düşük ve yüksek viskozite değerleri	Spermatid
Geçiş metalleri ile şelat oluşturma	Antikanserijen
Kimyasal modifikasyonlara yatkın	Antikolesterol
Reaktif amino ve hidroksil grupları	Pahalı değil
	Çok yönlü

2.7.1.4. Kitin, Kitosan ve Türevlerinin Uygulama Alanları

Kitin, kitosan ve türevleri olarak medikal ve gıda alanları başta olmak üzere çeşitli alanlarda kullanım yeri bulmuştur. Özellikle medikal alanda son zamanlarda kitosan temelli yara iyileştirme elbiseleri üstüne çalışmalar artmaktadır. Kitin ve kitosan türevlerinin elde edilmesinin kolay bir işlem olmasından dolayı çok farklı kompozisyonlardaki kitin ve kitosan ilaç taşıma sistemlerinde ve kontrollü ilaç salımlarında kullanım yeri bulmuştur.

Kitosan tabletleri ve/veya fiberleri diyet ürünü olarak kullanılabilen ve yağların vücutta metabolize olmadan dışarı atılmasını sağlamasıyla zayıflama ürünü olarak kullanılmaktadır. Bu özelliği ile aynı zamanda kolesterol seviyesini de düşürdüğü görülmüştür (Kumar, 2000).

Kitin, kitosan ve türevlerinin bakteri, maya ve küflere karşı antimikrobiyal aktivitesi mevcuttur. Kitosan pH 6.0’dan daha düşük pH’larda çözünür şelatlaştırma aracı olma özelliği ile kitine göre daha iyi bir antimikrobiyal ajandır (Elibol, 2008). Tablo 2.5’de

kitin, kitosan ve türevlerinin uygulama alanları gösterilmiştir (Demir ve Seventekin, 2009).

Tablo 2.5: Kitin, kitosan ve türevlerinin uygulama alanları.

Uygulama Alanı	Spesifik Kullanımları
Su arıtımı	Kirlenmiş atık sular için koagülasyon ve flokülasyon Atık sudaki metal iyonlarının uzaklaştırılması ve geri kazanımı
Ziraat	Bitki katkı maddesi Antimikrobiyal madde Bitki tohumu kaplanması Gübre yapımı İnsektisid ve nematositlerde
Biyoteknoloji	Kromatografik yöntemlerde Enzim immobilizasyonunda
Gıda	Doğal kıvamlaştırıcı Hayvan yemlerini de içeren yiyecek katkı maddesi Yiyecek işleme (örneğin şeker işleme) Filtreleme ve temizleme Hipokolestrolemik madde (zayıflama maddesi) Atık yiyeceklerin tekrar işlenmesi
Kozmetik	Saç şekillendirici yapımı Cilt nemlendirme (nemlendirici kremlerde) Antikolestrol ve yağ bağlayıcı olarak zayıflama maddesi Traş sonrası losyon, deodorantlarda koku giderici madde
Medikal alan	Hayvan ve insanlar için yara bandı yapımı Sargı bezi yapımı ve yara tedavisi (yara tedavisini % 30 oranında hızlandırmaktadır) Yanık tedavisinde acıyı dindirme ve iyileştirme etkisi Kanı pıhtılaştırıcı madde Hidrojel yapımı Antikoagülant ve antitrombojenik materyaller (sülfatlanmış-kitin türevler olarak) Hemostatik madde Kontakt lens yapımı İlaç salımı

2.7.1.5. Kitosan Hidrojellerinin Sınıflandırılması

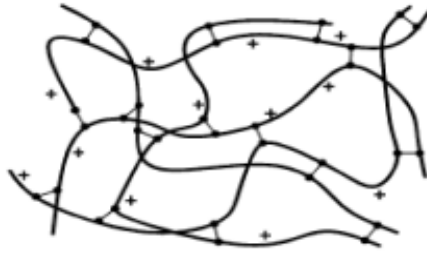
Kitosan hidrojelleri, kimyasal ve fiziksel hidrojeller olarak sınıflandırılabilir. Kimyasal hidrojeller, tersinir olmayan kimyasal bağlarla bağlanmış ve kovalent olarak çapraz bağlı kitosan hidrojelleridir. Fiziksel hidrojeller ise çeşitli tersinir bağlarla şekillenmiştir. Bunlar, iyonik etkileşimler (iyonik çapraz bağlı hidrojeller ve polielektrolit kompleksler) ve ikincil etkileşimlerdir (kitosan/poli(vinil alkol) kompleks hidrojeli, graft kitosan hidrojeli ve dolaşık (entangled) hidrojellerdir) (Berger ve diğ., 2004).

1. Kovalent çapraz bağlı kitosan hidrojel

Kovalent çapraz bağlı kitosan hidrojelleri yapılarına göre üçe ayrılır: Kendi kendine çapraz bağlanmış kitosan, hibrit polimer ağ yapısı (HPN) ve yarı- veya tam-IPN (interpenetrating polymer networks). Bu yapılar Şekil 2.24 (a, b, c)'de gösterilmektedir.

En basit yapı kitosanın kendi kendine bağlandığı yapıdır, şekilde görüldüğü gibi, çapraz bağlanma aynı kitosan polimerik zincirine bağlı olan veya olmayan iki yapısal ünite arasında olmaktadır. HPN'de çapraz bağlanma, kitosan zincirine ait yapısal bir ünite ile diğer bir polimerin yapısal bir ünitesi arasında olmaktadır. Yarı- veya tam-IPN'lerde çapraz bağlanma öncesi kitosana reaktif olmayan bir polimer eklenir. Böylece reaktif olmayan polimer, çapraz bağlı kitosan ağında hapsolür (yarı-IPN). Bu ilave edilmiş polimerin daha da çapraz bağlanması mümkündür, böylelikle yarı-IPN'den tamamen farklı olan iki karışık çapraz bağlı network olan tam-IPN oluşur.

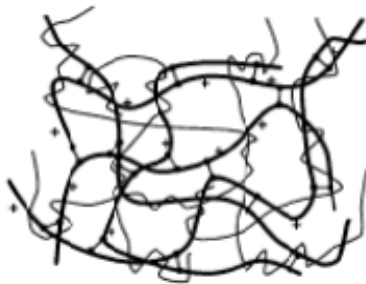
a) Kitosanın kendi içinde çapraz bağlanması



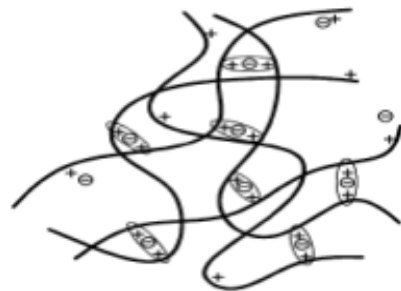
b) Polimer ağı



c) Yarı iç içe geçmiş ağ yapısı



d) İyonik çapraz bağlanmış kitosan yapısı



Şekil 2.24: Kitosan hidrojellerinin yapısı.

Bu üç tip yapıda da ağ yapısını şekillendiren ana etkileşim kovalent bağlardır, fakat diğer etkileşimler de mevcuttur. Gerçi, hidrojen köprüleri ve hidrofobik etkileşimler gibi ikincil etkileşimler, kitosanın asetil üniteleri arasında meydana gelmektedir ve DD

yeterince düşükse, daha katı jel oluşmaktadır. Fakat çapraz bağlanma yoğunluğu artarsa, kovalent bağlar daha baskın olur. Başka bir polimer eklendiğinde, bu polimer ve kitosan arasındaki ek ikincil etkileşimler artar ve hidrojel yapıya katılır.

Kovalent çapraz bağlı kitosan içeren bir hidrojel hazırlanması için, kitosan ile su gibi uygun bir çözücüye sahip bir çapraz bağlayıcı gerekir. HPN veya IPN oluşturmak için diğer polimerler de eklenebilir. Ağ yapı hazırlanırken katalizör veya başlatıcı da kullanılabilir.

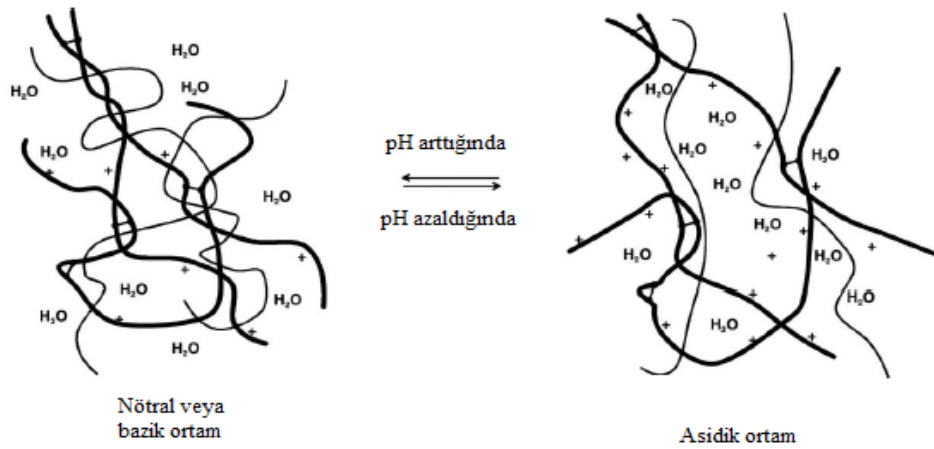
Çapraz bağlayıcılar, polimer zincirleri arasında köprü oluşumuna izin veren, en az iki tane reaktif fonksiyonel grup içeren moleküllerdir. Kitosanla en sık kullanılan çapraz bağlayıcılar glyoxal ve glutaraldehit dialdehitlerdir (Conti ve diğ., 1998; Lin ve diğ., 2007; Gupta ve Ravi Kumar, 2000; Yao ve diğ., 1994).

Çapraz bağlayıcı olarak başka alternatifler de araştırılmıştır. Dialdehitlerin yanı sıra dietil squarate (Berger ve diğ., 2004), oksalik asit (Berger ve diğ., 2004), formaldehit (Rao ve diğ., 2000), N,N'-metilenbisakrilamid (NMBA) (Martinez-Ruvalcaba ve diğ., 2009) ve genipin (Noel ve diğ., 2008; Chen ve diğ., 2004; Yuan ve diğ., 2007) çapraz bağlanma sağlar. Bunların dışında poli(etilen glikol) diakrilat ve dialdehitlerden türeyen poli(etilen glikol) gibi yüksek molekül ağırlığına sahip, suda çözünen ve biyoyumlu bir polimer de çapraz bağlayıcı olarak kullanılabilir (Berger ve diğ., 2004).

Kovalent çapraz bağlı kitosan hidrojelleri, diffüzyonla ilaç salımının gerçekleştiği ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadır. Diffüzyon temel olarak çapraz bağlanma yoğunluğuna bağlıdır. Çapraz bağlanma yoğunluğu artarsa; su içeriği, şişme kapasitesi ve ağ yapı mesh büyüklüğü azalır. Çapraz bağlayıcı miktarının artmasıyla, kitosanın su molekülleri ile hidrojen bağı oluşturma yeteneği azalır. Dahası, polimerik zincirlerin yavaş relaksasyon süresinden dolayı, kitosan hidrojellerinin düşük şişme yeteneği ve yüksek çapraz bağlanma yoğunluğu, azalan bir ilaç salım oranı sonucunu çıkarır. Fakat, çapraz bağlanma yoğunluğuna bakılmadan; serbest moleküller ve serbest su, porlar tarafından yapı içine taşınabilir ve jelin dışına çıkabilir (Berger ve diğ., 2004).

Diffüzyon, çapraz bağlayıcının doğasından da etkilenir. Kimyasal yapısı ve çapraz bağlayıcının destekleme ünitelerinin uzunluğu; porozite, su alımı ve şişmeyi etkiler. Örneğin; 1,1,3,3-tetrametoksipropan ağ yapısı hidrofilliğini artırır. PEG-diakrilat şişmeyi attırır ve PEG-dialdehitin uzunluğuna bağlı olarak ağ yapının hidrofilliği ve şişmesi modifiye edilir. Şişme ve diffüzyon, ilave edilen polimerin hidrofilitesinden de etkilenir. Gerçi, polieter gibi hidrofobik polimerler, şişme hacmini azaltır. Hidrofobluktaki bu artış, polimerik matrise bağlı su oranını azaltır ve serbest su hacmi ile mobilitesini artırır. Aksine; PEO, PVP, PAA ve ipek fibroin gibi hidrofilik bir polimerin eklenmesi, su alımı ve şişmeyi artırır. Sonuç olarak, çapraz bağlanma yoğunluğuna ilave olarak, çapraz bağlayıcının fizikokimyasal doğası ve ilave edilen polimerin yapısı da difüzyonu etkiler (Berger ve diğ., 2004).

Kendi kendine çapraz bağlanmış kitosanda salım genelde çapraz bağlayıcı yoğunluğu ile kontrol edilir. Yüksek çapraz bağlanma yoğunluğu, düşük salıma neden olur. Buna rağmen, ilaç konsantrasyonu gibi diğer sistem parametreleri de büyük bir rol oynar. Hidrofilliği kitosandan farklı olan ek bir polimerin ilavesi, asidik şartlarda pH'a ve iyon duyarlı şişmeye izin verir. pH'a duyarlı şişmenin mekanizması, pH düştüğü zaman kitosandaki amino gruplarının protonasyonunu gerektirir. Bu protonasyon zincir itmesine öncülük eder, proton diffüzyonu ve zıt iyonlar, jel içindeki su ve ikincil etkileşimlerin ayrılmasıyla beraber şişmeyi sağlar. Bu ayrılma, artan hidrofillikle beraber, hidrofilik bir polimer taşıyan yarı-IPN hidrojelinde yüksek şişme derecesini açıklayabilir (Şekil 2.25) (Berger ve diğ., 2004).



Şekil 2.25: Çapraz bağlı kitosan içeren bir yarı-IPN için pH'a duyarlı şişme.

2. İyonik çapraz bağlı kitosan hidrojel

Kullanılan çapraz bağlayıcı tipine bağlı olarak; anyon veya anyonik moleküller olmak üzere iki gruba ayrılır. Fakat, karakteristikleri ve yapılarının çoğu aynıdır. Yapıları Şekil 2.24 (d)'dekine çok benzerdir. Pozitif yüklü kitosan polimerik zincirleri arasındaki köprüleri oluşturan negatif yüklü birimlerin varlığında network şekillenir.

Negatif yüklü çapraz bağlayıcı ve pozitif yüklü kitosan grupları arasındaki iyonik etkileşimler, network içindeki temel etkileşimlerdir. Nitelikleri, çapraz bağlayıcının tipine bağlıdır. Genellikle kullanılan metalik iyonlar, kitosanın pozitif yüklü amonyum grupları arasında koordine-kovalent bağların oluşumuna sebep olur. Bu tip bağlar, çapraz bağlayıcı olarak kullanılan anyonik moleküller tarafından oluşturulan elektrostatik etkileşimlerden daha güçlü bağlardır. Kitosandaki pozitif yüklü amino gruplarına ilave olarak, kitosanda bulunan hidroksil grupları gibi diğer gruplar da iyonik çapraz bağlayıcı ile reaksiyon verebilir. Dahası, ilave etkileşimler de network içinde meydana gelebilir. Örneğin, kitosanın deasetilasyon derecesindeki azalma ile hidrofobik etkileşimler veya çapraz bağlayıcı tarafından kitosanın nötralizasyonundan sonra azalan elektrostatik itmeden kaynaklanan zincirler arası hidrojen bağları sayılabilir (Berger ve diğ., 2004).

İyonik çapraz bağlı kitosan içeren polimerik bir network hazırlamak için en az bir iyonik çapraz bağlayıcı ve genellikle su gibi bir çözücüde dispers olan kitosan gerekir. Dahası, ilave bir polimer dahil edilebilir. Kovalent çapraz bağlanmada çapraz bağlayıcı gibi bir multifonksiyonel molekül gerekir. İyonik çapraz bağlanmada ise multivalent zıt iyonlar çapraz bağlanma için polimer zincirleri arasında köprü oluştururlar. Kitosan bir polikasyon olduğu için, anyon veya anyonik moleküller genelde istenir. Bazı durumlarda, negatif yüklü kitosan türevleri iyonik olarak Fe(III) gibi bir katyonla çapraz bağlanır.

Metalik anyonlar, Mo(VI) (Draget ve diğ., 1992) ve Pt(II) (Brack ve diğ., 1997) genelde kullanılan iyonik çapraz bağlayıcılardır. Anyonik moleküllerden, fosfat grubu taşıyan, β -gliserofosfat (GP) (Wu ve diğ., 2007) ve özellikle tripolifosfat (TPP) (Win ve diğ., 2003; Shu ve Zhu, 2002; Anal ve Stevens, 2005; Jayakumar ve diğ., 2007) kullanılır. β -

gliserofosfatın iyonik çapraz bağlanmaya sebep olmadığı görülmektedir. Buna rağmen, kitosanla olan etkileşimi henüz tam olarak açıklanamamıştır ve kimyasal doğası kitosan çapraz bağlayıcıları olarak kullanılanlara çok benzemektedir. Bu yüzden, bu hidrojeller bu bölümde ele alınmıştır. Bu çapraz bağlayıcılar dışında, kalsiyum klorür (Xu ve diğ., 2007; Shi ve diğ., 2008; Pasparakis ve Bpuropoulos; 2006; Hari ve diğ., 1996), polikarboksilik asit (Fahmy ve Fouda; 2008) ve trisodyum sitrat (Chen ve diğ., 2008) da iyonik çapraz bağlama için kullanılmıştır.

İyonik çapraz bağlanma basit bir prosedürdür. Kovalent çapraz bağlanmanın aksine katalizör gibi yabancı moleküller istemez. Bu sebeple medikal ve farmasotik uygulamalar için uygundur. Gerçi, iyonik çapraz bağlanma, kitosan çözeltisinde çözünmüş veya dispers olmuş bir çapraz bağlayıcı ilavesi ile klasik bir metod şeklinde hazırlanır. Bu metod, gelişigüzel bir çapraz bağlanma reaksiyonu ile homojen bir hidrojel oluşumuna izin verir.

Kovalent çapraz bağlı hidrojellerde olduğu gibi, çapraz bağlanma yoğunluğu; mekaniksel dayanıklılık, şişme ve ilaç salımı gibi yapıları etkileyen ana parametredir. Bu yüzden, çapraz bağlanma yoğunluğunu etkileyen reaksiyon şartlarını kararlaştırmak önemlidir. Network yapısı böylelikle ayarlanabilir. Çapraz bağlanma reaksiyonu temel olarak, çapraz bağlayıcının molekül ağırlığından ve kitosan ile reaksiyon süresince çapraz bağlayıcının ilave edilen miktarından etkilenir. Diffüzyonu daha kolay olduğundan, çapraz bağlayıcının molekül ağırlığı küçük olduğunda çapraz bağlanma reaksiyonu daha hızlı olur. Global yüklemelerin etkisine göre, iyonlarla iyonik moleküller arasında bir fark vardır. İyonların yükleme yoğunluğu; oksidasyon sayısına bağlıdır, pH'a bağlı değildir. Halbuki iyonik moleküller için global yükleme yoğunluğu pK_a değerlerine ve reaksiyon süresince çözeltinin pH değerine bağlıdır. Kitosan için max pK_a değeri 6.5'tir. Kitosan ve çapraz bağlayıcının konsantrasyonu yeterince yüksek olmalıdır, böylece etkileşimler olur ve hidrojel oluşumu gerçekleşir. Bunun anlamı şudur: Çapraz bağlanma reaksiyonu süresince pH; kitosan ile çapraz bağlayıcının pK_a değerinin arasında olmalıdır. Eğer pH çok yüksek olursa, pozitif yüklü kitosan nötralize olur ve sistem iyonik olarak çapraz bağlanmaz, fakat koaservasyon-faz dönüşümüne uğrar, çünkü kitosan çöker. Kitosanın çökmesinden sakınmak için çözelti $pH > 6$ olmamalıdır. Bu asidik pH sistemin biyoyuumluluğunu azaltabilir. β -gliserofosfat

kullanıldığında kitosan çökmeden pH'nın nötralizasyonuna izin verir ve oldukça biyouyumludur. pH'a bağlı şişme için çapraz bağlanma tamamlanmamalıdır. Bu da, kısa bir reaksiyon süresi ve düşük bir çapraz bağlayıcı konsantrasyonuyla sağlanır. Optimize network elde etmek için diğer bir olasılık sitrat ve TPP gibi farklı çapraz bağlayıcıların kombinasyonudur (Shu ve Zhu, 2002).

Çapraz bağlanma yoğunluğu; çapraz bağlayıcının molekül ağırlığı ve konsantrasyonunun yanı sıra, başka bir polimerin ilavesinden de etkilenir. Dahası, çapraz bağlanma yoğunluğu; çapraz bağlayıcı konsantrasyonu, kitosanın molekül ağırlığı, kitosanın deasetilasyon derecesi, kitosanın konsantrasyonu ve reaksiyon süresinden de etkilenir (Berger ve diğ., 2004).

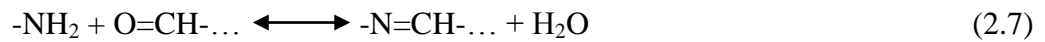
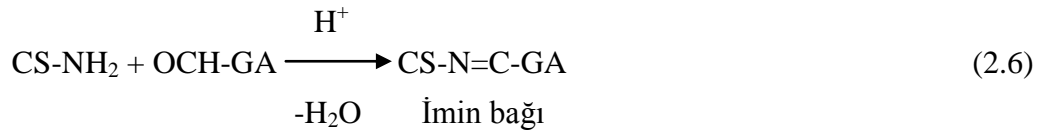
2.7.1.6. pH'a Duyarlı Şişme

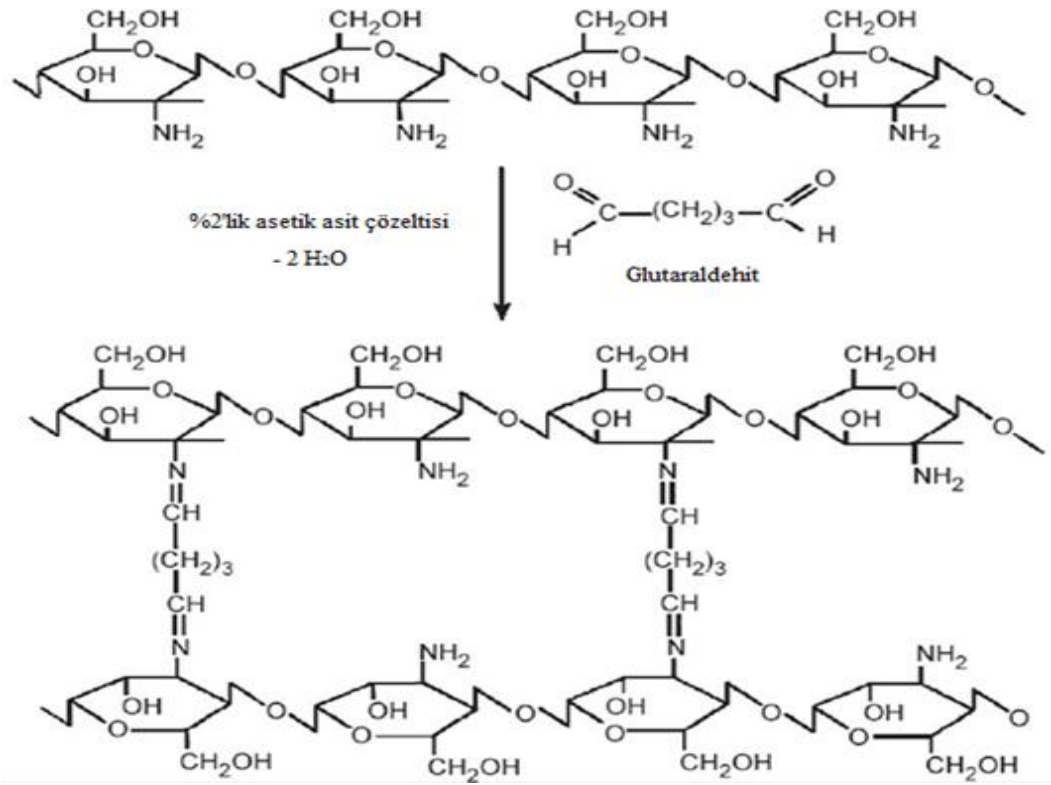
Şişme temel olarak kitosan zincirleri arasındaki iyonik etkileşimlerden etkilenir. Bu da network oluşumu süresince çapraz bağlayıcı yoğunluğuna bağlıdır. Çapraz bağlanma yoğunluğundaki artış, şişme ve pH'a duyarlılığı azaltır, network kararlılığını geliştirir ve sonuçta ilaç salımını azaltır. Buna rağmen, iyonik olarak çapraz bağlanmış hidrojellerde çapraz bağlanma yoğunluğu, ilaç alımından sonra dış şartlar tarafından daha da modifiye edilebilir, özellikle uygulama ortamının pH'ı tarafından. Bu kitosan ve çapraz bağlayıcının global yükleme yoğunluğunu etkiler, o da çapraz bağlanma yoğunluğu, etkileşimler ve şişmeyi belirler. Aksine, kovalent bağlı hidrojellerde, çapraz bağlanma yoğunluğu ilaç alımından sonra modifiye edilemez. Çünkü bu hidrojeller irreversibl bağlarla bağlanmıştır. Sonuç olarak, iyonik çapraz bağlı hidrojeller yalnız asidik ortamda değil, bazik şartlarda da şişerler, bu da onların potansiyel uygulamalarını genişletir. Eğer pH azalması çok büyükse, iyonik bağların dissosiasyonu ve network ayrışması gerçekleşir, hızlı ilaç salımına öncülük eder. pH artarsa, kitosanın protonasyonu azalır ve çapraz bağlanma yoğunluğunda bir azalma meydana gelir. Bu da şişmeyi sağlar. Eğer pH çok artarsa, kitosanın amino grupları nötralize olur ve iyonik çapraz bağlanma engellenir. Çapraz bağlanma yoğunluğu çok küçük olursa, ayrışmayı engellemek için etkileşimler yeterince güçlü olmaz ve iyonik çapraz bağlayıcı salınır. Diğer taraftan, kovalent çapraz bağlı hidrojel bazik şartlarda şişme göstermez ve çapraz bağlanma yoğunluğu kovalent çapraz bağlı hidrojellerde değişmez, şişme daha az olur, fakat ayrışmadan sakınılır (Berger ve diğ., 2004).

İyonik çapraz bağlı hidrojelde şişme ve salımı etkileyen bazı ikincil parametreler de vardır. pH duyarlılığına ek olarak, şişme, iyonlara karşı da duyarlıdır. Çünkü iyonların varlığı, perdeleme etkisi nedeniyle iyonik etkileşimleri zayıflatmaktadır. Bu da şişmeyi ve salımı arttırır. Dahası, kitosanın molekül ağırlığındaki bir düşüş şişmeyi azaltır ve ayrışmayı sağlar. Ek olarak, ilaç salımı, ilacın çözünürlüğü ve molekül ağırlığına bağlıdır ve network içindeki konsantrasyondan da etkilenir (Berger ve diğ., 2004).

2.7.1.7. Kitosanın Çapraz Bağlanması

Kitosan esaslı hidrojel yapımında en fazla kullanılan çapraz bağlayıcılar, glioksal ve glutaraldehitir (Monteiro ve Airoidi, 1999; Berger ve diğ., 2004; Kildeeva ve diğ., 2009). Glutaraldehitin aldehit grubu, kitosanın amin gruplarına (1:2) imin grubu üzerinden Schiff bazı reaksiyonu sonucu bağlanmaktadır (Şekil 2.26) (Kumarı, 2010; Jeon ve Holl, 2003; Kotadiya ve diğ., 2009). Denklem 2.6 ve 2.7'deki reaksiyonlara göre çapraz bağlanma sırasında imin bağlarının oluşumu, glutaraldehidin -CHO grupları ve kitosanın -NH₂ grupları arasında gerçekleşmektedir (Kamari ve diğ., 2011). Çapraz bağlayıcı ile kitosan arasındaki bu kimyasal reaksiyondan dolayı, çapraz bağlanma sonucu kitosan zincirindeki serbest azot atomu yüzdesi azalmaktadır (Monteiro ve Airoidi, 1999; Wan Ngah ve diğ., 2005). Ayrıca, glutaraldehit konsantrasyonu arttıkça oluşan jelde renk koyulaşması olmaktadır (Arguelles-Monal ve diğ., 1998; Monteiro ve Airoidi, 1999). Sarı renk oluşumu, kitosan ile glutaraldehit arasındaki reaksiyonun (Schiff bazı oluşumunun) karakteristiğidir (Alvarez-Lorenzo ve diğ., 2005).



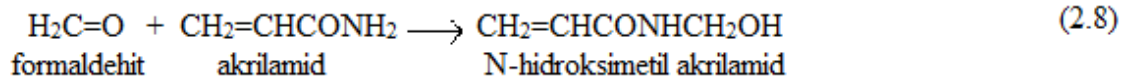


Şekil 2.26: Glutaraldehit ile çapraz bağlanmış kitosanın yapısı (Kotadiya ve diğ., 2009).

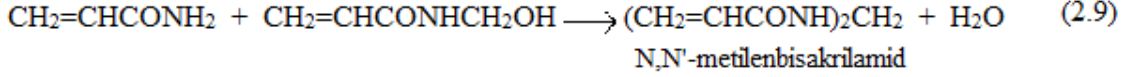
2.7.2. Akrilamid ve N-hidroksi akrilamid

Akrilamid (AAM), kapalı formülü C_3H_5NO ve açık formülü $H_2C=CHCONH_2$ şeklinde gösterilen, molekül ağırlığı 71,08g ve erime noktası $85^\circ C$ olan, beyaz, monoklinik veya triklinik kristal sisteme sahip toz halinde ve toksik bir madde olup, akrilik ve metakrilik amid serilerinin en basit ve önemli üyesidir. Sudaki çözünürlüğünün yüksek olması ($30^\circ C$ 'de 215,5 g/100 ml) nedeniyle, çeşitli tipteki polimer ve kopolimerlerine dönüştürülme kolaylığına sahiptir. AAM; biri amid grubu, diğeri ise çifte bağ olmak üzere iki reaktif merkez içerir, bundan dolayı amid grubunda veya çifte bağda reaksiyona girebilir.

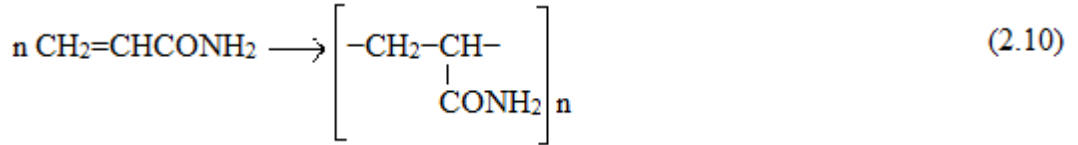
Akrilamid ile aldehytlerin bazik şartlar altındaki reaksiyonu amid grubunun bir reaksiyonudur ve sonuçta alkoller elde edilir (2.8) (Bikales ve diğ., 1963).



N-hidroksimetil akrilamid (N-metilol akrilamid) (HMA), ortama ilave edilen akrilamid ile asidik şartlarda N,N'-metilenbisakrilamid (NMBA) ürününü verir. Bununla birlikte formaldehit ve akrilamidin asitli sulu ortamda karıştırılması suretiyle de metilenbisakrilamidler elde edilebilir (2.9) (Bikales ve diğ., 1963).



Akrilamidin en önemli çifte bağ reaksiyonu vinil katılma polimerlerinin elde edildiği katılma polimerizasyonlarıdır (2.10). Bu reaksiyon, başlatıcılar tarafından katalizlenir ve molekül ağırlığı birkaç binden, birkaç milyona kadar değişebilen polimerler elde edilmektedir.



Poliakrilamid, gerek laboratuvarlarda ufak çapta gerekse büyük çapta genellikle akrilamid monomerinin uygun şartlar altında sudaki çözeltisinde serbest radikal polimerizasyonu mekanizmasına göre polimerizasyonundan elde edilmektedir. Poliakrilamid üretiminde sulu çözelti polimerizasyonu, karışık-çözücüler içerisinde çözelti polimerizasyonu ve dispers-faz polimerizasyonu kullanılmaktadır. Akrilamidin sulu çözeltisi küçük bir miktar NMBA varlığında çapraz bağlı poliakrilamidi oluşturur (Şekil 2.27) (Kasgoz ve diğ., 2003).

dak, biyolojik yarı ömrü 10 saat'tir. Yarılanma ömrü oldukça kısa olduğu için mikroenkapsülasyon için uygun bulunmuş ve kontrollü olarak ilaç salımı gerçekleştirilmiştir. Matristeki NNDMA miktarı arttırıldığında NNDMA'deki metil gruplarının varlığından dolayı yarı-IPN matrisin hidrofobluğu artmış ve ilaç salımı azalmıştır. Asidik pH'ta $\text{NH}_3^+\text{COO}^-$ kompleks formu bozunduğu için 12 saate yalnızca %50 oranında salım gösterdiği halde aynı sürede pH=7.4'te ilaç salımının %95 olduğu bulunmuştur. Ayrıca ilaç salımının non-Fickian tipi bir mekanizma ile gerçekleştiği görülmüştür.

Kumari ve Kundu (2008) chlorpheniramine maleate'ın kontrollü salımı için kitosan ve glutamik asitten oluşan yarı-IPN yapıda tanecikler hazırlamışlardır. Matrisin şişme ve ilaç salım oranının; çapraz bağlanma derecesi, kitosan-glutamik asit oranı ve pH'a bağlı olduğu görülmüştür. Aynı miktarda çapraz bağlayıcı kullanılıp, kitosan miktarı arttırıldığında, glutamik asit yüzdesi dolayısıyla taneciklerin gözenek boyutu azaldığı için şişme oranının azaldığı görülmüştür. Yüksek şişme derecesinden dolayı ilaç salımının bazik ortamda daha fazla olduğu ve diffüzyonal salım mekanizmasının yalancı-Fickian tipte olduğu bulunmuştur. Bazik ortamdaki şişmenin fazla olmasının nedeni olarak kitosan-glutamik asit yarı-IPN kürelerinin serbest karboksilik son grupları içermesi gösterilmiştir.

Abdelaal ve diğ. (2007) kitosan ve poli(vinil alkol) (PVA)'dan oluşan pH'a duyarlı hidrojenleri glutaraldehit ve γ -ışını kullanarak çapraz bağlamışlardır. Glutaraldehitin çapraz bağlayıcı olarak kullanıldığı sistemlerde, çapraz bağlayıcı oranı arttığında şişme oranı azalmıştır. Şişme oranının asidik ortamda fazla olduğu görülmüştür. Asidik ortamda su absorpsiyonunun artması kitosanın pozitif yüklü durumda olmasından kaynaklanmaktadır. Kitosandaki $-\text{NH}_2$ grupları çözücü olarak kullanılan asetik asit (CH_3COOH) ile ana zincire bağlı $-\text{NH}_3^+ \text{ } ^- \text{OOC-CH}_3$ iyonu oluşturur ve pozitif yüklü zincirler arasındaki itme kuvvetleri de su absorpsiyonunu artırır. Benzer durum asetik asit yerine kullanılan başka asitlerle de gerçekleşir ve asidik ortamdaki şişme değerleri artar. Radyasyonun sebep olduğu çapraz bağlanma; γ -radyasyon dozu ve filmin PVA içeriğinin artmasıyla artmıştır. Model ilaç olarak kullanılan 5-fluorouracilin salım oranının ise direkt olarak PVA miktarı, ortam pH'ı ve matrise yüklenen ilacın başlangıç

konsantrasyonuna bağlı olduğu bulunmuştur. Asidik ortamdaki salımın bazik ve zayıf alkali ortama göre daha hızlı olduğu görülmüştür.

Risbud ve diğ. (2000), pH'a duyarlı dondurarak kurutulmuş kitosan-PVP hidrojellerinden oluşan bir yarı-IPN yapıyı kontrollü ilaç salımı sistemleri için geliştirmişlerdir. Dondurarak kurutulmuş gözenekli hidrojeller, havada kurutulmuş hidrojellere göre daha iyi pH'a bağlı şişme yapısı sergilemişlerdir. Kitosanın birincil amino gruplarının protonasyonu nedeniyle asidik şartlarda hidrojelin şişme oranı artmıştır. Dondurarak kurutulmuş membranlar pH=1 ve pH=2'de 3 saat içinde %73 ve 51 oranında amoxicillin (antibiyotik ilaç) salımı göstermiş; havada kurutulmuş membranlar ise %31 ve 27 oranında salım göstermiştir.

Conti ve diğ. (1998) farklı çapraz bağlayıcılar kullanarak hazırladıkları püskürtme ile kurutulmuş kitosan mikroküreleri, amfifilik ilaç cetylpyridinium chloride salımı için incelemişler ve gliseraldehit ve epiklorhidrin'in çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehitten daha etkin olduğunu göstermişlerdir. Epiklorhidrin ile muamele edilen mikrokürelerin alkali ortamda ilaç salım hızının daha düşük olduğu da bulunmuştur.

Lin ve diğ. (2007) suda çözünen bir kitosan türevi olan N-(2-karboksibenzil)kitosan (CBCS)'ı sentezleyerek glutaraldehit ile çapraz bağlamışlardır. CBCS, $-NH_2$ ve $-COOH$ grupları içeren bir poliamfolittir. Yüksek pH'larda baskın grup dissosiyasyon karboksilat grupları olup osmotik basıncın artması sebebiyle çapraz bağlı CBCS yüksek şişme davranışı göstermiştir. Fakat pH'ın düşürülmesi ile $-COO^-$ miktarı hidrojel içinde azalmakta ve bu da osmotik basınçla beraber şişmenin de azalmasına neden olmaktadır. Bu sebeple, beklenildiği gibi, 5-FU salım miktarı asidik şartlarda oldukça düşük bulunmuştur. 12 saat sonunda yüklenen ilacın yalnızca %40'ı salınmıştır. Bunun sebebi, asidik pH'ta hidrojelin şişme oranının düşük olmasıdır. pH=7.4'te şişme oranı arttığı gibi 5-FU salımı da önemli oranda artmıştır. 10 saat sonunda yüklenen ilacın %90'ı salınmıştır. Sentezlenen bu kitosan türevinin ilaç salım sonuçlarına bakıldığında, pH'a duyarlı bir salımın gerçekleştirdiği ve kolon-spesifik ilaç salım sistemi için kullanılabileceği tespit edilmiştir.

Li ve diğ. (2007) manyetik ve floresan multifonksiyonel kitosan nanopartikülleriyle çalışmışlardır. Hidrofilik bir ilaç olan cefradine model ilaç olarak kullanılmıştır. pH=7.4'te ilaç salım oranı pH=2'ye göre oldukça fazla bulunmuştur. Bu durum farklı şişme davranışları ve kitosan partiküllerinin osmotik yapısı ile ilişkilendirilmiştir. İlacın salımı, kitosanın glutaraldehit ile olan çapraz bağlanma süresiyle, dolayısı ile çapraz bağlanma yoğunluğu ile kontrol edilebilmiştir.

Bazzo ve diğ. (2009) su içinde katı - yağ içinde su (solid-in-water-in-oil) emülsiyon-çözücü buharlaştırma tekniği ile poli(3-hidroksibutirat)/kitosan mikropartikülleri hazırlamışlardır. Ketoprofen ve piroxicam model ilaç olarak kullanılmıştır. Ketoprofenin, piroxicama göre asidik ve yağ fazında farklı bir çözünürlüğe sahip olduğundan, enkapsülasyon etkinliğinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. pH=7.4'te gerçekleştirilen salım çalışmalarında kitosan ve glutaraldehit konsantrasyonunun farklandırılması ile salım hızının kontrol edilebildiği görülmüştür.

Rokhade ve diğ. (2007) emülsiyon çapraz bağlanma metodu ile akrilamid-g-dekstran ve kitosandan oluşan yarı-IPN mikroküreleri hazırlamışlardır. Toksikitesi ve yan etkisi az olan, diğer antiviral ajanlara göre daha etkili olan acyclovir model ilaç olarak seçilmiştir. İlacın yarılanma ömrü (2-3 saat) çok kısadır ve ağız yoluyla günde 5 kere alınmalıdır. Bu durum hastalar için uygun değildir. Bu çalışma, ilacın günde 2 defa alınmasının yeterli olması için ilacın kontrollü salım formülasyonunu geliştirmeyi hedeflemiştir. Yapılan çalışmalar sonunda ilaç salım süresinin, ilk 2 saat asidik ve sonra bazik pH'ta bırakılarak 12 saate kadar çıkarıldığı bulunmuştur. Hidrofilik yapıdaki akrilamid-g-dekstran miktarının artması salım miktarını da arttırmıştır. Çapraz bağlayıcı miktarının artmasının ise salım oranını azalmasına neden olduğu görülmüştür. Ayrıca ilaç salımının non-Fickian tipi bir mekanizma ile gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Gupta ve Ravi Kumar (2001), kitosan ve PEG'den oluşan pH'a duyarlı yarı-IPN mikroküreleri, isoniazidin kontrollü salım çalışmaları için hazırlamışlardır. Salım oranı mikrokürelerin şişmesine bağlı olduğu için asidik ortamdaki salımın daha yüksek olduğu görülmüştür. Hazırlanan mikrokürelerin %93 ilaç yükleme kapasitesine sahip olduğu da bulunmuştur. Elde edilen mikrokürelerden ilaç salımı sıfıncı mertebeden bir

salım ile gerçekleştiği ve bu matris formülasyonunun modifiye edilerek istenen kontrollü ilaç salımının elde edilebileceği belirtilmiştir.

Akbuğa ve Bergsad (1996) 5-FU yüklü kitosan mikroküreleri hazırlayarak salım karakteristiklerini incelemişlerdir. Genel olarak ilk saatte yaklaşık %70-80'lik bir salım gözlenmiştir. Bu ani salımı kontrol etmek için bazı polimer ve substratlar yapıya ilave edilmiştir. Yapıya katılan bu maddeler arasında aljinik asidin geciktirici etkisinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca artan kitosan konsantrasyonunun daha yavaş salıma neden olduğu da bulunmuştur.

El-Sherbiny ve diğ. (2005) pH ve sıcaklığa duyarlı poli[N-akriloilglisin-kitosan] IPN hidrojelinin kontrollü salım için incelemişlerdir. Elde edilen kitosan esaslı jellerin şişme değerini artan hidrofobluktan dolayı pH=2.1'de pH=7.4'e göre daha fazladır ve denge şişme değerini, sıcaklığın artmasıyla arttırmıştır. Model ilaç olan 5-FU'nun salım oranı hidrojelin şişmesine bağlı olduğu için ilaç salımının asidik ortamda daha fazla olduğu grlmştir. Hidrojellerin 2.5-3 saatte dengeye geldiği, fakat kitosanın çapraz bağlanması ve poli(N-akriloilglisin) içeriğinin arttırılması ile kontrol edilebileceğini ifade etmişlerdir.

Ubaidulla ve diğ. (2007) emülsiyon faz ayırma tekniği ile kitosan ftalat mikroküreleri hazırlamışlardır. İnsülinin pH=7.4'te karboksil gruplarının iyonize halde olmasından dolayı % 98 oranında salındığı, fakat asidik şartlarda karboksil gruplarının non-iyonize durumda olmasından dolayı salımın % 27 civarında olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda kitosan ftalat mikrokürelerinin oral insülin dağılımı için potansiyel bir taşıyıcı olarak kullanılabileceği ngrlmştir.

Gupta ve Ravi Kumar (2000) kitosan, glisin ve glutaraldehit kullanarak çapraz bağlı tanecikler elde etmişlerdir. Taneciklerin pH<6'da şişme prosesinin, amino/imin gruplarının protonasyonu ve sarmal polimerik zincirlerin mekaniksel relaksasyonundan kaynaklandığı belirtilmiştir. Tiyamin hidroklorür model ilaç olarak kullanılmıştır. İlaç salım yüzdesinin asidik ortamda daha fazla olduğu ve kitosan taneciklerinin pH'a bağlı olarak salım davranışı sergilediği gözlenmiştir. Bu da taneciklerin kontrollü salım için uygun olduğunu göstermiştir.

Yao ve diğ. (1994) çapraz bağlı kitosan:polieter yarı-IPN hidrojellerinin şişme ve ilaç salımı davranışlarını incelemiştir. En hızlı şişme oranı $pH=1$ 'de, sonra $pH=2-4.84$ 'te görülmüştür. $pH>6$ olduğunda ise şişmenin çok sınırlı olduğu belirtilmiştir. Bundan dolayı, $pH=7.8$ 'de model ilaç olan chlorhexidin asetat salımının neredeyse gerçekleşmediği görülmüştür.

Prabaharan ve diğ. (2007-A) poli(L-laktik asit)-kitosan hibrit scaffoldlarını incelemiştir. İlaç yükleme miktarının, kitosan miktarının artmasıyla veya çapraz bağlanma yoğunluğunun azalmasıyla arttığı belirtilmiştir. Ayrıca, ilaç salım miktarının, kitosan konsantrasyonunun azalmasıyla arttığı görülmüş ve bunun nedeni olarak kitosan ile ketoprofen molekülü arasındaki düşük iyonik etkileşim gösterilmiştir. Salım bazik ortamda incelenmiştir. Yüksek ilaç salımı düşük miktarda çapraz bağlayıcı kullanıldığında gözlenmiştir.

Patashnik ve diğ. (1997) bifosfonat içeren kitosan mikroküreleri hazırlamışlardır. Bazik ortamdaki salım davranışını incelemek için pamidronate ve suberoylbisfosfonat, model ilaçlar olarak kullanılmıştır. Pamidronate, mikroküre geometrisine göre ilaç tozu halinde daha hızlı salım yaparken, suberoylbisfosfonat salımının ilaç yükleme oranı azaldığında hızlandığı belirtilmiştir.

Eroğlu ve diğ. (2002) antikanser ajan mytomyicin-C taşıyan ve çubuk geometrisine sahip kitosan taşıyıcıları hazırlamışlardır. Fosfat tamponunda, kitosanın molekül ağırlığının artmasıyla mytomyicin-C salımının azaldığı ve bu durumda şişme oranının da düştüğü görülmüştür. Başlangıç miktarı yüksek mytomyicin-C ise salım oranını arttırmıştır.

Rao ve Ramana Murthy (2000) kitosanı çapraz bağlamak için formaldehit buharı kullanmışlardır. Rifampicin model ilaç olarak seçilmiştir. Formaldehit buharına maruz kalma süresi arttığında, fosfat tamponundan salım oranının azaldığını tespit etmişlerdir.

Martinez-Ruvalcaba ve diğ. (2009) poliakrilamid ve kitosandan oluşan hibrit polimer ağ yapısını çubuk şeklinde hazırlayarak şişme ve askorbik asit salım kinetiğini incelemiştir. Hidrojelin kitosan içeriğinin artmasıyla şişme değerinde bir azalma

gözlenmiştir. Bu durum, kitosan ve itakonik asitteki iyonize grupların varlığı ile açıklanmıştır. Asidik ortamda kitosandaki amin grupları iyonize olmakta, böylece itakonik asitteki karboksi grupları ile iyonik bağ oluşturmaktadır, dolayısıyla kitosan konsantrasyonunun artmasıyla da çapraz bağ yoğunluğu artmakta ve şişme azalmaktadır. Bazik ortamda ise itakonik asitteki karboksil grupları iyonize olmakta, kitosanın $-NH_3$ grupları ise $-NH_2$ 'ye dönmektedir. Bu şartlarda kitosan iyonik bağ yapamamakta, dolayısıyla çapraz bağlanma yoğunluğu azalmaktadır. Bu durumda şişme kapasitesi ve dolayısıyla ilaç salımı da artmaktadır. İlaç salım difüzyonunun, Fickian difüzyonu ile uyumlu olduğu bulunmuştur.

Shantha ve Harding (2000) N-vinil piroolidon, polietilen glikol diakrilat ve kitosandan oluşan pH'a duyarlı hidrojeller hazırlamışlardır. Bu hidrojeller, serbest radikal katılma polimerizasyonu ile NMBA kullanılarak yapılmıştır. Şişme çalışmalarında pH=1.2'de bu hidrojellerin şişme oranının yüksek olduğu ve theophylline ile 5-FU salımının pH=1.2'de 2 h içinde %50'yi aştığı görülmüştür.

Noel ve diğ. (2008) antibiyotikler için potansiyel bir ilaç salım sistemi olan kitosan filmler hazırlamışlardır. Çapraz bağlanmanın genipin ile gerçekleştirildiği bu sistemde, antibiyotik ilaç olarak amikacin ve daptomycin kullanılmıştır. Toplam salım oranı amikacin için %96.23 ve daptomycin için ise %88.55 bulunmuştur.

Chen ve diğ. (2004) N,O-karboksümetil kitosan (NOCC) ve aljinattan oluşan pH'a duyarlı yarı-IPN hidrojel sistemi geliştirmişlerdir. Genipinle çapraz bağlanmış bu sistemin protein ilaç salımı için uygun olabileceği görülmüştür. Model protein ilaç olarak bovine serum albumin kullanılmıştır. pH=1.2 için NOCC/aljinat hidrojelinin şişmesinin NOCC ve aljinat arasındaki hidrojen bağları oluşumundan dolayı sınırlı olduğu, pH=7.4'te ise iyonize asit grupları arasındaki elektrostatik itme nedeniyle şişme oranının arttığı görülmüştür. Bunun sonucu olarak, pH=1.2'de salım miktarının düşük olduğu (%20) halde, pH=7.4'te salım oranının önemli bir şekilde arttığı (%80) tespit edilmiştir.

Yuan ve diğ. (2007) genipin ile çapraz bağlanmış kitosan mikrokürelerinin protein salımı üzerine etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada, model protein ilaç olarak albumin

kullanılmıştır. Kitosan mikrokürelerinin çapraz bağlanma derecesinin; çapraz bağlanma süresi ve genipin konsantrasyonu ile arttığı görülmüştür. Fosfat tamponundaki şişme oranının ise çapraz bağlanma süresi ve genipin konsantrasyonunun artmasıyla azaldığı bulunmuştur. Çapraz bağlı olmayan kitosan mikrokürelerine oranla, genipinle çapraz bağlı albuminli kitosan mikrokürelerinin ilaç veya protein salımı ve şişme oranı, çapraz bağlanma derecesiyle kontrol edilebilmiştir.

Sahoo ve diğ. (2010) kitosan-polikaprolakton karışımını oflaxacin ilacının kontrollü salımı için sentezlemişlerdir. İlaç yükleme yüzdesinin artmasıyla şişme yüzdesinin arttığı görülmüştür. İlaç salımının pH=7.4'te asidik ortama göre arttığı ve ilaç salım kinetiğinin non-Fickian mekanizma ile gerçekleştiği belirtilmiştir. Sonuç olarak, bu ilacın kullanımının bazik ortamlar için uygun olduğu görülmüştür.

Torre ve diğ. (2003) kitosan ve poli(akrilik asit)'ten hazırlanan kopolimerlerin iki çeşit ilaç için salımını asidik pH'ta incelemişlerdir. Amoxicillin trihidrat gibi non-iyonize ilaçların salımı şişme/eroding oranı ile kontrol edilmiştir. Amoxicillin sodyum gibi iyonize ilaçların salımı ise polimer ve ilaç arasındaki elektrostatik etkileşimlerle kontrol edilmiştir. İlaç salım kinetiği ise non-Fickian olarak tespit edilmiştir.

Chiou ve diğ. (2001) poli-L-laktid mikrokürelerini kitosan ile kaplayarak lidocaine salımını incelemişlerdir. İlacın salımının, kitosanın molekül ağırlığı ve deasetilasyon derecesine bağlı olmadığı görülmüştür. Kitosan çözeltisinin viskozitesi arttığında; başlangıç salımı ve ilaç salım oranının oldukça azaldığı gözlenmiştir.

Park ve diğ. (2001) organik bileşen kitosan ile inorganik bir malzeme olan tetra etil orto silikat (TEOS) kullanarak yeni bir membran hazırlamışlardır. Model ilaç olarak lidocaine.HCl (katyonik ilaç), sodyum salisilat (anyonik ilaç) ve 4-asetamidofenol (non-iyonik ilaç) kullanılmıştır. Kitosan-TEOS IPN pH=2.5'te şişme ve pH=7.5'te büzülme davranışı sergilemiş ve ortam pH'ına bağlı olarak hızlı ve tersinir bir şişme davranışı gözlenmiştir.

Ruel-Gariepy ve diğ. (2000) sıcaklığa duyarlı olan kitosan/gliserofosfat jeli hazırlamışlardır. Model ilaç olarak kullanılan klorfeniramin maleat, pH=7.4'te, yapıda

gliserofosfat bulunmadığı zaman ilk 4 saatte %53, gliserofosfat bulunduğu zaman %15 salım göstermiştir.

Teng ve diğ. (2009) poröz yapıdaki kitosan/hidroksiapatit kompozitlerinin kontrollü salım potansiyelini incelemişlerdir. Bir antibiyotik olan tetracycline hidroklorür model ilaç olarak seçilmiştir. Fosfat tamponunda, ilk 2 saatte ilaç salımının hızlı, fakat sonra sabit bir şekilde 120 saate kadar devam ettiği görülmüştür. Hidroksiapatit oranının artmasıyla, ilaç salım oranının azaldığı da bulunmuştur.

Wu ve diğ. (2007) nazal ilaç salım sistemi olarak N-[(2-hidroksi-3-trimetilamonyum)propil] kitosan klorür (HTCC) ve PEG'den oluşan sıcaklığa duyarlı yeni bir hidrojel dizayn etmişlerdir. Farklı PEG molekül ağırlığına sahip HTCC-PEG-GP hidrojel için insülin salımını incelemişlerdir. Başlangıçtaki ilaç salımı PEG 4000 kullanıldığında en düşük çıkmıştır. Bunun nedeni, PEG 4000'li hidrojel sistemin en iyi jelleşme yeteneğine sahip olması olarak belirtilmiştir. Ayrıca, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ilaç alımından en az 4-5 saat sonra kan şekeri konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür.

Win ve diğ. (2003) pH'a duyarlı bir ilaç taşıyıcı olarak fosforile edilmiş kitosan esaslı jel tanecikleri geliştirmişlerdir. Çeşitli pH'lardaki ilaç salım davranışlarını incelemek için ibuprofen model ilaç olarak kullanılmıştır. İlacın salım oranının pH=7.4'te daha yüksek olmasının nedeni olarak fosfat gruplarının iyonizasyonu ve ilacın pH=7.4'teki yüksek çözünürlüğü olduğu ileri sürülmüştür. Bu sonuçlara göre, fosforile kitosan jel taneciklerinin ağız yoluyla alındığı ilaç salım sistemlerinde, asidik bölgede (mide) salım gerçekleşmediğinden, kullanılabilmesi önerilmiştir.

Shu ve Zhu (2002) kitosan/jelatini, sülfat, sitrat ve TPP gibi çapraz bağlayıcılar ilave ederek çapraz bağlı kitosanlar hazırlamışlardır. Kitosanın sülfat ve sitratla çapraz bağlanması, TPP ile çapraz bağlamaya göre daha hızlı gerçekleşmiştir. Bunun nedeni olarak sülfat ve sitratın düşük molekül büyüklüklerine sahip olması gösterilmiştir. Fakat TPP/kitosan taneciklerinin mekaniksel dayanıklılığının daha iyi olduğu görülmüştür. Gastrik pH'ta sülfat ve sitratla çapraz bağlanmış kitosan tanecikleri 5 saat içinde tamamen model ilacı (riboflavin) salmışlardır. İnce barsak pH'ında ise salım oranı <%

70 bulunmuştur. Fakat, TPP/kitosan taneciklerinin ortam pH'ına duyarlı olmadıkları görülmüştür. Kitosan taneciklerinin, TPP ve sitrat (veya sülfat) kombinasyonu ile çapraz bağlandığında, iyi bir şekle sahip olduğu ve pH'a duyarlı ilaç salım yapısı gerçekleştirdiği de tespit edilmiştir.

Anal ve Stevens (2005) antibiyotik ampicillinin kontrollü salımı için kitosan-aljinat multilayer taneciklerini geliştirmişlerdir. Ampicillin, küçük molekülü ve hidrofilik bir yapıda olduğu için kolaylıkla diffüze olmaktadır. Ampicillin yüklü taneciklerin salımı için önce 4 saat gastrik, sonra 20 saat intestinal pH'ta, kitosan-aljinat yalnız ve multilayer tanecikleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bu inceleme sonunda, multilayer taneciklerden ilacın salımının daha az olduğu görülmüştür.

Jayakumar ve diğ. (2007) tiol grubu içeren pH'a duyarlı kitosan taneciklerini graft polimerizasyonu ile sentezlemişlerdir. Model ilaç olarak kullanılan indomethacinin salım miktarı ortam pH'ının artmasıyla yükselmiştir. Indomethacin salım oranının, tiol gruplarının iyonizasyonu ve alkalik ortamda ilacın yüksek çözünürlüğünden dolayı pH=7.4'te pH=1.4'e göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu sonuçlardan yola çıkarak, tiol içeren kitosan taneciklerinin farklı ilaçların kontrollü salımı için uygun bir salım sistemi olabileceği gösterilmiştir.

Krauland ve Alonso (2007) CS ve karboksimetil- β -siklodekstrinden (CM- β -CD) oluşan yeni tip nanopartiküller hazırlamışlardır. Bu nanopartiküllerin, pH=6.8'de en az 4 saat kararlı durumda olduğu gözlenmiştir. Makromoleküler model ilaçlar olarak insülin ve heparin kullanılmıştır. Makromoleküllerin salım profillerinin, yüksek oranda molekülün tipine ve nanomatris ile olan etkileşimine bağlı olduğu görülmüştür. İnsülin salımının çok hızlı olmasına karşın (15 dakikada %84-97), heparin salımının çok düşük (8 h içinde %8.3-9.1) olduğu bulunmuştur.

Wang ve diğ. (2007-A) kitosan/nişasta elyaflarının kontrollü ilaç salımında kullanılabilirliğini incelemişlerdir. Elyafı nişasta yüzdesinin artması ile ilaç salım miktarının arttığı görülmüştür. Elyafın ilaç yükleme miktarı arttığında ise ilaç salım oranının azaldığı, fakat toplam salım miktarının arttığı gözlenmiştir. Kitosan/nişasta

elyaflarının, pH ve iyonik kuvvete de duyarlı olduğu bulunmuştur. Düşük pH ve yüksek iyonik kuvvette reaksiyon hızının arttığı görülmüştür.

Prabaharan ve diğ. (2007-B) karboksimetil kitosan-g-fosfatidiletanolamine sentezleyerek antibiyotik model ilaç olan ketoprofen için salım çalışmaları yapmışlardır. Bu kopolimer için ilaç salım sürelerinin oldukça uzun (pH=1.4'te 20 saat ve pH=7.4'te 45 saat) olduğu görülmüştür. Asidik ortamda ilaç salım miktarı, şişme fazla olduğu için daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar ile sentezlenen yapının hidrofobik ilaçların salımı için potansiyel bir salım sistemi olabileceği önerilmiştir.

Yu ve diğ. (2009) kitosan, aljinat ve pektinden oluşan pH'a duyarlı kompozit mikropartikülleri bir ilaç salım sistemi olarak geliştirmişlerdir. Bovine serum albumin model ilaç olarak kullanılmıştır. Mikropartiküllerin ilaç salım davranışlarını gastrik (pH=1.2 ve 5.0), intestinal (pH=7.4) ve kolonik (pH=6.0 ve 6.8) ortamda incelemişlerdir. İlaç salımının, gastrik ortamda yavaş, intestinal ortamda ise daha hızlı olduğu görülmüştür. Ayrıca, pH=6.0 ve 6.8'de ilaç salımının pektinaz varlığında daha hızlı olduğu kanıtlanmıştır. Bu da kolonda ilaç salımının hızlı olduğunun göstergesidir.

Lin ve diğ. (2005) kitosan/sodyum tripolifosfat/dekstran sülfattan oluşan pH'a duyarlı polielektrolit kompleks jel mikroküreleri hazırlamışlardır. İbuprofenin kontrollü salım davranışını da incelemişlerdir. Mikroküreler gözenekli yapıda olduğundan yüksek ilaç yükleme etkinliğine sahip oldukları görülmüştür. pH arttıkça ilaç salım yüzdesi de artmıştır. Sonuçlar mikrokürelerin, hidrofobik bir ilacı, midede kayıba uğratmadan bağırsakta başarılı bir şekilde salabildiğini göstermektedir. Bu sebeple, mikroküreler ağız yoluyla alınan ilaç salım sistemi olarak potansiyel bir aday olarak gösterilmiştir.

Wang ve diğ. (2007-B) kitosan/organik rektorit nanokompozit filmleri hazırlamışlardır. Model ilaç olarak bovine serum albumin seçilmiştir. Saf kitosan filmle karşılaştırıldığında, nanokompozit filmler için salım fosfat tamponunda daha yavaş ve sürekli bulunmuştur.

Xu ve Du (2003) çeşitli formasyonlara sahip kitosan nanopartikülleri TPP ile hazırlanmış ve model ilaç olarak kullanılan bovine serum albuminin salım yapısını

etkileyen faktörler incelenmiştir. Enkapsülasyon etkinliği, ilacın başlangıç konsantrasyonu ve kitosan konsantrasyonunun artmasıyla azalmıştır. Yüksek ilaç yükleme kapasitesi ise nanopartiküllerden ilaç salımını hızlandırmıştır. PEG ilavesi de enkapsülasyon etkinliğini engelleyip, reaksiyon hızının artmasına neden olmuştur. Fosfat tamponunda incelenen salım çalışmalarında yüksek deasetilasyon derecesine ve molekül ağırlığına sahip kitosanın salım hızını azalttığı da görülmüştür.

Ko ve diğ. (2002) tripolifosfat ile çapraz bağlanmış kitosan mikrokürelerini hazırlamışlardır. Yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaç olan felodipine ise model ilaç olarak seçilmiştir. Kitosanın molekül ağırlığı ve konsantrasyonunun azalmasıyla, salım miktarının arttığı, çapraz bağlanma süresinin artmasıyla da salım miktarının azaldığı görülmüştür. Düşük pH ve yüksek TPP konsantrasyonu ile hazırlanan kitosan mikrokürelerinin daha yavaş salım sağladığı da gözlenmiştir.

Prabaharan ve Mano (2005) hidroksipropil kitosan-g-karboksümetil β -siklodekstrin sentezleyerek ketoprofen için ilaç salım davranışlarını incelemişlerdir. Ketoprofen, suda çok az çözünen ve arthritisi tedavisinde kullanılan anti-iltihabik bir ilaçtır. Hidroksipropil üzerinde β -siklodekstrinin varlığından dolayı sentezlenen mikropartiküllerin ilaç adsorpsiyon kapasitesinin kitosandan fazla olduğu bulunmuştur. Mikropartiküllere oranla kitosan daha hızlı bir şekilde ilacı salmıştır. Bunun nedeni olarak ilaçla karboksümetil β -siklodekstrin arasındaki kompleks oluşumu gösterilmiştir. İlaç salım yüzdesinin, kitosan ve hidroksipropil kitosan-g- karboksümetil β -siklodekstrin için asidik ortamda daha hızlı olduğu görülmüştür. Bunun nedeni olarak da bazik ortamda partiküllerin şişmesi sınırlı olduğundan ilacın diffüzyonunu önlemesi gösterilmiştir.

Wang ve diğ. (2005) kontrollü ilaç salımı için kitosan/poli(vinil alkol) filmleri döküm/çözücü buharlaştırma (casting/solvent evaporasyon) metodu ile TPP çapraz bağlayıcısı varlığında hazırlamışlardır. Model ilaç olarak, bovine serum albumin seçilmiştir. Sonuçlar, filmlerin salım ortamının pH'ı ve iyonik kuvvetine duyarlı olduğunu göstermiştir. Filmin kompozisyonu, yüklenen ilaç miktarı ve çapraz bağlanma süresinin; filmlerin salım yapılarını etkilediği görülmüştür. pH'ın azalmasıyla tuz bağları ve iyonik çapraz bağlanmanın zayıfladığı ve filmin şiştiği, bunun da ilaç

salımını hızlandırdığı anlaşılmıştır. Artan kitosan konsantrasyonunun ise ilacın N-H ve -COOH gruplarının kitosanın NH_3^+ grubu ile kombinasyonundan dolayı salımı azalttığı görülmüştür.

Xu ve diğ. (2007) çifte çapraz bağlı aljinat/kitosan jel tanecikleri hazırlamışlardır. Bunun için önce kalsiyum klorür, sonra ise sodyum sülfat ile çapraz bağlama yapılmıştır. Model protein ilaç olarak kullanılan bovine serum albumin, gastric (pH=1.0), intestinal (pH=6.8) ve kolonik (pH=7.4) ortamda incelenmiştir. Yalnızca kalsiyum klorür ile çapraz bağlanmış olan ve farklı miktarlarda aljinat/kitosan içeren taneciklerden ilaç salımının 5 saat içinde %50'nin üzerine çıktığı görülmüştür. Kitosan oranının en fazla olduğu taneciklerde ise ilacın gastrik ortamda salımının en hızlı olduğu bulunmuştur. Çifte çapraz bağlı taneciklerin salımının intestinal ortamda daha az olduğu da tespit edilmiş ve ilaç salımının aljinat/kitosan oranı 9/1 olduğunda yüksek bir değere ulaştığı (%81.24) görülmüştür. Kolonik sistemde ise ilaç salımının 8 saatte %97.31'e kadar çıktığı gözlenmiştir. İlaç salımını gastrointestinal sistemde izlemek için çifte çapraz bağlı jeller ilk 4 saat pH=1, sonraki 3 saat pH=6.8 ve en sonda pH=7.4'te 3 saat tutulmuş ve salımın pH=6.8 ve 7.4'de aljinat miktarına bağlı olarak arttığı bulunmuştur. Aljinat/kitosan oranı ayarlanarak, çifte çapraz bağlı taneciklerin intestinal ve kolonik ortamda kontrollü ilaç salımının sağlanabileceği görülmüştür.

Shi ve diğ. (2008) kitosan ile kaplı PNIPAM içeren aljinat taneciklerini, pH ve sıcaklığa duyarlı ilaç salım sistemi olarak kullanmak için hazırlamışlardır. Salım çalışmaları için indomethacin model ilaç olarak seçilmiştir. pH= 7.4'te ve 37°C'da taneciklerin şişme oranı yüksek olduğundan ilaç salımının da fazla olduğu görülmüştür. pH=1.2'deki düşük ilaç salımı ise polielektrolit kompleks oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.

Dai ve diğ. (2008-A) nifedipine yüklü, pH'a duyarlı aljinat-kitosan hidrojel tanecikleri ve kitosan kaplı aljinat taneciklerinin şişme ve ilaç salımı yapılarını incelemişlerdir. Model ilaç olarak seçilen nifedipine, yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan, sudaki çözünürlüğü çok düşük, absorpsiyonu çok hızlı ve yarılanma ömrü çok kısa (2 saat) olan bir ilaçtır. Bu da, plazma ilaç konsantrasyonunda dalgalanmalara neden olmaktadır. Bu yüzden, nifedipine için kontrollü bir salım formülasyonu çalışılmıştır. Yapılan bu çalışmada, ortam pH'ının artmasıyla ilaç salım yüzdesinin arttığı görülmüştür.

pH=6.8'de ilacın salım miktarı yaklaşık %99 bulunmuştur. Bunun nedeni olarak kitosanın amino grupları ile aljinatın karboksil grupları arasında nötral pH'ta olan düşük bağlanma gösterilmiştir. Bu durum da şişme oranı ve dolayısıyla ilaç salım oranının artmasına neden olmuştur. Ayrıca, kitosan kaplı aljinat taneciklerin, aljinat-kitosan taneciklerine göre ilacı düşük pH'ta daha iyi tuttuğu da bulunmuştur.

Gonzalez-Rodriguez ve diğ. (2002) sodyum diclofenak salımı için aljinat/kitosan taneciklerini iyonik çapraz bağlanma ile hazırlamışlardır. Kalsiyum ve alüminyum klorür çapraz bağlayıcılar olarak kullanılmıştır. Asidik pH'ta, aljinat, aljinik asit formundadır ve kitosan salımını engellemektedir. Pozitif yüklü gruplar aljinat ve diclofenak iyonları ile güçlü bir şekilde etkileşmektedir ve bu da şişme ve salımın düşmesini açıklamaktadır (karboksilat grupları protone olmaktadır). pH=6.4'te salımda %100'e kadar hızlı bir artış olmuştur. Yapıdaki kitosan oranının artması sonucu, ilaç salım oranının azaldığı da görülmüştür. Ayrıca, kalsiyum iyonları varlığında salım tamamen gerçekleşirken, alüminyum varlığında ancak %50'lik bir salım gerçekleşmiştir.

Liu ve diğ. (2007) protein ilaç salım sistemi için kalsiyum-karboksimetil kitosan hidrojel taneciklerini hazırlamışlardır. Model ilaç olarak bovine serum albumin seçilmiştir. Şişme oranı pH=1.2'de çok düşük çıkmıştır, pH=7.4'te kalsiyum klorür konsantrasyonunun artmasıyla şişme oranı da artmıştır. %5'lik kalsiyum klorür çözeltisi ile en yüksek çapraz bağlanma yoğunluğuna erişilmiştir. İlacın tutuklanma etkinliğini arttırmak için tanecikler kitosanla kaplandığında, toplam ilaç salımının pH=1.2 ve pH=7.4'te kitosan konsantrasyonunun artmasıyla azaldığı görülmüştür.

Dai ve diğ. (2008-B) nifedipinin kontrollü salımı için pH'a duyarlı N-süksinil kitosan/alginat hidrojel tanecikleri kullanmışlardır. Hazırlanan bu tanecikler pH=1.5'te hafifçe şişmiş ve %11.6 ilaç salımı gerçekleştirmiştir, pH=7.4'te ise şişme ve ilaç salımı daha fazla olmuştur ve bu karboksil gruplarının iyonizasyonu ile açıklanmıştır. İlaç salım mekanizmaları, anormal veya durum II (case II) tipi olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlardan bu hidrojinin ince bağırsakta (intestinal sistemde) kontrollü salım için kullanılabileceği düşünülmüştür.

Pasparakis ve Bouropoulos (2006) kalsiyum aljinat ve kitosan/kalsiyum aljinat taneciklerinin şişme davranışı ve bir anti yüksek tansiyon ilacı olan verapamil hidroklorür için salım miktarlarını incelemişlerdir. Şişme çalışmaları, yaş ve kuru tanecikler kullanılarak yapılmıştır. Yaş tanecikler, hazırlandıktan hemen sonraki tanecikler, kuru tanecikler ise 24 saat, 30° C'de havada kurutulan tanecikleri ifade etmek için kullanılmıştır. Bu taneciklerin, su, fosfat tampon çözeltisi (7.4) ve mide pH'ındaki (1.2) şişme davranışları incelenmiştir. Asidik ortamda büzülme, sulu ortamda ise şişme meydana geldiği görülmüştür. pH<4 olduğunda aljinatein karboksilat grupları protone olmakta ve bu yüzden bu gruplar arasındaki elektrostatik itme azalmakta, dolayısıyla büzülme olmaktadır. Kuru taneciklerde ise şişme oranı pH=7.4'te en yüksek bulunmuştur. İlaç salımı, kitosan/kalsiyum aljinat yaş taneciklerine kıyasla kalsiyum aljinat taneciklerinde daha fazla elde edilmiştir. Kuru taneciklerde ise salım profili çift fazlı olarak karakterize edilmiştir. İlk adımda kitosanın varlığı salım profilini etkilememiştir. İkinci adımda ise kitosan ilavesi salım oranını önemli bir şekilde arttırmıştır. İlaç salım mekanizmaları, anormal ve durum II (case II tipi) olarak tespit edilmiştir.

Hari ve arkadaşları (1996) insülinin ve bovine serum albuminin salımı için kalsiyum klorür ile çapraz bağlanmış kitosana protein içeren sodium aljinat tanecikleri damla damla ilave ederek hazırlamışlardır. Bovine serum albuminin salımı, fosfat tamponunda, taneciklerin asitle muamelesinden sonra neredeyse %100 olarak bulunmuştur. İnsulin salımı ise yine fosfat tamponunda, asitle muameleden önce %78.8 iken asitle muameleden sonra %100'e çıkmıştır. Asitle muamele yapıldığında aljinatein hidrolizi gerçekleşmiş ve kalsiyum konsantrasyonu azalmıştır.

Fahmy ve Fouda (2008) polikarboksilik asitleri çapraz bağlayıcı olarak kullanarak aljinik asit/kitosan matrisi hazırlamışlardır. Bu matris, sitrik asit/sodyum hipofosfit ile 180°C'de 9 dakikada etkili olarak çapraz bağlanma ile hazırlanmıştır. Çapraz bağlı matrisin aljinik asit/kitosan oranının arttırılmasıyla matrisin şişmesi de artmıştır. pH=1.2'de kitosanın amino grupları protone olmakta ve aljinik asidin karboksil grupları ile olan elektrostatik etkileşimi güçlenmektedir. Bu durumda da matris daha sıkı bir yapıya sahip olduğundan şişme azalmaktadır. Hafif alkali (pH=7.4) ortamda ise kitosanın amin grupları protone olamamakta, halbuki aljinik asidin karboksilik grupları

negatif yüklü karboksil gruplarına ($-\text{COO}^-$) dönüşmektedir. Bu da iki polimer arasındaki elektrostatik etkileşimi zayıflatarak matris yapının daha da açılmasına, dolayısıyla şişmesine neden olmaktadır. Hazırlanan matris sodyum diclofenak salımında kullanılmış ve akrilik asit oranı arttıkça salımın da arttığı gözlenmiştir. İlaç diffüzyonu açık-şişebilen bir yapıda, sıkı bir matrise göre daha kolay olmaktadır. Bu durumda $\text{pH}=7.4$ 'teki salım $\text{pH}=1.2$ 'ye göre daha yüksek bulunmuştur.

Chen ve diğ. (2008) poli(metakrilik asit) ile kaplı kitosan taneciklerini, iyonik çapraz bağlayıcı olarak trisodyum sitrat kullanarak hazırlamışlardır. Tanecikler düşük pH 'larda yüksek şişme davranışı sergilemişlerdir. Kitosanın zincirler arası ve zincirler dışındaki güçlü elektrostatik itmesinden kaynaklanan bu durum, kitosanın amino gruplarının güçlü protonasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Kitosan miktarının artmasıyla çapraz bağlanma yoğunluğu da artmıştır. İlaç salım oranı, kitosan taneciklerinin kaplanması ile yavaşlamıştır. Bunun sebebi olarak da, kitosan ve poli(metakrilik asit) arasında polielektrolit kompleks film oluşumu gösterilmiştir.

Guo ve Gao (2007) pH ve sıcaklığa duyarlı karboksimetil kitosan/PNIPAM yarı-IPN poliamfolit hidrojelini, NMBA çapraz bağlayıcısı kullanarak hazırlamışlardır. Model ilaç olarak seçilen Koenzim A, $-\text{NH}_2$, $-\text{H}_2\text{PO}_4$, $-\text{SH}$, $-\text{NHCO}$ iyonik veya polar gruplarını içermektedir. Bu yüzden koenzim A ve polimer arasındaki etkileşim, hidrojen bağı veya iyonik kompleks tarafından kolayca meydana gelmektedir. Çalışmalarda sıcaklığın 25°C 'den 37°C 'ye değiştirilmesi ile tersinir su absorpsiyonu ve desorpsiyonu gözlenmiştir. Jeller $\text{pH}=7.4$ 'te daha fazla şişme göstermiştir. Asidik ortamda $-\text{COOH}$ grupları, karboksimetil kitosandaki $-\text{OH}$ grupları ile PNIPAM'daki $-\text{NHCO}$ arasında bir hidrojen bağı oluşturabilmektedir. Asidik ortamda $-\text{NH}_2$ grubu pozitif yüklenmesine rağmen, polimer ağ yapıda elektrostatik itme meydana gelmektedir. Kalan $-\text{NH}_2$ miktarının sınırlı olması ve karboksimetil kitosanın süstitüsyon derecesinin yüksek olmasına rağmen polimer sistemde hidrojen bağları baskındır. Moleküller arası ve moleküller içi yüksek hidrojen bağı hidrojelini şişmesine neden olmuştur. $\text{pH}=7.4$ 'te $-\text{COOH}$ grubu negatif yüklüdür. $-\text{COOH}$ ve $-\text{OH}$, $-\text{NHCO}$ arasındaki hidrojen bağı dissosiyedir ve $-\text{COO}^-$ grupları arasındaki elektrostatik itme hidrojelini oldukça fazla şişmesine neden olur. Dolayısıyla, 37°C 'de $\text{pH}=2.1$ 'de toplam salım oranı %22.6 iken, $\text{pH}=7.4$ 'te ise %89.1'dir. Koenzim A'daki süstitüe fosfat hidrojeldeki $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, -

NHCO grupları ile hidrojen bağı oluşturmuştur. Salım ortamının sıcaklığı arttırıldığında ise bu bağ zayıflamış ve koenzim A salımı hızlanmıştır. Dolayısıyla, ilacın salımı 25°C’de daha düşük bulunmuştur.

Lin ve diğ. (2005) pH’a duyarlı bir sistem olarak aljinat/N,O-karboksimetil kitosan hidrojelini hazırlamışlardır. Model ilaç olarak, bovine serum albumin kullanılmıştır. pH=1.2’de, taneciklerin şişme oranı yaklaşık olarak eşit iken; pH=7.4’te de, alginat/N,O-karboksimetil kitosan toplam miktarının artmasıyla şişme oranı artmış ve bunun sebebi olarak iyonize asit grupları arasındaki elektrostatik itme gösterilmiştir. İlaç salım oranı da pH=7.4’te daha fazla olarak bulunmuştur.

Wang ve diğ. (2007-C) poli(vinil alkol) ve karboksimetil kitosandan oluşan filmleri, şişme davranışı ve ornidazole salımını incelemek için yapmışlardır. Şişme kapasitesi, karboksimetil kitosan miktarı arttıkça artmaktadır. Asidik şartlarda şişmenin az, yüksek pH’larda ise fazla olduğu görülmüştür. Bu durum farklı pH’larda karboksimetil kitosanın iyon grupları arasındaki elektrostatik etkileşim ve itme ile ilişkilendirilmiştir. pH=4.8’de şişme minimum değerdedir. Çünkü bu değer karboksimetil kitosanın izoelektrik noktasıdır. Buna rağmen, poli(vinil alkol) miktarının artmasıyla pH’a olan duyarlılığın azaldığı belirtilmiştir. Yapıdaki PVA miktarının artması ile şişme oranı ve ilaç salım hızı azalmıştır. Fakat mükemmel bir biyolojik yapı için karboksimetil kitosan miktarının arttırılmasının gerektiği belirtilmiştir.

Zhou ve diğ. (2008), pH’a duyarlı ve suda çözünen bir hidrojel olan N-karboksietil kitosan/poli(hidroksietil metakrilat)’ı fotopolimerizasyon tekniği ile hazırlamışlardır. İlaç salım çalışmaları için 5-fluorouracil model ilaç olarak seçilmiştir. Karboksietil kitosanın izoelektrik noktasına yakın bölgelerde (pH=6-8), amonyum ve karboksil sayıları eşittir ve zıt yükler arasındaki iyonik etkileşimler sonucu şişme oranı çok azalmaktadır. pH=2-4 arasında pH’ın azalmasıyla şişme oranı artmaktadır. pH=2.2’de amino gruplarının protonasyonu sonucu oluşan elektrostatik itmeden dolayı şişme artmış ve bu da yüksek ilaç salımı sağlamıştır. pH=7.4’te amino ve karboksil grupları iyonize olmaktadır. Fakat iyonizasyon derecesi çok düşüktür ve hidrojelinde bazı elektrostatik iyon çiftleri oluşmaktadır. Bu yüzden hidrojelinde şişme oranı çok düşüktür.

ve bu da düşük ilaç salımına neden olmuştur. İlaç salım kinetiğinin Higuchi eşitliğine uyduğu görülmüştür.

Han ve diğ. (2009) glycidyl metakrile kitosan ile PNIPAM hibrit hidrojellerini fotopolimerizasyon tekniği ile hazırlamışlardır. 5-Fluorouracil model ilaç olarak kullanılmıştır. Bu hidrojellerin şişme oranları, PNIPAM hidrojelininkinden daha fazla bulunmuştur. Kitosan miktarı arttıkça şişme oranının da arttığı ve pH değeri arttığında ise şişme oranının azaldığı tespit edilmiştir. Hidrojelin 25°C'deki şişme oranı 37°C'ye göre daha fazla bulunmuştur. Bunun sebebi, PNIPAM'daki amid grupları ile su molekülleri arasındaki güçlü hidrojen bağlarıdır. İlaç salımı kitosan miktarının fazla olduğu hidrojelde başlangıçta fazla iken, 24 saat sonunda salım oranının tüm hidrojeller için aynı olduğu görülmüştür.

Bernkop-Schnürch ve diğ. (2003) kitosanı 2-iminotiyolane ile modifiye etmişler ve böylece mukoadhesiv yapının güçlü bir şekilde iyileştiği görülmüştür. Bunun dışında yüksek in situ jel yapısı da oluşmuştur. Bu sebeplerden dolayı, modifiye kitosan vajinal ilaç salımı için uygun bir matris olarak kabul edilmiştir. Antimikotik (antifungal) ilaç olarak vajinal enfeksiyon tedavisinde kullanılan clotrimazole, model ilaç olarak seçilmiş ve pH=6 asetat tamponunda salımı incelenmiştir. Bu modifiye yapı ile ilacın kontrollü olarak salındığı belirlenmiştir.

Sokker ve diğ. (2009) kitosanı; poli (akrilik asit), poli (hidroksi propil metakrilat), poli (vinil alkol) ve jelatin ile graft etmişlerdir. Bu hidrojeller γ -ışınlaması tekniği ile sentezlenmişlerdir. Jelasyon derecesi; kitosan, akrilik asit ve poli(vinil alkol) içeriğinin artmasıyla artmış ve %90'ın üzerine çıkmış, fakat jelatin içeriğinin artmasıyla jelleşme derecesinin azaldığı görülmüştür. pH'ın artmasıyla, şişme derecesi de artmış ve pH=9'da max değere ulaşmıştır. Antibiyotik ilaç oxtetracycline hidrojele yüklenmiş ve ilaç salımının; pH, zaman ve sıcaklık arttıkça arttığı görülmüştür.

Jiang ve diğ. (2006) kitosan ile graft edilmiş hidrofobik palmitoil gruplardan miseller hazırlamışlardır. Model ilaç olarak, hidrofobik bir ilaç olan ibuprofen kullanılmıştır. N-palmitoil kitosanın yükleme kapasitesi yaklaşık %10 bulunmuştur. İlaç salımının büyük

ölçüde sıcaklık ve pH'a bağlı olduğu görülmüştür. Düşük pH ve yüksek sıcaklık, ilaç salımını önemli derecede hızlandırmıştır.

Prabaharan ve diğ. (2008) uyarıya duyarlı kitosan-g-poli(N-vinilkaprolaktam) kopolimerini model ilaç ketoprofen salımını incelemek için hazırlamışlardır. Bu taneciklerin şişme derecesi pH=2.2'de, pH=7.4'e göre daha fazla bulunmuştur. Dahası, bu taneciklerin şişme derecesi ortam sıcaklığının artmasıyla azalmıştır. Kitosan tanecikleriyle karşılaştırıldığında, bu taneciklerden ilaç salımının daha yavaş ve daha da kontrollü bir salım sağladığı bulunmuştur.

Qian ve diğ. (2006) kitosan ile metil metakrilat, N,N'-dimetilaminoetil metakrilat hidroklorür ve N-trimetilaminoetil metakrilat klorürden graft kopolimerler hazırlamışlardır. Model ilaç olarak insülin kullanılmıştır. İnsülin salımı, kitosan-g-metil metakrilat için en hızlıdır ve salım, 6 saatte tamamlanmıştır. Diğer kopolimer nanopartiküller için ise sürekli bir salım görülmüştür. Yapılan in vivo çalışmalarda son iki tip nanopartikülün, hidrofilik protein ve peptidlerin ağızdan alımı için uygun olduğu belirtilmiştir.

Fang ve diğ. (2008), PNIPAM ile kitosan ve kitosan+hyaluronik asiti graft ederek, hidrofilik ve lipofilik ilaçların sitrat-fosfat tamponundaki salımları incelenmiştir. Hidrofilik bir ilaç olan nalbuphine salımı, PNIPAM ile kitosan<PNIPAM ile kitosan+hyaluronik asit<PNIPAM sırasıyla artmıştır. Lipofilik ilaçlar olarak kullanılan indomethacin ve nalbuphine ön ilaç için ise salım, PNIPAM ile kitosan>PNIPAM ile kitosan+hyaluronik asit>PNIPAM sırasıyla artmıştır.

Lee ve Chiang (2004) poli(akrilik asit-co-N-vinil pirolidon)/CS IPN hidrojelini fotopolimerizasyon ile hazırlamıştır. Poli(akrilik asit-co-N-vinil pirolidon) ile bu polimerlere kitosan ilavesiyle hazırlanan IPN yapıların şişme ve ilaç salım davranışları incelenmiştir. Jellerin şişme oranının, kitosan ilavesi ve N-vinil pirolidonun yapıda artmasıyla azaldığı; buna karşın pH<9 olduğunda ise pH'ın artmasıyla arttığı görülmüştür. Ayrıca, N-vinil pirolidon içeriğinin artması ve jel kompozisyonuna kitosan ilavesi ile jel dayanıklılığının arttığı tespit edilmiştir. Kafein ve B₁₂ vitamini salım çalışmalarında, şişme oranı arttıkça salımın da arttığı bulunmuştur. Fenol kırmızısının

deiyonize sudaki salım çalışmalarında jellerdeki akrilik asit oranı arttığında, güçlü bir elektrostatik itme ve daha hızlı bir salım görülmüştür. Katyonik yapıdaki toluylene kırmızının ise deiyonize suda anyonik jelden salınamadığı; fakat fizyolojik tuz çözeltisinde iyon değişim etkisinden dolayı salımın gerçekleştiği de görülmüştür.

Ekici ve Saraydin (2004) akrilamid monomerini poli(N-vinil pirolidon) ve kitosan polimerleri glutaraldehit ve N,N'-metilenbisakrilamid varlığında hazırlamışlardır. şişme ve salım kinetiğinin ikinci dereceden kinetiğe sahip olduğu gözlenmiştir. pH=1.1'deki şişme ve salımın, pH=7.4'dekine göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

Patel ve Amiji (1996) kitosan-poli(etilen oksit) yarı-IPN hidrojelleri havada ve dondurarak kurutup hazırlamışlardır. Beklenildiği gibi dondurarak kurutulan IPN yapının şişme ve salım oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. pH=1.2'de %65 amoxicillin ve %59 metronidazole salımı 2 saatte gerçekleşmiştir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. KULLANILAN KİMYASALLAR

Kitosan (Sigma), akrilamid (Fluka), N-hidroksimetil akrilamid (Sigma), N,N'-metilenbisakrilamid (Merck), amonyum persülfat (Merck), N,N,N',N'-tetrametiletildiamin (Serva), asetik asit (Riedel-de Haen), ksilenol oranaj (Sigma), lityum asetat dihidrat (Sigma), ninhidrin (Sigma), hidrindantin (Sigma), dimetil sülfoksit (Merck), etil alkol (Sigma), hidroklorik asit (Merck), potasyum klorür (Merck), sodyum klorür (Merck), potasyum dihidrojen fosfat (Merck), sodyum hidroksit (Merck), 5-fluorouracil (Sigma), %25'lik glutaraldehit çözeltisi (Merck) ve destile su kullanılmıştır.

3.2. KULLANILAN CİHAZLAR

Manyetik karıştırıcı: İlaç molekülü içeren ve içermeyen, yarı-IPN jeller ile çapraz bağlı kitosan jellerinin hazırlanmasında Velp Arex, Velp Arex2, IKA C-MAG HS7, WiseStir Multi Hotplate Stirrer SMHS-6, Selecta Multimatic-9S manyetik ısıtıcı-karıştırıcıları kullanılmıştır.

Hassas tartı: Yapılan denemelerde Radwag AS/220/C/2 hassas tartısı kullanılmıştır.

Etüv: Hazırlanan jellerin kurutulması için Wisd Laboratory Instrument marka WiseWen Oven gravity/Natural Flow Type WON-105 model etüv kullanılmıştır.

Destile su cihazı: Denemelerde kullanılan destile su, Optic Ivymen System Distiller AC-LB cihazı ile elde edilmiştir.

Vakum etüvü: Analizi yapılacak jeller ve toz kimyasallar Selecta marka Vaciotem-T model ve Wisd Laboratory Instrument marka WiseVen Precise WOV-30 model vakum etüvünde kurutulmuştur.

Su banyosu(1): Jellerin tüpte sentezinde $25^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ hassasiyetli Polyscience marka su banyosu kullanılmıştır.

Su banyosu(2): Yarı-IPN jellerin 37°C 'deki şişme denge değerlerinin tespiti ve ilaç salım denemeleri Wisd Laboratory Instrument marka Wise Circu WCB-11 model su banyosu içinde gerçekleştirilmiştir.

pH metre: Kitosanın deasetilasyon derecesinin potansiyometrik titrasyon yöntemi ile tayininde ve tampon çözeltilerin pH'larının ölçümünde Thermo Orion Marka 3-Star pH metre kullanılmıştır.

Ubbelohde viskozimetresi: CS'in viskozite ortalama molekül ağırlığının tayininde, CS'in sodyum klorür içeren asetik asit çözeltisindeki çözeltilerinin 30°C'deki akma süreleri, Cannon marka 1B-E541 tipinde, ASTM D446'ya göre kalibre edilmiş ve viskozite sabiti $0.04754 \text{ mm}^2/\text{s}^2$ (cSt/s) olan Ubbelohde viskozimetresi ile belirlenmiştir.

CHNS-O Elemental analiz cihazı: CS'in elemental analizi, Thermo Finnigan marka Flash EA 1112 model elemental analiz cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) cihazı: CS, 5-FU ve hazırlanan jellerin FTIR analizleri, Perkin-Elmer marka Precisely Spectrum One model Fourier Transform Infrared Spektroskopisi cihazı ile KBr tablet yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

X-Işını kırınım (XRD) cihazı: CS, 5-FU ve hazırlanan jellerin XRD analizi için 200 Vac 3q 20 A/50 Hz güç kapasitesine sahip Rigaku marka D/Max-2200/PC model X-Işını kırınım cihazı kullanılmıştır.

Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) cihazı: CS, 5-FU ve hazırlanan jellerin termal analizleri Setaram marka DSC131 cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

TGA (Termogravimetrik analiz) cihazı: CS ve jel ürünlerin TGA analizleri Linseis STA PT 1750 TGA cihazı gerçekleştirilmiştir.

Kumpas: Yarı-IPN jellerin kalınlıkları, "Digital Caliper" marka bir kumpas (ölçüm aralığı 0-150 mm, hassasiyeti ± 0.01 mm) yardımıyla ölçülmüştür.

UV/VIS spektrofotometre: İlaç adsorpsiyonu ve salımı deneylerinde, ilaç konsantrasyonu analizleri Perkin Elmer marka Lambda 35 model UV/VIS spektrofotometre ile gerçekleştirilmiştir.

3.3. KULLANILAN YÖNTEMLER

3.3.1. Kitosanın Viskozite Ortalama Molekül Ağırlığının Belirlenmesi

Kitosan yüksek molekül ağırlıklı bir biyopolimer olup, molekül ağırlığı ve deasetilasyon derecesi elde edildiği kaynağa ve yöntemlere bağlı olarak değişmektedir. Viskozite yöntemi, molekül ağırlığını belirlemenin en hızlı ve basit yoludur. CS, NaCl (0.3 mol/L) içeren asetik asit (AA) çözeltisinde (0.83 mol/L) farklı konsantrasyonlarda çözülmüştür. Bu çözeltilerin, akma süreleri 30°C'da Ubbelohde viskozimetresi ile tespit edilmiştir.

Aynı işlem şahit çözeltisi için de tekrarlanmıştır. CS'ın uygun bir çözücüdeki çözeltisi ve saf çözücünün akma süreleri ile aşağıdaki bağıntılardan (3.1-3.5) hesaplanan viskozite değerlerinden faydalanarak intrinsik viskozite hesaplanmaktadır.

$$\text{Relatif viskozite: } \eta_{rel} = t_{\text{çözelti}}/t_{\text{çözücü}} \quad (3.1)$$

Spesifik viskozite:

$$\eta_{sp} = \eta_{rel} - 1 = \frac{(\eta_{\text{çözelti}} - \eta_{\text{çözücü}})}{\eta_{\text{çözücü}}} = \frac{(t_{\text{çözelti}} - t_{\text{çözücü}})}{t_{\text{çözücü}}} \quad (3.2)$$

$$\text{Inherent (logaritmik) viskozite: } \eta_{inh} = (\ln \eta_{rel})/C \quad (3.3)$$

$$\text{İndirgenmiş viskozite: } \eta_{red} = \eta_{sp}/C \quad (3.4)$$

Burada, C: Kitosan çözeltisinin konsantrasyonu (g/dL)

$\eta_{\text{çözelti}}$ ve $t_{\text{çözelti}}$ = Kitosan çözeltisinin viskozitesi ve akma süresi

$\eta_{\text{çözücü}}$ ve $t_{\text{çözücü}}$ = Şahit çözeltisinin viskozitesi ve akma süresi

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\eta_{sp}}{C} = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{1}{C} \ln \eta_{rel} \quad (3.5)$$

η_{inh} ve η_{red} değerlerinin aynı grafik üzerinde çizimi sonucu, iki doğrunun C=0'da y eksenini kestiği nokta intrinsik viskozite $[\eta]$ değerini vermektedir. Burada intrinsik viskozite, konsantrasyon-indirgenmiş viskozite veya konsantrasyon-logaritmik viskozite grafiklerindeki doğruların sıfır kitosan konsantrasyonuna ekstrapolasyonu ile elde edilmiştir (Elibol, 2008).

İntrinsik viskozite ve molekül ağırlığı arasındaki bağıntı Mark-Houwink-Sakurada denkleminde (3.6) dayanmaktadır.

$$[\eta] = K * M_v^a \quad (3.6)$$

Burada, K ve a: çözünen madde ve çözücü ikilisine ve sıcaklığa bağlı sabit değerler olup; 30°C'da, CS ile 0.3M NaCl içeren 0.83M AA çözücüsü için $K=1,464.10^{-4}$, $a=0,885$ 'dir (Kasaai, 2008-A).

3.3.2. Kitosanın Deasetilasyon Derecesinin Tayini

3.3.2.1. Elemental Analiz Yöntemi

Kitosanın C/N oranı, kısmen deasetillenmiş kitosan için 5.145 ile tamamen N-asetillenmiş kitosan için 6.861 arasında değişmektedir. Elemental analiz ile, DD aşağıdaki denklem (3.7) ile hesaplanmaktadır (Dos Santos ve diğ., 2009; Milosavljevic ve diğ., 2010).

$$DD (\%) = \left(\frac{6.861 - \left(\frac{C}{N}\right)}{6.861 - 5.145} \right) * 100 \quad (3.7)$$

3.3.2.2. FTIR Yöntemi

CS, yapı olarak oldukça higroskopik bir maddedir ve CS'in nem adsorblama özelliği DD'nin artması ile azalmaktadır (Khan ve diğ., 2002). Kitosan oldukça higroskopik bir madde olduğundan, FTIR spektrumunda nemin etkisini tamamen yok etmek çok güçtür. Bu nedenle, Dong ve diğ. (2001) 1640 cm⁻¹ bandının nemden etkilendiğini ve mümkünse 1560 cm⁻¹ bandının prob band olarak kullanılması gerektiğini ileri sürmüştür. 1560 cm⁻¹ bandının şiddeti deasetilasyon ile azalmakta ve ~1600 cm⁻¹ bandının şiddetinin artması yüzünden yüksek DD'li örneklerde çok zayıf olmaktadır. 1560 cm⁻¹ bandı, 1655 cm⁻¹ bandından daha hızlı yok olmaktadır. Bu nedenle çok yüksek DD'li örneklerde, 1655 cm⁻¹ bandının prob band olarak kullanılması daha uygundur (Dong ve diğ., 2001). DD, 1655 ve 3450 cm⁻¹'deki amid I (ν_{C=O}) ve -OH gerilme titreşimi (ν_{OH}) bantlarının absorbanlarının oranından yararlanarak aşağıdaki denklemle (3.8) hesaplanmıştır (Baskar ve Kumar, 2009).

$$\% DD = 97.67 - \left(26.486 \frac{A_{1655}}{A_{3450}} \right) \quad (3.8)$$

A₁₆₅₅= N-asetil grubundaki amid I (ν_{C=O}) bandının (~1655 cm⁻¹) absorban değeri

A₃₄₅₀= Hidroksil grubundan kaynaklanan O-H gerilme titreşimi bandının (~3450 cm⁻¹) absorban değeri

3.3.2.3. Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi

Jiang ve diğ. (2003), potansiyometrik yöntemle DD tayininde, CS'in pH>6.0 olan ortamlarda çözüldüğünü ve çökmeyen, çözeltideki CS konsantrasyonunu

azalttığını; çöken CS'in elektrod yüzeyini kaplayabileceğini ve elektrodun hassasiyetini kaybedeceğini, bu nedenle titrasyonun pH=6'yı aşmadan sonlandırılması gerektiğini belirtmiştir.

Bu metotta, 0.2 g kitosan 15 ml 0.1M HCl içinde çözülmüş ve çözeltiye pH-metrenin elektrodu daldırılarak, 0.1 M NaOH ile titre edilmiştir. Eklenen her 0,5 ml NaOH'dan sonra pH değerleri kaydedilmiştir. Titrasyon eğrisindeki denge noktasından NaOH sarfiyatı görülmüştür (Milosavljevic ve diğ., 2010)

Alvarenga ve diğ. (2010) CS'in DD'ni kondüktometrik titrasyon ile aşağıdaki denklem (3.9) yardımıyla belirlemiştir.

$$\% DD = \frac{[baz] \cdot (V_2 - V_1) \cdot 161}{m} \quad (3.9)$$

[baz]: NaOH çözeltisinin konsantrasyonu (M)

V₁: HCl aşırısı için kullanılan NaOH hacmi-1. Sıçrama noktası (ml)

V₂: Protone CS için gereken NaOH hacmi-2. Sıçrama noktası (ml)

161: Kitosanın bir monomerik ünitesinin (C₆H₁₁O₄N) molekül ağırlığı

m: Kitosan miktarı (g)

3.3.2.4. İndikatör ile Asit-Baz Titrasyonu Yöntemi

Bu metotta, 0.2 g kitosan 15 ml 0.1M HCl içinde çözülmüş ve ksilenol oranjin içindeki %0,1'lik çözeltisinden 2-3 damla eklendikten sonra 0.1M NaOH ile titre edilmiştir. Titrasyona, çözeltinin rengi sarıdan menekşe rengine değişinceye kadar devam edilmiştir. DD, aşağıdaki eşitlikler (3.10 ve 3.11) yardımıyla hesaplanmıştır (Milosavljevic ve diğ., 2010).

$$NH_2(\%) = \frac{(C_1 V_1 - C_2 V_2) \cdot 0.016}{W} \quad (3.10)$$

$$DD(\%) = \frac{203 \cdot (NH_2 \%)}{16 + 42 \cdot (NH_2 \%)} \quad (3.11)$$

Burada:

C₁: HCl konsantrasyonu (M)

C₂: NaOH konsantrasyonu (M)

V_1 : HCl hacmi ($15 \cdot 10^{-3}$ L)

V_2 : NaOH hacmi (L)

W: Örnek miktarı (g)

0.016: 1 ml 0.1M HCl'e eşit NH_2 miktarı (g)

3.3.3. Çapraz Bağlı Kitosan Jellerinin Hazırlanışı

0.15 g ve 0.3 g CS 15 ml (%2'lik, v/v) sulu asetik asit içinde ayrı ayrı çözüldükten sonra bu çözeltilere % 0.5 w/v oranında 5-FU ilave edilmiştir. Daha sonra çözelti manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak kitosan içindeki amin grubu mol sayısının 2 katı oranında glutaraldehit (GA) bir büret yardımıyla damla damla ilave edilmiştir. Homojen bir karıştırma sonrasında hazırlanan karışım petri kabına alınıp, polimerizasyon reaksiyonunun tamamlanması için oda sıcaklığında 24 saat bekletilmiştir. Süre sonunda kitosan ile glutaraldehit arasındaki Schiff bazı oluşumu ile turuncumsu renkte jel oluşmuştur. Oluşan jel disk şeklinde kesilerek, destile su içerisinde bir hafta süre ile bekletilmiştir. Bu süre içerisinde jellerin içinde bulunduğu destile su günde iki kez değiştirilmiş, böylece asetik asit ve reaksiyona girmemiş glutaraldehitin uzaklaşması sağlanmıştır. Elde edilen yıkama sularında, reaksiyona katılmamış GA ve ekstrakte olmuş 5-FU miktarı UV/VIS spektrofotometre ile tayin edilmiştir. Jeller daha sonra önce oda sıcaklığında, ardından vakum etüvünde $40^\circ C$ 'de kurutulmuş ve numune kabında saklanmıştır. %1 ve %2 CS içeren jellerin çapraz bağlanmasında kullanılan besleme bileşimleri ve polimer kodları Tablo 3.1'de verilmektedir. Karakterizasyon çalışmalarında kullanılmak üzere 5-FU içermeyen kitosan jelleri de yine aynı şekilde hazırlanmış ve polimer koduna F- ibaresi de ilave edilerek gösterilmiştir.

Tablo 3.1: Farklı yüzdelerde CS içeren çözeltiler için çapraz bağlamada kullanılan besleme bileşimleri ve polimer kodları.

Polimer kodu*	Çözeltideki CS konsantrasyonu (g/mL)	CS (g)	5-FU (mg)	GA (g)
CS:GA:F+ JELLERİ	CS1:GA:F+	0.01	75	0.183
	CS2:GA:F+	0.02	75	0.365

*: Tabloda Polimer Kodu kısmında kullanılan, CS1 ve CS2, polimerin sırasıyla %1(w/v) veya %2(w/v)'lik CS çözeltisinden hazırlandığını ifade etmektedir. F+ ibaresi polimerin ilaç varlığında hazırlandığını gösterirken; ilaç yüklü olmayan jeller için F- ibaresi kullanılmıştır.

3.3.4. Reaksiyona Girmeyen Kitosan Miktarı Tayini

Reaksiyona girmeyen kitosan tayininde kullanılan kalorimetrik metodlardan biri de ninhidrin metodudur (Prochazkova ve diğ., 1999; Leane ve diğ., 2004). Ninhidrin (triketohydrindene) ile primer amin grubu, diketohydrindylidene-diketohydrindamine (Ruhemann's Purple) olarak bilinen renkli bir ürün oluşturmaktadır ve bu reaksiyon yaygın olarak aminoasit analizinde kullanılmaktadır (Moore ve Stein, 1948). Bu deneme ilk kez 1993 yılında Curotto ve Aros tarafından CS tayini için güvenilir bir metod olarak gösterilmiştir.

CS1:GA ve CS2:GA ürünleri için yapılan deneysel çalışmalarda, Perkin Elmer Lambda 35 marka UV/VIS spektrofotometre ile kitosanın maksimum absorbands değerini verdiği dalga boyu, 190-900 nm arasında tarama yapılarak belirlenmiştir ($\lambda_{\max}= 570$ nm). 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5 mg/ml'lik CS çözeltisi, CS'ı %0.1'lik asetik asit çözeltisinde çözerek hazırlanmış ve kalibrasyon eğrileri CS çözeltilerinin maksimum dalga boyundaki absorbandsları ile elde edilmiştir.

4.08g lityum asetat dihidrat yaklaşık 6 ml deiyonize suda çözüldükten sonra pH=5.2 ve toplam hacim 10 ml olacak şekilde glacial asetik asit ile tamamlanmıştır. Ninhidrin reaktifi denemenin yapıldığı gün taze olarak hazırlanmaktadır. 30 ml dimetil sülfoksit 0.8 g ninhidrin ile 0.12g hidrindantin ilave edildikten sonra 10 ml 4M lityum asetat tampon çözeltisi ile karıştırılarak reaktif hazırlanmıştır. Deneme için 0.5 ml reaktif ile 0.5 ml örnek kapaklı cam bir şişeye alınıp ağzı hemen kapatıldıktan sonra el ile bir müddet çalkalanarak yarım saat reaksiyonun ilerlemesi için kaynar su banyosunda bekletilmiştir. Soğutmadan sonra her bir şişeye hacmen 1:1etanol:su karışımından 15 ml ilave edilmiş ve hidrindantin fazlasını okside etmek için 15 saniye vorteks yardımıyla karıştırılmıştır (Prochazkova ve diğ., 1999; Leane ve diğ., 2004).

3.3.5. İlaç Yüklenmiş ve Yüklenmemiş Yarı-IPN Jellerin Hazırlanışı

CS içeren jellerin, %1 ve %2'lik (w/v) çözeltisi elde edilmek üzere, cam tüpte 0.15 ve 0.3 g CS'ın üzerine 15 mL %2 (v/v)'lik sulu asetik asit ilave edilmiş, ardından manyetik karıştırıcı ve vortex yardımıyla karıştırılarak çözülmüştür. Ardından, çapraz bağlayıcı olarak N,N'-metilenbisakrilamid (NMBA) (sadece akrilamid monomeri katılarak yapılan sentezlerde) ve ilaç (5-fluorouracil, 5-FU) (% 0.5 w/v, 75 mg) ilave edilerek

çözünmüştür. Sadece HMA ve hem AAm hem HMA içeren jellerde NMBA veya başka bir kimyasal çapraz bağlayıcı kullanılmamıştır. Bölüm 2.7.2’de anlatıldığı gibi HMA, ortama ilave edilen AAm ile asidik şartlarda NMBA ürünü oluşumuna neden olmaktadır. AAm ve/veya HMA ilave edilip çözünmesi sağlandıktan sonra, ağzı tıpa ile kapatılan tüplerden giriş ve çıkış olmak üzere iki enjektör iğnesi kullanılarak 15 dak azot gazı geçirilmiştir. Azot gazı geçirildikten sonra çözeltiye, amonyum persülfat (APS) başlatıcı ve N,N,N',N'-tetrametiletildiamin (TEMED) hızlandırıcı olarak ilave edilip polimerizasyon başlatılmıştır. Reaksiyon hacmi 15 ml olarak ayarlanmıştır. Reaksiyona katılan NMBA ve APS miktarı monomerin molce %1’i oranında iken TEMED, APS’nin ağırlığına eşit olarak kullanılmıştır. 24 saat 40°C’da su banyosunda bekletilen tüplerdeki karışım, bu sürenin sonunda jelleşmektedir. Polimerizasyon reaksiyonunun tamamlanmasını takiben, tüpler kırılarak elde edilen semi-IPN jeller, bir jilet yardımıyla silindir şeklinde kesilerek yapıya katılmayan ilaç miktarının tespiti ve jellerin saflandırılması (sol fraksiyonunun uzaklaştırılması) için 1 hafta süre ile günde 1-2 kez yenilenen belirli miktardaki destile suya konulmuştur. CS’nin etkisinin incelenebilmesi için CS içermeyen jeller de hazırlanmıştır. Jellerin hazırlanmasında kullanılan besleme bileşimleri ve polimer kodları Tablo 3.2’de verilmiştir. Karakterizasyon çalışmalarında kullanılmak üzere 5-FU içermeyen jeller de yine aynı şekilde hazırlanmıştır. Polimer kodunda kullanılan F+ ibaresi ilacın varlığını gösterirken, ilaç yüklü olmayan jellerin polimer kodunda F- ibaresi kullanılmıştır.

Tablo 3.2: Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan besleme bileşimleri ve polimer kodları.

Polimer Kodu*		CS (g)	[AAm] (M)	[HMA] (M)	5-FU (mg)	NMBA (%mol)	APS (%mol)	TEMED (g)
CS0:F+ JELLERİ	A100:F+	-	0.500	-	75	1	1	M _{APS}
	A75:H25:F+	-	0.375	0.125	75	-	1	M _{APS}
	A50:H50:F+	-	0.250	0.250	75	-	1	M _{APS}
	A25:H75:F+	-	0.125	0.375	75	-	1	M _{APS}
	H100:F+	-	-	0.500	75	-	1	M _{APS}
CS1:F+ JELLERİ	CS1:A100:F+	0.15	0.500	-	75	1	1	M _{APS}
	CS1:A75:H25:F+	0.15	0.375	0.125	75	-	1	M _{APS}
	CS1:A50:H50:F+	0.15	0.250	0.250	75	-	1	M _{APS}
	CS1:A25:H75:F+	0.15	0.125	0.375	75	-	1	M _{APS}
	CS1:H100:F+	0.15	-	0.500	75	-	1	M _{APS}
CS2:F+ JELLERİ	CS2:A100:F+	0.30	0.500	-	75	1	1	M _{APS}
	CS2:A75:H25:F+	0.30	0.375	0.125	75	-	1	M _{APS}
	CS2:A50:H50:F+	0.30	0.250	0.250	75	-	1	M _{APS}
	CS2:A25:H75:F+	0.30	0.125	0.375	75	-	1	M _{APS}
	CS2:H100:F+	0.30	-	0.500	75	-	1	M _{APS}

*: Tabloda Polimer Kodu kısmında kullanılan, CS1 ve CS2, polimerin sırasıyla %1(w/v) veya %2(w/v)'lik CS çözeltisinden hazırlandığını; A, akrilamid monomerini; H, N-hidroksimetil akrilamid monomerini; A ve H harflerinin yanındaki sayılar ise kullanılan monomerin molce yüzdesini ifade etmektedir. Kullanılan NMBA ve APS miktarı, monomerin molce %1' i oranında iken TEMED, APS' nin ağırlığına eşit olarak kullanılmıştır. F+ ibaresi polimerin ilaç varlığında hazırlandığını gösterirken; ilaç yüklü olmayan jeller için F- ibaresi kullanılmıştır.

3.3.6. Hammadde ve Ürünlerin Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (FTIR) ile Analizi

CS, 5-FU ve jellerin KBr tablet yöntemi ile FTIR analizinde, Perkin-Elmer marka Spectrum One model Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi kullanılmıştır.

3.3.7. Hammadde ve Ürünlerin X-Işını Kırınım (XRD) Analizi

CS, 5-FU ve jellerin XRD analizinde, 200 Vac 3q 20 A/50 Hz güç kapasitesine sahip Rigaku marka D/Max-2200/PC model XRD cihazı kullanılmıştır.

3.3.8. Hammadde ve Ürünlerin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ve Termogravimetrik Analiz (TGA) ile Termal Analizi

CS, 5-FU ve jellerin termal analizleri Setaram marka DSC131 cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Yaklaşık 10-20 mg ağırlığındaki havanda iyice öğütülmüş ve vakum etüvünde kurutulmuş kuru jeller 10°C/dak ısıtma hızı ile azot gazı atmosferinde (35-40 mL/dak) 30°C'dan 350°C'a ısıtılmış ve yine 10° C/dak ısıtma hızı ile soğutulmuştur. Baseline, örnek yerine boş krözenin ve referans krözenin, 10°C/dak ısıtma hızı ile azot gazı atmosferinde (35-40 mL/dak) 30°C'dan 350°C'a ısıtılması ve yine 10°C/dak hızla soğutulması ile çekilmiştir.

CS ve jellerin TGA ile analizi için Linseis STA PT 1750 TGA cihazı ile 25-500°C sıcaklık aralığında, 10°C/dak ısıtma hızı ve 35-40 mL/dak azot akımında 10-20 mg örnek kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.3.9. Ürünlerin Destile Su ve Farklı pH'lardaki Şişme Değerlerinin Belirlenmesi

Jellerin absorpladığı su miktarı gravimetrik yöntemle belirlenmiştir. Analiz öncesi tartımı alınan jel diskleri destile su ve farklı pH'larda (2.1 ve 7.4) bekletilmiş ve belirli zaman aralıklarında süzgeç kağıdı ile kurularak hassas terazide tartılmıştır. Denklem 3.12 yardımı ile jellerin herhangi bir t anındaki şişme değerleri (S) hesaplanmıştır.

$$S: g H_2O/g polimer = (W_{islak} - W_{kuru}) / W_{kuru} \quad (3.12)$$

W_{islak} : Kuru örneğin ölçüm sıcaklığında destile su içinde t anındaki şişme değeri

W_{kuru} : Kuru örneğin ağırlığı

Ürünlerin dengede absorpladığı su miktarı ise denge anındaki şişme değerinden yola çıkılarak hesaplanıp, şişme denge değeri (ŞDD) ile ifade edilmektedir.

Jelin içinde bulunduğu çözeltinin iyonik şiddeti, jelin şişme denge değeri üzerinde kuvvetle etkili olduğundan, hazırlanan tüm tampon çözeltilerin aynı iyonik şiddete (I=

0.09 M) sahip olmalarına dikkat edilmiş ve iyonik şiddet ayarlamaları NaCl kullanılarak yapılmıştır. Tampon çözeltiler, Perrin ve Dempsey (1973) tarafından verilen bileşimlere göre hesaplanmış ve pH değerleri ölçülerek teorik ve deneysel değerlerin uygunluğu kontrol edilmiştir. Tampon çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler, Tablo 3.3'te görülmektedir.

Tablo 3.3: Tampon çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler.

Tampon Çözeltinin pH değeri	Çözelti Hazırlamada Kullanılan Kimyasal Maddeler
2.1	Potasyum klorür (KCl) – Hidroklorik asit (HCl) 250 ml 0.2 M KCl + 51 ml 0.2 M HCl, destile su ile 1 L'ye tamamlanır.
7.4	Potasyum dihidrojen fosfat (KH ₂ PO ₄)– Sodyum hidroksit (NaOH) 500 ml 0.1 M KH ₂ PO ₄ + 391 ml 0.1 M NaOH, destile su ile 1 L'ye tamamlanır.

3.3.10. Şişme Kinetiğinin Belirlenmesi

Ürünlerin şişme kinetiğinin belirlenmesi için ağırlığı ve ebatları (çap, kalınlık) bilinen disklerin suda ve farklı pH'lı tampon çözeltiler içindeki şişme değerleri zamana bağlı olarak gravimetrik yöntemle belirlenmiştir. Kinetik hesaplamalarda hidrojelilerin dengedeki şişme değerlerinin %60'ına kadar olan kısmı esas alınmıştır. Denklem 3.13'ten yola çıkarak,

$$\ln\left(\frac{M_t}{M_d}\right) = \ln K + n \cdot \ln t \text{ grafiği çizilmiştir (Kasgoz ve diğ., 2005).}$$

Grafiğin eğiminden bulunan “n” katsayısı yardımıyla şişme kinetiği/difüzyon tipi belirlenmiştir.

$$F = \frac{M_t}{M_d} = K \cdot t^n \quad (3.13)$$

M_t: Şişmiş jelin t anındaki ağırlığı (g)

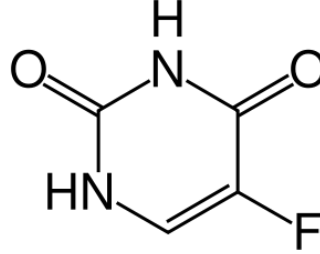
M_d: Şişmiş jelin dengedeki ağırlığı (g)

K: Hidrojele ait karakteristik sabit

n: Taşıma mekanizmasını gösteren difüzyon üsteli

3.3.11. İlaç Yükleme ve Salım Özelliklerinin İncelenmesi

Sentezlenen jellerin ilaç salımı özelliğinin incelenmesinde model bileşik olarak 5-fluorouracil (5-FU) kullanılmış olup, kimyasal bileşimi Şekil 3.1’de verilmektedir.



Şekil 3.1: 5-Fluorouracil’in kimyasal formülü.

Salım deneylerinde kullanılan 5-FU, anti-tümör grubuna ait bir ilaçtır ve onkoloji uygulamalarında kullanılan en eski ilaçlardan biridir. Genelde; gastrointestinal, göğüs, kolon ve pankreas gibi solid tümörlerin klinik tedavisinde kullanılmaktadır (Puoci ve diğ., 2007; Chouhan ve Bajpai, 2009). Bu ilaç kontrollü salım teknolojisinde, in situ terapötik etki sağlamak ve ilacın yan etkisini etkisini minimize etmek için iyi bir adaydır (Rao ve diğ., 2009).

Deneysel çalışmalarda, 5-FU’nun maksimum absorbans değerini verdiği dalga boyu, 190-900 nm arasında tarama yapılarak Perkin Elmer marka Lambda 35 model UV/VIS spektrofotometre ile belirlenmiştir ($\lambda_{\max} = 266$ nm). Daha sonra d.su, pH=2.1 ve 7.4’teki kalibrasyon eğrilerinin hazırlanması için farklı konsantrasyonlarda (2, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 50 ppm) ilaç çözeltileri hazırlanmış ve maksimum dalga boyundaki absorbansları ile kalibrasyon eğrileri elde edilmiştir. Adsorpsiyon kapasitesi (Q) değerleri Denklem 3.14 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$Q \text{ (mg ilaç/g polimer)} = (C_i - C_e) * V/m \quad (3.14)$$

Q= 1 g polimer başına adsorplanan ilaç miktarı (mg)

C_i = Dozlanan ilaç çözeltisinin konsantrasyonu (mg/L)

C_e = İlaç madde çözeltisinin dengedeki konsantrasyonu (mg/L)

V= Çözelti hacmi (L)

m= Kuru polimer diski ağırlığı (g)

İlaç salım denemelerinde 5-FU yüklü hidrojel diskleri 10 ml pH=2.1 ve 7.4 tamponu içinde 37°C'da bekletilmiş ve ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi UV/VIS spektrofotometresinde tayin edilmiştir. Ölçüm için belirli zaman aralıklarında 3 ml örnek alınıp yerine 3 ml tampon çözelti koyulmuştur. 1 gr polimer başına salınan ilaç miktarları Q (mg ilaç/g polimer) ile % salım değerleri kümülatif olarak hesaplanmıştır.

3.3.12. Gerilim-Gerinim Ölçüm Yöntemi

Küçük silindirler şeklinde kesilmiş jellerin önce kaba süzgeç kağıdı yardımıyla fazla suyu alınmış ve daha sonra kumpas ile çapları ve yükseklikleri ölçülmüştür. Gerilim - gerinim ölçme cihazı kullanılarak jelle kademe kademe uygulanan kuvvet (F, Newton) ve bu kuvvet sonucu oluşan sıkışma (ΔL , m) değerleri belirlenmiştir. Eşitlik 3.15 ve 3.16 kullanılarak λ , deformasyon oranı hesaplanmıştır.

$$L = L_0 - \Delta L \quad (3.15)$$

$$\lambda = L/L_0 \quad (3.16)$$

L_0 : Deforme olmamış jelin uzunluğu (m)

L : Deforme olmuş jelin uzunluğu (m)

ΔL : Jel ürünün sıkışma miktarı (m)

λ : Jel ürünün deformasyon oranı

Elde edilen çap ve kuvvet değerlerinden faydalanılarak uygulanan basınçlar hesaplanarak tablolar oluşturulmuş ve her bir jel örneği için gerilim-gerinim grafikleri çizilmiştir. Bu grafiklerdeki doğruların eğiminden G (Elastik modülü) belirlenmiştir. Tablo oluşturulurken kullanılan eşitlikler 3.17-3.19'da verilmiştir.

$$\tau = G (\lambda - \lambda^{-2}) \quad (3.17)$$

τ = Gerilim, deforme olmamış şişmiş jelin birim alanına uygulanan F kuvveti (Pa)

G = Elastik modül (Pa)

$$\tau = F/A_0 \quad (3.18)$$

$$A_0 = \pi \left(D_0/2 \right)^2 \quad (3.19)$$

D_0 = Deforme olmamış şişmiş jelin çapı (m)

A_0 = Deforme olmamış şişmiş jelin alanı (m²)

4. BULGULAR

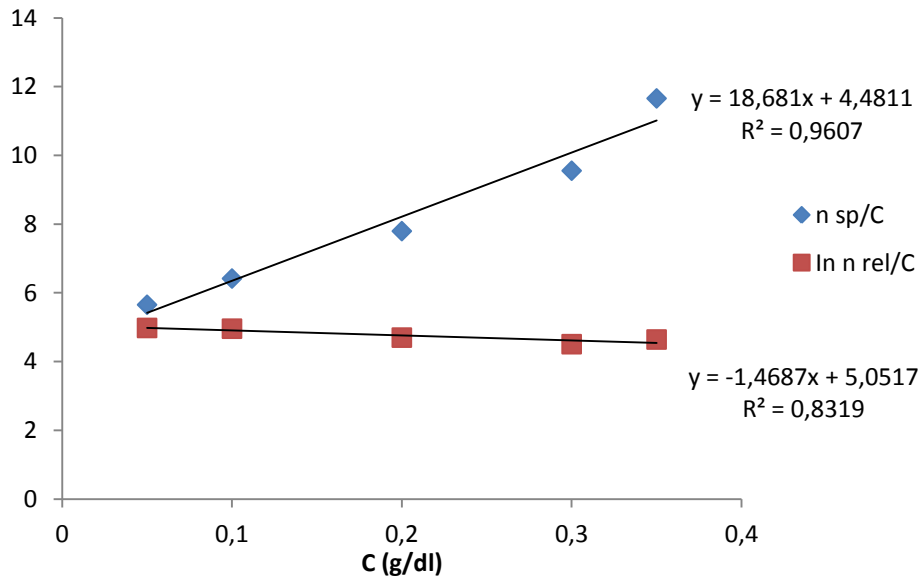
4.1. KİTOSANIN VİSKOZİTE ORTALAMA MOLEKÜL AĞIRLIĞININ BELİRLENMESİ

CS'nın, 0.3 M NaCl içeren 0.83 M asetik asit çözeltisi içerisinde belirli konsantrasyondaki çözeltileri hazırlanarak Bölüm 3.3.1'de anlatıldığı gibi viskozite tayini yapılarak molekül ağırlığı hesaplanmıştır. Elde edilen değerler, Tablo 4.1'de verilmiş ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Farklı konsantrasyondaki CS çözeltilerinin 30°C'daki akma süresi ve viskozite değerleri.

C(g/dl)	t (sn)	η_{sp}^* [(t-t ₀)/t ₀]	η_{red} (η_{sp}/C)	η_{rel} (t/t ₀)	η_{inh} [(ln η_{rel})/C]
0,05	26,04	0,28	5,66	1,28	4,98
0,10	33,33	0,64	6,42	1,64	4,96
0,20	51,96	1,56	7,80	2,56	4,70
0,30	78,49	2,87	9,56	3,87	4,51
0,35	103,14	4,08	11,66	5,08	4,64

*: Örneklerin η_{sp} değerleri, 0.3 M NaCl içeren asetik asit çözeltisi (0.83 M) için akma süresi t₀= 20.3 saniye ölçülerek hesaplanmıştır.



Şekil 4.1: CS çözeltilisinin η_{red} ve η_{inh} değerlerinin konsantrasyon ile değişimi.

$$[\eta] = (4,4833 + 5,0535) / 2 = 4,7684 \text{ ise buradan } M_v = 125.674 \text{ g/mol}$$

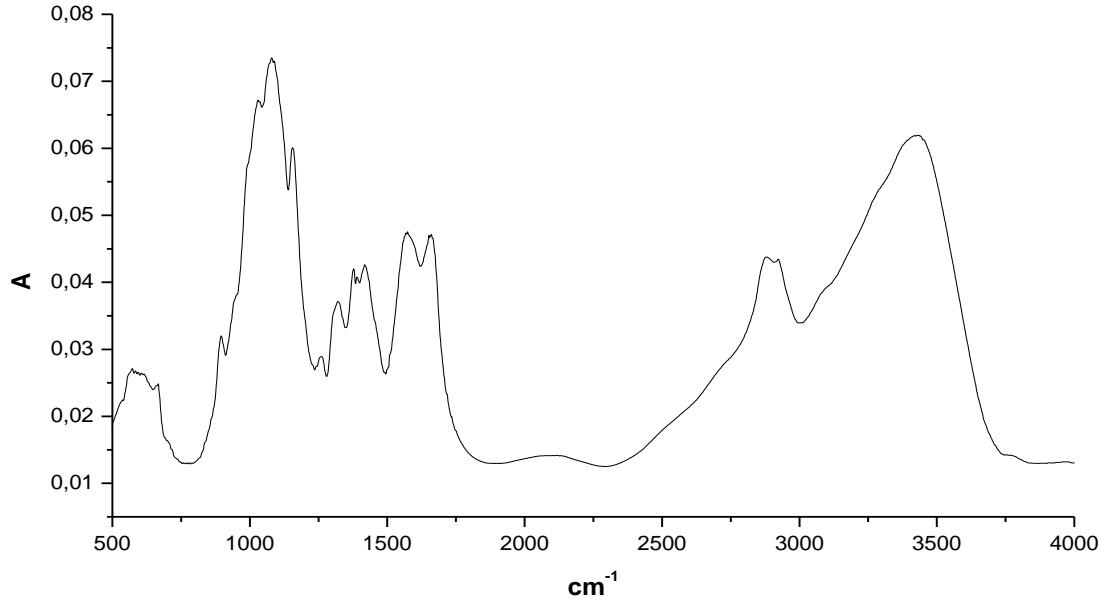
Bu çalışmada kullanılan Sigma ürünü olan kitosanın, viskozite ortalama molekül ağırlığı, $M_v \sim 125.700$ Da olarak belirlenmiştir.

4.2. KİTOSANIN DEASETİLASYON DERECESİNİN TAYİNİ

4.2.1. Elemental Analiz Yöntemi

Toz kitosanın elemental analizi sonucu $C(\%) = 42.35$ ve $N(\%) = 7.62$ olarak bulunmuştur. Bu değerlerin Denklem 3. 7'de yerine konması ile $DD(\%) = 75.9$ olarak hesaplanmıştır.

4.2.2. FTIR Yöntemi



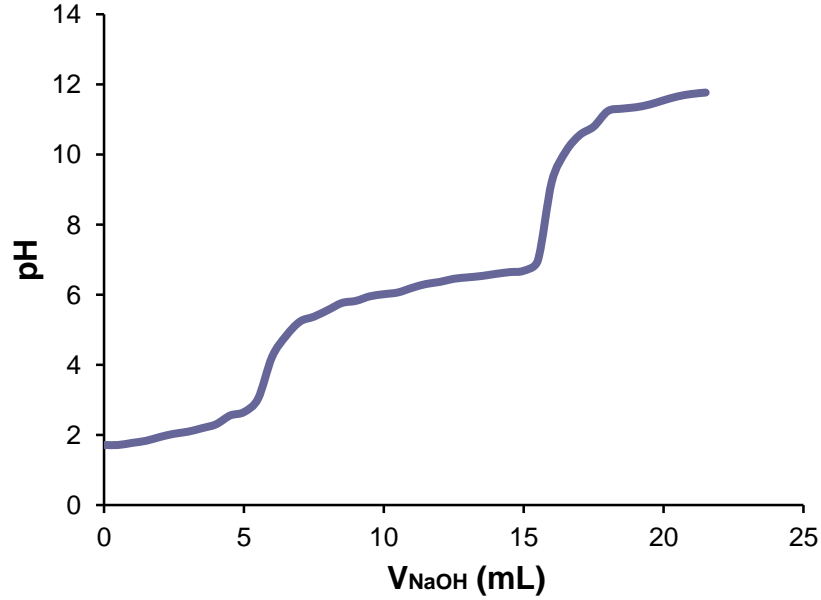
Şekil 4.2: Toz CS'in FTIR spektrumu [dalga sayısı(cm^{-1})-absorbans(A)].

Toz CS'in KBr tablet yöntemi ile alınan FTIR spektrumu Şekil 4.2'de verilmiştir. CS'in FTIR spektrumunda A_{1655} ve A_{3450} değerleri sırasıyla 0,046795 ve 0,061269 olarak tespit edilmiştir. Bu değerlerin Denklem 3.8'de yerlerine konulması ile $DD(\%) = 77.4$ olarak belirlenmiştir.

4.2.3. Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi

Kitosanın 0.1 M HCl'deki çözeltisinin 0.1 M NaOH ile potansiyometrik titrasyonunda NaOH sarfiyatı ile pH'nın değişimi Şekil 4.3'de verilmiş olup, V_1 (HCl'in aşırısının titre edilmesi için harcanan 0.1 M NaOH hacmi) = 6,58 mL, V_2 (protone kitosanın

nötralizasyonu için harcanan 0.1 M NaOH hacmi) = 16,38 mL olarak tespit edilmiştir. Bu değerlerin Denklem 3.9'da yerine konması ile CS'nin DD(%) potansiyometrik yöntemle 79.0 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.3: CS'nin HCl'deki çözeltisinin NaOH ile potansiyometrik titrasyonunda pH'ın NaOH sarfiyatı ile değişimi.

4.2.4. İndikatör ile Asit-Baz Titrasyonu Yöntemi

Bu metotta, 0.2 g CS, 15 mL 0.1 M HCl ($V_1=15$ mL) içinde çözülmüş ve 2-3 damla % 0,1'lik ksilenol oranj çözeltisi eklendikten sonra 0.1M NaOH ile titre edilmiştir. Tespit edilen NaOH sarfiyatı (V_2) 7,1 mL ($7,1 \cdot 10^{-3}$ L)'dir. Bu değerler Denklem 3.10 ve 3.11'de yerlerine konarak, $DD(\%)=67.7$ olarak hesaplanmıştır.

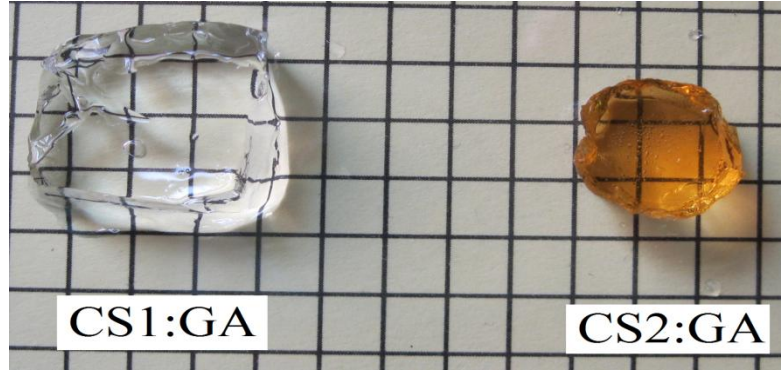
Bu çalışmada kullanılan Sigma 50494 ürünü CS (20°C ' de 1%'lik asetik asit çözeltisinde viskozite <200 mPa.s) için farklı yöntemler kullanılarak elde edilen deasetilasyon dereceleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2: Farklı yöntemler kullanılarak hesaplanan deasetilasyon derecelerinin karşılaştırılması.

Kullanılan yöntem	DD (%)
Elemental analiz	75.9
FTIR	77.4
Potansiyometrik metod	79.0
Asit-baz titrasyonu	67.7

4.3. ÇAPRAZ BAĞLI KİTOSAN JELLERİNE AİT GÖRÜNTÜLER

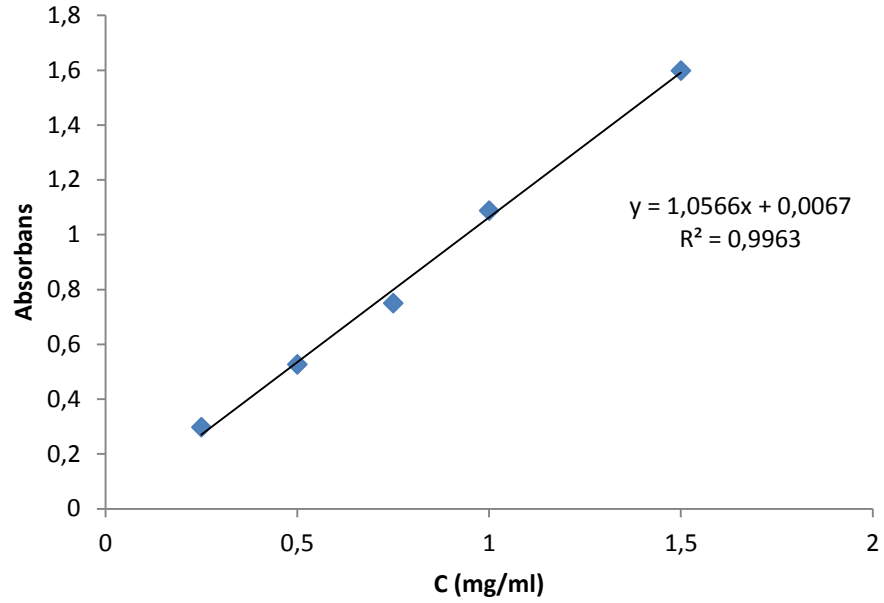
İlaç yüklü ve çapraz bağlı kitosan jellerinin sol fraksiyonlarını uzaklaştırılması ile saflaştırılmasından sonra çekilmiş fotoğrafları Şekil 4.4'te verilmiştir. Kitosan miktarı yüksek olan jelin rengi daha koyudur. CS'ın GA ile çapraz bağlanmasında koyu renk oluşumu Schiff bazı oluşumunun, bir başka deyişle GA'teki -CHO grupları ile CS'daki -NH₂ grupları arasında çapraz bağlanmanın oluştuğunun göstergesidir. Rengin koyulaşması çapraz bağlanmanın arttığını göstermektedir.



Şekil 4.4: GA ile çapraz bağlanmış ve 5-FU içeren CS jellerinin (CS:GA:F+) görüntüleri.

4.4. REAKSİYONA GİRMEYEN KİTOSAN MİKTARI

Yapılan deneysel çalışmalarda, CS'ın maksimum absorbands değeri $\lambda_{max}= 570$ nm olarak belirlenmiştir. %0.1'lik asetik asit çözeltisi kullanılarak 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5 mg/mL'lik kitosan çözeltileri hazırlanmış ve kalibrasyon eğrileri, bu çözeltilerin maksimum dalga boyundaki absorbandsları ile elde edilmiştir. CS çözeltisine ait kalibrasyon eğrisi Şekil 4.5'te verilmiştir.

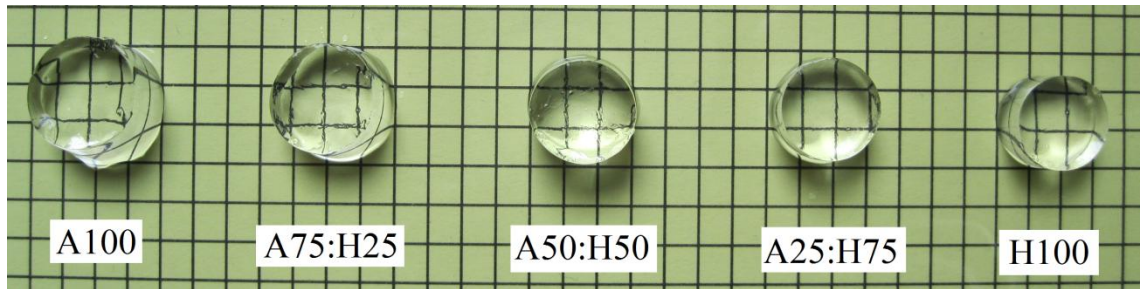


Şekil 4.5: CS çözeltilerine ait kalibrasyon eğrisi.

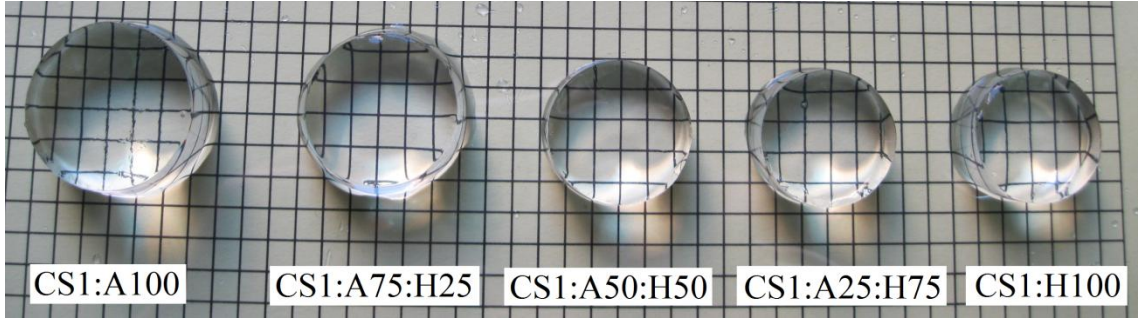
Bölüm 3.3.4'te anlatılan ninhidrin metodu ile yapılan CS tayininde ilaç yüklü çapraz bağlı kitosan jellerindeki (CS1:GA ve CS2:GA) CS'ın tamamen reaksiyona girdiği ve ortamda reaksiyona girmemiş CS'ın bulunmadığı görülmüştür.

4.5. İLAÇ YÜKLÜ JELLERİN GÖRÜNTÜLERİ

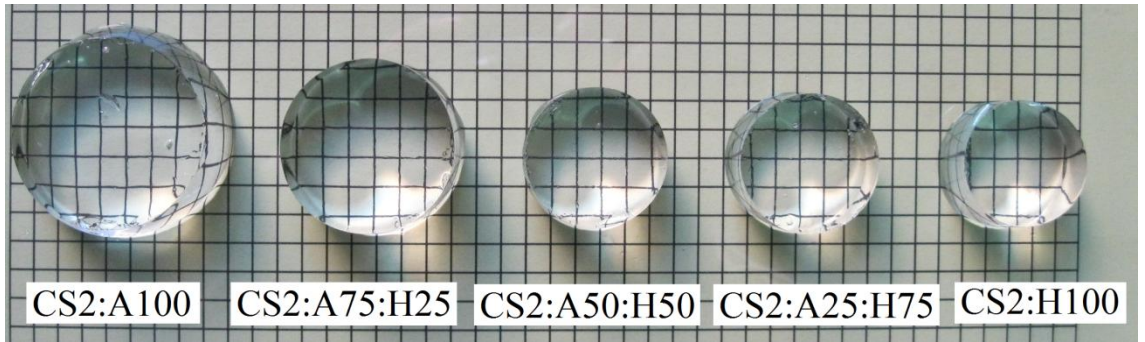
CS içermeyen (CS0) ve %1 ile 2 (w/v) oranında CS içeren (CS1 ve CS2) ilaç yüklü jellerin yıkandıktan (saflaştırıldıktan) sonra çekilmiş görüntüleri Şekil 4.6-4.8'de verilmiştir.



Şekil 4.6: 5-FU yüklenmiş CS içermeyen jellerin (CS0:F+) görüntüleri.



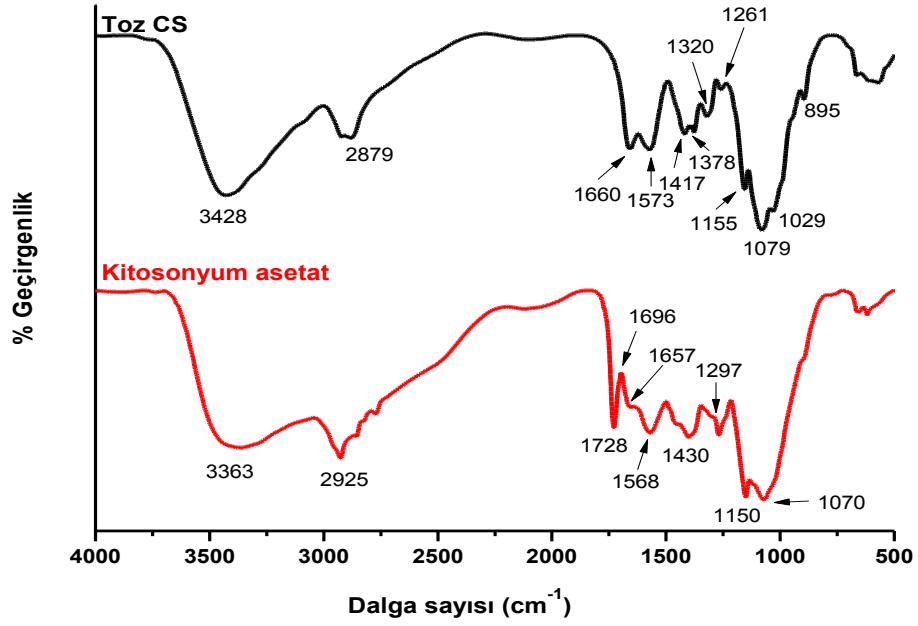
Şekil 4.7: 5-FU yüklenmiş CS1 jellerin (CS1:F+) görüntüleri.



Şekil 4.8: 5-FU yüklenmiş CS2 jellerin (CS2:F+) görüntüleri.

4.6. FOURIER TRANSFORM İNFRARED SPEKTROSKOPİSİ (FTIR) ANALİZLERİ

Bilindiği gibi CS, suda çözünmemekte, ancak sulu asetik asit çözeltisinde, yapısındaki serbest $-NH_2$ gruplarının $-NH_3^+ \text{ } ^-OOC-CH_3$ yapısına dönüşmesi ile kitosonyum asetat şeklinde çözünmektedir (Garrido ve diğ., 2007). CS'ın asetik asitte çözünmesi sırasında, asetik asidin N-asetil ($-NH-CO-CH_3$) gruplarına etki etmediği, sadece $-NH_2$ grupları ile reaksiyon verdiği belirtilmiştir (Kasaai, 2008-B; Wang ve diğ., 2007). Hazırlanan yarı-IPN jellerde CS, amino gruplarının protone halde olduğu yani kitosonyum asetat ($-NH_3^+ \text{ } ^-OOC-CH_3$) formundadır. CS ve kitosonyum asetat arasındaki farkı göstermek amacıyla orijinal toz CS ve toz CS'ın asetik asitteki çözeltisinin petri kabında, oda sıcaklığında, kurutulması ile elde edilen kitosonyum asetatın KBr tablet yöntemi ile alınmış FTIR spektrumları Şekil 4.9 ve karakteristik bant dalga sayıları Tablo 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.9: Toz CS ve kitosonyum asetata ait FTIR spektrumları.

Toz CS'in KBr tablet yöntemi ile alınmış FTIR spektrumunda 3428, 2879, 1660, 1573, 1417, 1378, 1320, 1261, 1155, 1079, 1029 ve 895 cm^{-1} 'de bant görülmektedir. Bunlardan 3428 cm^{-1} bandı, O-H ve N-H gerilme titreşimine atfedilmektedir (Zheng ve Wang., 2009; Kasaai, 2008-B; Abdelrazek ve diğ., 2010). 2879 cm^{-1} 'deki bant, C-H gerilme titreşimi bandıdır (Monvisade ve Siriphannon, 2009). 1660 ve 1573 cm^{-1} 'de ise, sırasıyla, amid I ($\nu_{\text{C=O}}$) ve amid II (N-H eğilme: N-asetil gruplarındaki) ile $-\text{NH}_2$ gruplarındaki N-H eğilme titreşimi bantları görülmektedir (Abdelrazek ve diğ., 2010, Zheng ve Wang, 2009; Harish ve diğ., 2002; Kasaai, 2008-B). Toz CS'da, serbest amin gruplarındaki ($-\text{NH}_2$) N-H eğilme titreşiminin 1596/1599 cm^{-1} 'de ortaya çıktığı belirtilmiştir (Rueda ve diğ., 1999; Mallika ve diğ., 2006). Bu pikin şiddetinin fazla oluşu ise deasetilasyon derecesinin yüksekliğine yani fazla miktarda serbest $-\text{NH}_2$ grubunun varlığına bağlanmıştır (Mallika ve diğ., 2006). 1320 cm^{-1} 'deki bant amid III (C-N) bandıdır (Zheng ve Wang, 2009; Kasaai, 2008-B). 1079 ve 1092 cm^{-1} 'deki bantlar, sakkarit yapıdaki C-O bağlarından kaynaklanmaktadır ve sırasıyla CS'in 6.C'una (C-6, primer OH) ve 3.C'una (C-3, sekonder OH) bağlı hidroksil gruplarındaki C-O gerilme titreşimine atfedilmektedirler (Zheng ve Wang, 2009; Kasaai, 2008-B). 1155, 1079 ve 1092 cm^{-1} 'deki bantlar, sakkarit yapı için karakteristik bantlardır (Mallika ve diğ., 2006). 1079 cm^{-1} 'deki bant, simetrik C-O-C gerilmesine; 1155 cm^{-1} 'deki bant ise asimetrik C-O-C gerilmesine atfedilmektedir (Zheng ve Wang, 2009;

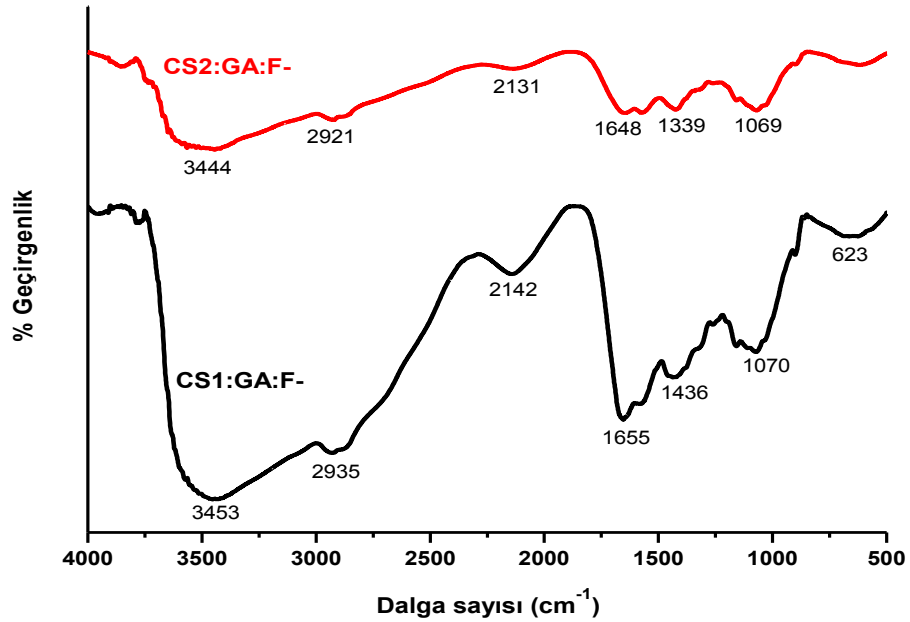
Kasaai, 2008-B; Monvisade ve Siriphannon, 2009). 1417 cm^{-1} 'deki bant, CH_2 eğilme titreşimi bandıdır (Harish ve diğ., 2002). 1378 cm^{-1} 'deki bant ise, C-H eğilme titreşimi ve C- CH_3 deformasyonuna atfedilmektedir (Harish ve diğ., 2002).

Toz CS'in spektrumunda 3428 cm^{-1} 'deki girişim yapmış O-H ve N-H bantlarının kitosonyum asetatın spektrumunda 3363 cm^{-1} 'e kayması ve nispeten daha geniş bir şekilde ortaya çıkması kitosonyum asetatta hidrojen bağlarının varlığını göstermektedir (Zheng ve Wang, 2009). Ayrıca 3500 cm^{-1} civarında keskin bir bandın olmaması, serbest -OH gruplarının bulunmadığının yani CS'daki hidroksil gruplarının hidrojen bağlı olduğunun göstergesidir (Harish ve diğ., 2002). İlâveten kitosonyum asetatın FTIR spektrumunda C-H gerilme titreşimi bandı daha yüksek dalga sayısına kaymış ve şiddeti O-H ve N-H bantlarınınkinden daha fazla olarak 2925 cm^{-1} 'de görülmektedir. Bu bulgu, $-\text{NH}_3^+ \text{ } ^-\text{OOC}-\text{CH}_3$ grubu içerdiğini göstermektedir. Toz CS'da 1573 cm^{-1} 'de görülen N-H eğilme bandının kitosonyum asetatta 1568 cm^{-1} 'e kayması ve şiddetinin artması kitosonyum asetatta protone amin grubunun ($-\text{NH}_3^+$) varlığına atfedilebilir (Monvisade ve Siriphannon, 2009). Toz CS'da 1660 cm^{-1} 'deki N-asetil gruplarındaki karbonil (amid I : $\nu_{\text{C=O}}$) grubundan kaynaklanan amid I bandının şiddeti kitosonyum asetatta azalmış ve 1657 cm^{-1} 'de ortaya çıkmıştır. İlâveten kitosonyum asetatın spektrumunda 1728 cm^{-1} 'de kitosonyum asetat yapısındaki ester karbonilinden kaynaklanan yeni bir bant ortaya çıkmıştır. Toz CS'da 1155 cm^{-1} 'deki bant, kitosonyum asetatta 1150 cm^{-1} 'e kaymış ve şiddeti 1070 cm^{-1} bandı ile eşit şiddete artmıştır. Toz CS'in spektrumunda 1029 cm^{-1} 'de görülen bant 1079 cm^{-1} bandı ile birleşerek belirginliğini kaybetmiş ve 1079 cm^{-1} bandı 1070 cm^{-1} 'e kaymıştır. Yine toz CS'da 895 cm^{-1} görülen ve sakkarit yapıya atfedilen bandın belirginliği kitosonyum asetatın spektrumunda kaybolmuştur.

Toz CS ve kitosonyum asetatın FTIR spektrumları arasındaki bu farklar, CS'in sulu asetik asitte çözülmesi ile kitosonyum asetat yapısının elde edildiğini göstermektedir.

İlaç yüklenmemiş çapraz bağlı CS'lara ait spektrumlar Şekil 4.10'da verilmiştir. CS:GA:F- jellerinin FTIR spektrumlarında, çapraz bağlanma nedeniyle kitosonyum asetatın spektrumuna göre başlıca iki değişiklik söz konusudur. Bu değişikliklerden ilki, 1654 cm^{-1} civarında gözlenen imin bağındaki C=N gerilme titreşimi bandıdır (Ekici ve Saraydin, 2004; Abdelaal ve diğ., 2007). Bu bant, GA'in aldehit ve CS'in amin

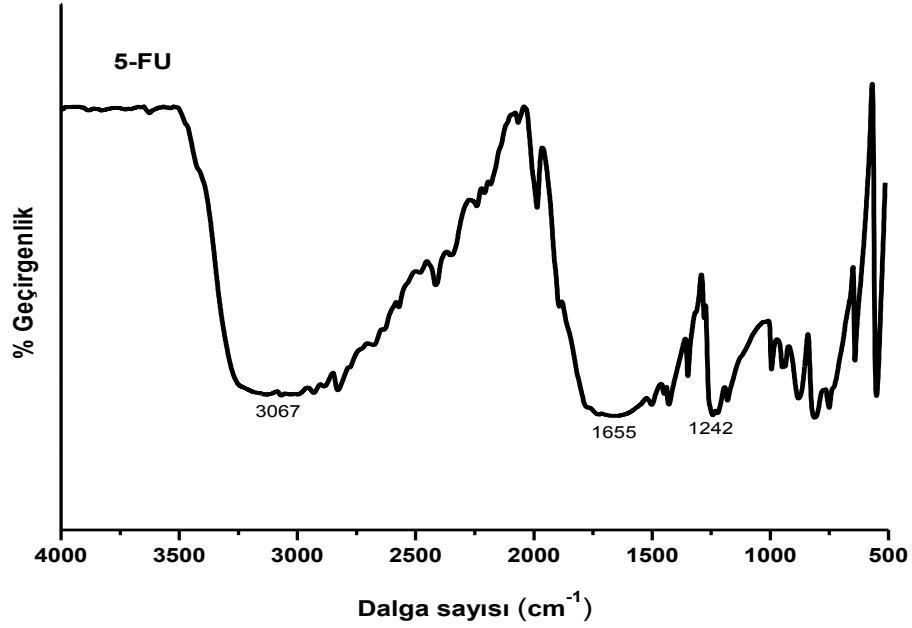
gruplarının reaksiyonu sonucu oluşan Schiff bazının varlığının göstergesidir. İkinci değişiklik ise, 1568 cm^{-1} 'deki primer aminlerdeki N-H eğilme titreşimine atfedilen bantın şiddetinin azalması ve daha yüksek dalga sayısına kaymasıdır. Bekleneceği gibi CS'daki $-\text{NH}_2$ gruplarının GA'in aldehit grupları ile reaksiyonu sonucu $-\text{NH}_2$ grupları azalmaktadır. Bu nedenle N-H bandının şiddeti azalacaktır. CS'daki sekonder alkol C-O gerilme titreşimine atfedilen bant 1156 cm^{-1} 'de görülürken, primer alkol C-O gerilme titreşimi bantları 1071 ve 1031 cm^{-1} 'de görülmektedir. GA miktarının artması ile 1154 ve 1071 cm^{-1} 'deki bantların şiddetinde artış görülürken, 1031 cm^{-1} 'deki bantın şiddeti ise azalmıştır. $-\text{NH}_2$ sallanma (wagging) titreşimi bandı ise 623 cm^{-1} 'de gözlenmektedir (Kamari ve diğ., 2011).



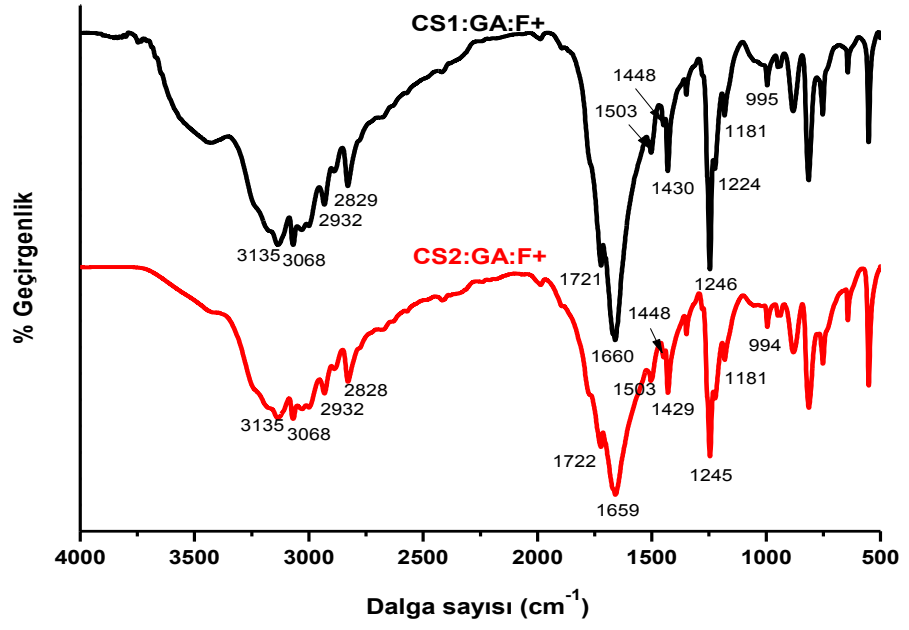
Şekil 4.10: CS:GA:F- jellerine ait FTIR spektrumları.

Model ilaç 5-FU'ya ait FTIR spektrumu Şekil 4.11 ve ilaç yüklenmiş çapraz bağlı CS'a (CS:GA:F+) ait FTIR spektrumları ise Şekil 4.12'de verilmiştir. Model ilaç 5-FU'ya ait spektrumda 3067 , 2925 , 1720 , 1655 , 1242 ve 1181 cm^{-1} 'de bantlar görülmektedir. Bunlardan 3067 cm^{-1} 'deki bandı N-H gerilme titreşimine atfedilmektedir (Saifulla, 2013). 2925 cm^{-1} 'deki bant C-H grubu gerilme titreşimine (Olukman ve diğ., 2012), 1655 cm^{-1} 'deki bant ise karbonil grubu (C=O) gerilme titreşimine ait bantlardır (Saifulla, 2013; Li ve diğ., 2010; Olukman ve diğ., 2012). Spektrumda görülen 1242 cm^{-1} 'deki bant C-F gerilme titreşimine atfedilmektedir (Olukman ve diğ., 2012). C-O grubuna ait bant ise 1181 cm^{-1} 'de ortaya çıkmıştır (Saifulla, 2013). Şekil 4.12'de

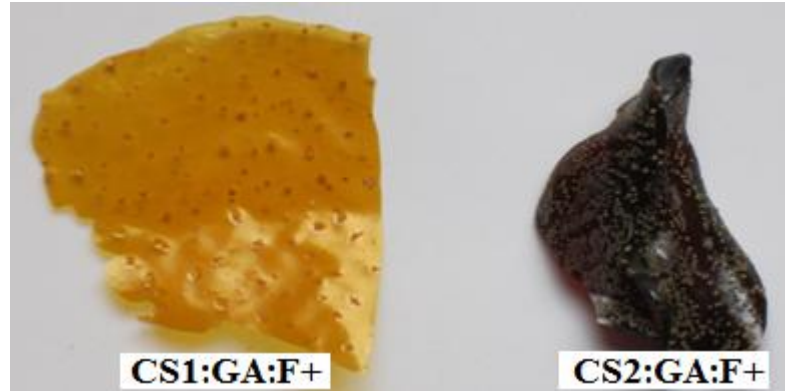
görülen çapraz bağlı ilaç yüklü CS'a (CS:GA:F+) ait FTIR spektrumunda hem çapraz bağlı CS hem de 5-FU'ya ait bandlar görülmektedir. Kitosonyum asetatın spektrumunda 3363 cm^{-1} 'deki girişim yapmış O-H ve N-H bantlarından, N-H gerilme titreşimi bandı CS:GA:F+ jellerinde 3000-3200 cm^{-1} 'de geniş bir band halinde görülmektedir; spektrumun daha yüksek dalga sayısında 3423 cm^{-1} 'de maksimum veren band ise N-H bandı ile girişim yapmış OH bandıdır. CS:GA:F+'nın spektrumunda 1242 cm^{-1} 'deki C-F grubuna ait gerilme titreşimini gösteren şiddetli ve keskin bandın yine yaklaşık aynı dalga boyunda ilaç yüklü jellerde görülmesi jel yapıda ilacın varlığını göstermektedir. Nitekim Şekil 4.13'de görüldüğü gibi CS:GA:F+ jellerinde kuruma sonucu 5-FU kristallerinin varlığı tespit edilmiştir. Bu yüzden CS:GA:F+'ya ait spektrumlarda ilacın varlığından kaynaklanan pikler gözlenmiştir. Toz CS, kitosonyum asetat ve 5-FU ile ilaç yüklü olan ve olmayan CS:GA jellerinin karakteristik FTIR bantlarına ait bazı dalga sayıları ve ilgili gruplar Tablo 4.3'te toplu olarak verilmiştir.



Şekil 4.11: 5-FU'ya ait FTIR spektrumu.



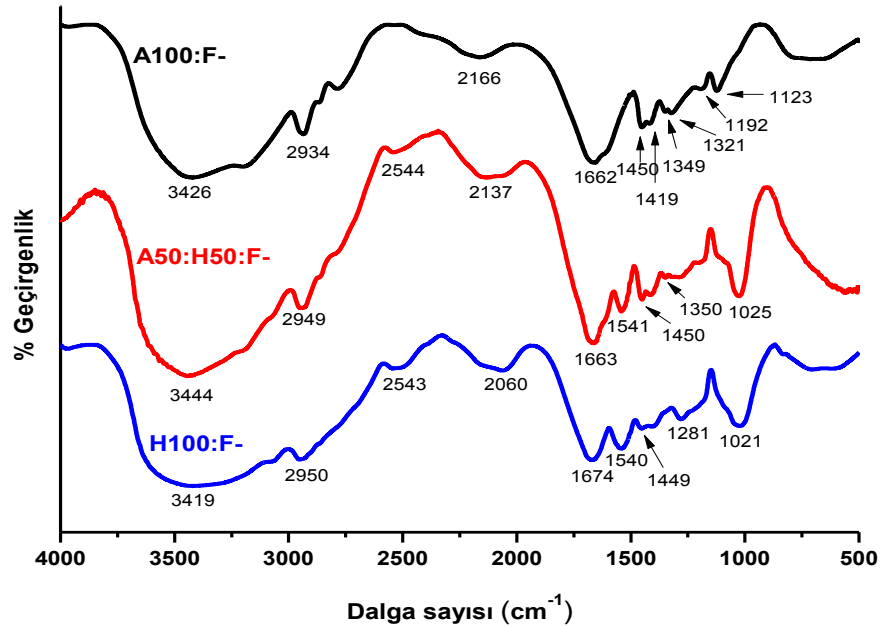
Şekil 4.12: CS:GA:F+ jellerine ait FTIR spektrumları.



Şekil 4.13: CS:GA:F+ jellerine ait görüntüler.

Tablo 4.3: Toz CS, kitosonyum asetat ve 5-FU ile ilaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS:GA jellerinin karakteristik FTIR bantlarına ait dalga sayıları ve ilgili gruplar.

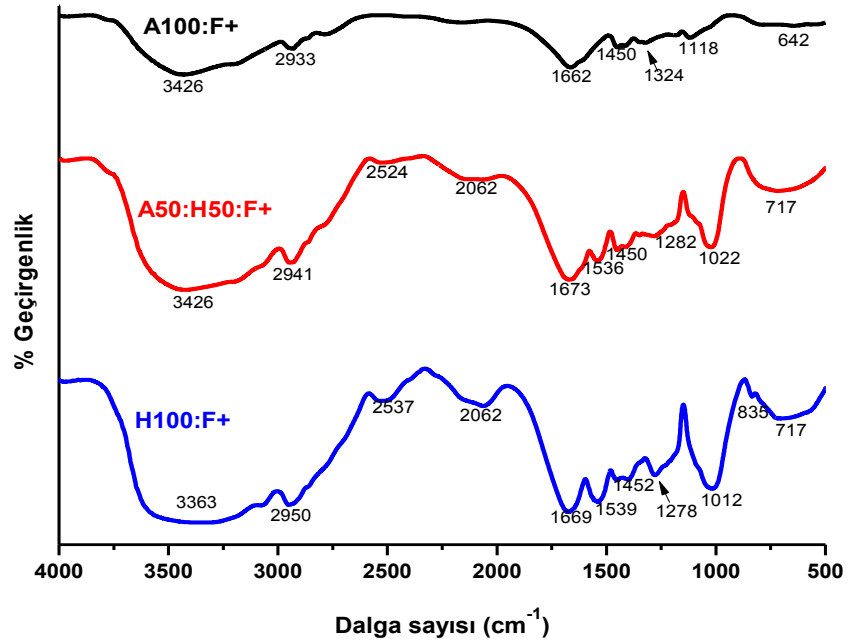
Polimer kodu	ν_{O-H}	ν_{C-H}	Amid I	Amid II	Amid III	ν_{C-F}	C-O	Asm. sakk. iskelet titreşimi	Sim. sakk. iskelet titreşimi	$-NH_2$ sallanma titreşimi
	ν_{N-H}		$\nu_{C=O}$	δ_{N-H}	ν_{C-N}			C-O-C	C-O-C	
Toz CS	3428	2879	1660	1573	1320	-	-	1155	1079	663
									1029	
Kitosonyum asetat	3363	2925	1728	1568	1297	-	-	1150	1070	657
			1657							
CS1:GA:F-	3453	2935	1655	1577	1381	-	-	1158	1070	623
CS2:GA:F-	3444	2921	1648	1576	1339	-	-	1156	1069	624
5-FU	3067	2925	1720	-	-	1242	1181	-	-	-
			1655							
CS1:GA:F+	3423	2932	1660	1503	1349	1246	1181	-	1070	642
CS2:GA:F+	3423	2932	1659	1504	1348	1245	1181	-	1070	642



Şekil 4.14: CS0:F- jellerinin FTIR spektrumları.

CS içermeyen ve ilaç yüklenmemiş jellerin (CS0:F-) FTIR spektrumları Şekil 4.14'te verilmektedir. A100:F- ürünüde görülen 3426 cm^{-1} bandı, girişim yapmış O-H ve N-H gerilme titreşimleri bandına atfedilmektedir (Al-Kahtani Ahmed ve diğ., 2009). 2870-

3000 cm^{-1} 'deki bant, $-\text{CH}_3$ ve $-\text{CH}_2-$ gruplarının gerilme titreşimine atfedilmektedir (Bajpai ve Giri, 2002; Kacmaz ve Gurdag, 2006; Chen ve diğ., 2009). 2934 cm^{-1} 'deki bant alifatik C-H gerilme titreşimine ve 1419 cm^{-1} 'deki bant alifatik C-H eğilme titreşimine atfedilmektedir (Al-Kahtani Ahmed ve diğ., 2009). 1662 cm^{-1} 'deki bant amid I bandı (C=O gerilimi), 1615 cm^{-1} 'deki bant amid II bandı (N-H eğilmesi) ve 1321 cm^{-1} 'deki ise amid III bandına (C-N gerilmesine) atfedilmektedir (Rao ve diğ., 2008; Kasgoz ve diğ., 2003). 1450 ve 1349 cm^{-1} civarındaki bantlar ise simetrik C-H eğilmesine atfedilmektedir (Chen ve diğ., 2009; Kacmaz ve Gurdag, 2006). 1123 ve 1192 cm^{-1} 'deki bantlar ise sırasıyla $-\text{NH}$ grubuna ait deformasyon titreşimi ile amid grubunun C-N ve N-H bağı gerilmesine aittir (Kasgoz ve diğ., 2003). A50:H50:F- ve H100:F- ürünüde de yine aynı bantlar biraz kayma ile görülmektedir. Birbiriyle girişim yapmış O-H ve N-H gerilme titreşimlerine atfedilen ve maksimum 3426 cm^{-1} 'de görülen band HMA içeriğinin (OH grubunun) artmasıyla daha da yaygın bir pik halini almıştır (Chen ve diğ., 2009). HMA'nın yapısındaki hidroksil grubuna ait band (OH grubuna ait C-O gerilme titreşimi) A50:H50:F- ve H100:F- ürünlerinde sırasıyla, 1025 ve 1021 cm^{-1} 'de görülmektedir (Erdik, 1993; Kasgoz, 2006; Saeed ve diğ., 2010). Ayrıca, 1281 cm^{-1} 'deki bant C-N gerilme titreşimine atfedilmektedir (Erdik, 1993). C-N gerilme titreşimine atfedilen bu band ($\nu_{\text{C-N}}$, amid III), A100:F- spektrumunda 1321 cm^{-1} 'de görülmüştür. A100:F- ve A50:H50:F- ürünlerinde 1350 cm^{-1} civarında mevcut olan pik H100:F- ürünüde bir omuz şeklindedir. A100:F- ürünü spektrumunda bir omuz şeklinde olup, A50:H50:F- ve H100:F- spektrumlarında $\sim 1540 \text{ cm}^{-1}$ 'de görülen keskin bant ise HMA'nın yapısındaki N-H bağı eğilme titreşimine (Amid II) atfedilmekte olup kopolimerde HMA varlığını göstermektedir (Chen ve diğ., 2009).

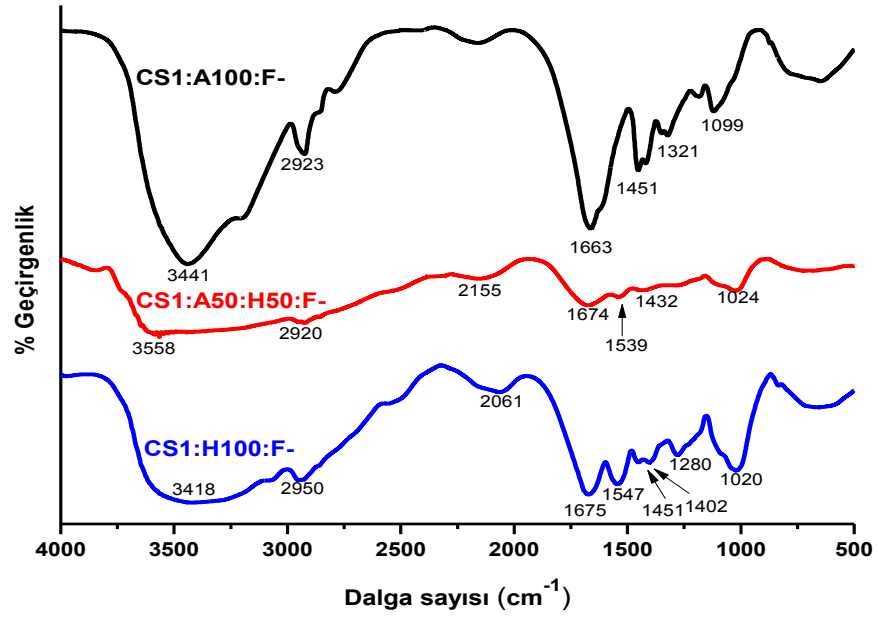


Şekil 4.15: CS0:F+ jellerinin FTIR spektrumları.

CS içermeyen ilaç yüklü jellerin (CS0:F+) FTIR spektrumları Şekil 4.15'te verilmektedir. Bu ürünlerin spektrumları ile ilaç içermeyen eşdeğer ürünlerin spektrumları incelendiğinde, karakteristik bantların dalga sayılarında çok ufak kaymalar dışında ilaç yüklü CS0 jellerinde ilaca ait C-F gerilme titreşimleri çok düşük şiddette tespit edilmiştir. İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS0 jellerinin karakteristik FTIR bantlarına ait bazı dalga sayıları ve ilgili gruplar Tablo 4.4'te toplu olarak verilmiştir.

Tablo 4.4: İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS0 jellerinin karakteristik FTIR bantlarına ait dalga sayıları ve ilgili gruplar.

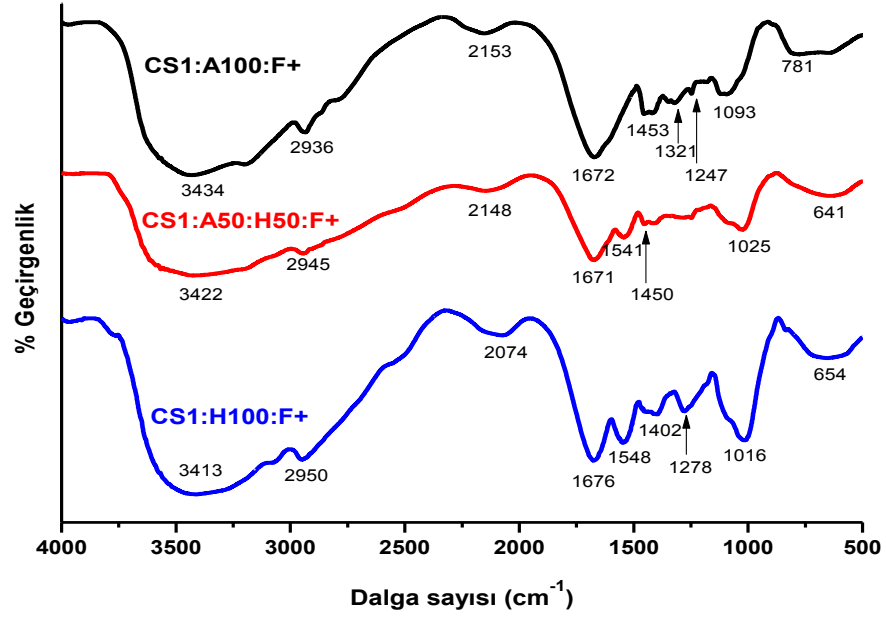
Polimer kodu	ν_{O-H}	ν_{C-H}	Amid I	Amid II	Amid III	Sim. C-H eğilmesi	ν_{C-F}	ν_{C-O}
	ν_{N-H}	$\nu_{C=O}$	δ_{N-H}	ν_{C-N}				
A100:F-	3426	2934	1662	1615	1321	1450 1349	-	-
A50:H50:F-	3444	2949	1663	1541	1321	1450 1350	-	1025
H100:F-	3419	2950	1674	1540	1281	1449	-	1021
A100:F+	3426	2933	1662	1615	1324	1450 1350	1250	-
A50:H50:F+	3426	2941	1673	1536	1324	1450 1351	1250	1022
H100:F+	3363	2950	1669	1539	1278	1452	1236	1012



Şekil 4.16: CS1:F- jellerinin FTIR spektrumları.

%1 (w/v) CS içeren, ilaç yüklenmemiş ve yüklenmiş CS1 yarı-IPN jellerin FTIR spektrumları, sırasıyla Şekil 4.16 ve Şekil 4.17’de; %2 (w/v) CS içeren, ilaç yüklenmemiş ve yüklenmiş CS2 yarı-IPN jellerin FTIR spektrumları ise sırasıyla Şekil 4.18 ve Şekil 4.19’da verilmiştir. CS ile IPN yapıyı oluşturan monomerler (AAm ve HMA) benzer gruplar içerdiğinden bu ürünlerin spektrumları CS içermeyen eşdeğer ürünlerin spektrumları ile benzerlik göstermekle beraber bazı değişiklikler söz konusudur. CS1:A100:F-, CS1:A100:F+, CS2:A100:F- ve CS2:A100:F+ jellerinin spektrumunda CS’nın varlığından dolayı C-O gerilme titreşiminden kaynaklı $\sim 1090\text{ cm}^{-1}$ ’deki band A100:F- ve A100:F+ jellerinde yoktur. Ayrıca HMA içeren tüm CS1 ve CS2 jellerinde (CS1:A50:H50:F-, CS1:A50:H50:F+, CS1:H100:F-, CS1:H100:F+, CS2:A50:H50:F-, CS2:A50:H50:F+, CS2:H100:F- ve CS2:H100:F+) HMA’dan kaynaklanan OH grubuna ait C-O gerilme titreşimi ile CS’dan kaynaklanan OH grubuna ait C-O gerilme titreşimi $\sim 1024\text{ cm}^{-1}$ merkez olmak üzere geniş bir band şeklinde ortaya çıkmaktadır. CS içeren jellerde CS’daki C=O ile yalnızca AAm monomeri içeren jellerdeki C=O gerilme titreşimi (amid I) ve N-H eğilme titreşimi (amid II) bandları girişim yaparak $\sim 1660\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$ ’de görülmüştür. CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin spektrumunda çok düşük şiddette $\sim 1247\text{ cm}^{-1}$ ’de C-F grubuna ait band gözlenmiştir. İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS1 ve CS2 jellerinin karakteristik FTIR bantlarına ait

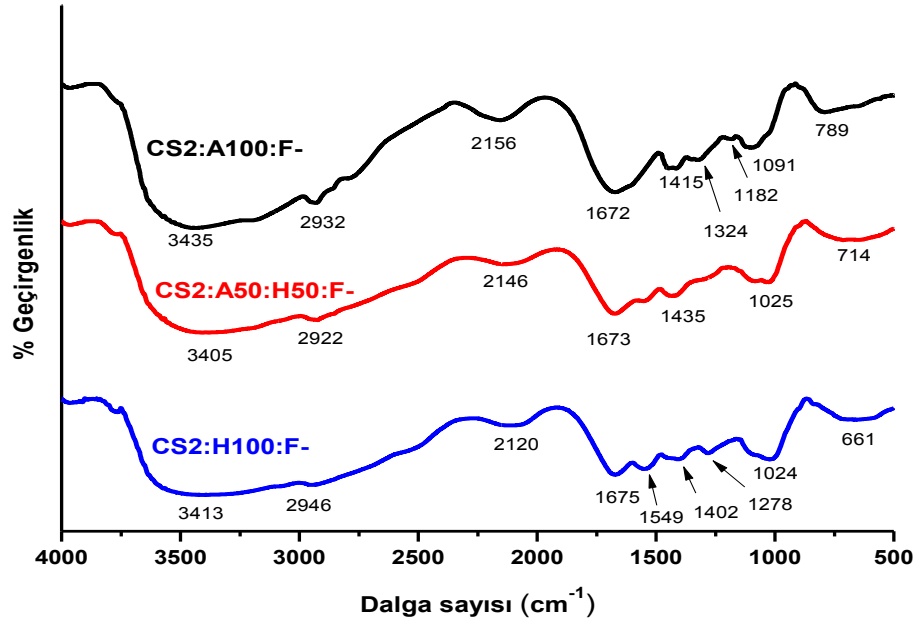
dalga sayıları ve ilgili gruplar, sırasıyla, Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da toplu olarak verilmiştir.



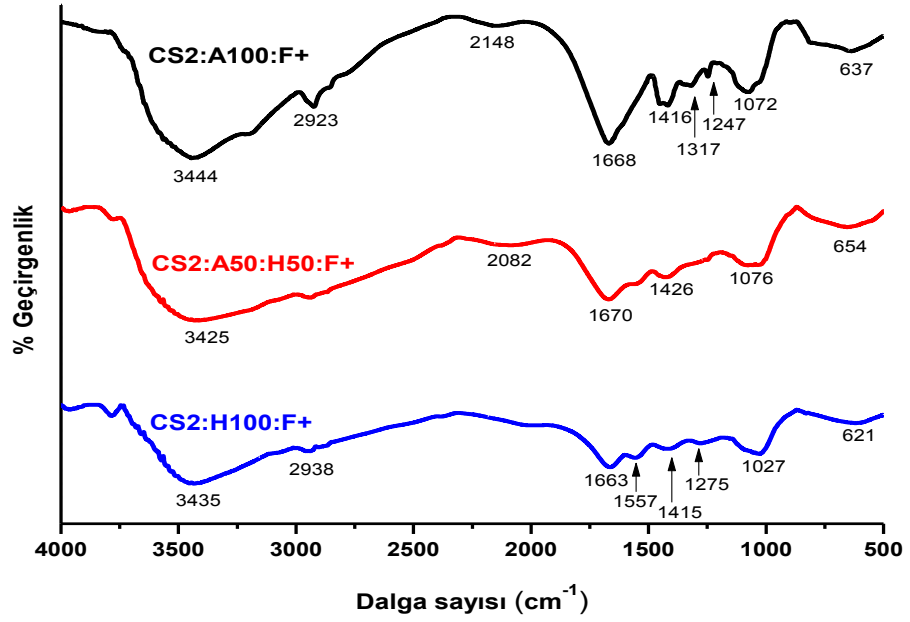
Şekil 4.17: CS1:F+ jellerinin FTIR spektrumları.

Tablo 4.5: İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS1 jellerinin karakteristik FTIR bantlarına ait dalga sayıları ve ilgili gruplar.

Polimer kodu	ν_{O-H}	ν_{C-H}	Amid I	Amid II	Amid III	Sim. C-H eğilmesi	ν_{C-F}	ν_{C-O}
	ν_{N-H}		$\nu_{C=O}$	δ_{N-H}	ν_{C-N}			
CS1:A100:F-	3441	2923	1663	-	1321	1451	-	1099
CS1:A50:H50:F-	3558	2920	1674	1539	1274	1432	-	1024
CS1:H100:F-	3413	2950	1675	1547	1281	1451	-	1020
CS1:A100:F+	3434	2936	1672	-	1321	1453	1247	1093
CS1:A50:H50:F+	3422	2945	1671	1541	1279	1450	1248	1025
CS1:H100:F+	3418	2950	1676	1548	1278	1450	1248	1016



Şekil 4.18: CS2:F- jellerinin FTIR spektrumları.



Şekil 4.19: CS2:F+ jellerinin FTIR spektrumları.

Tablo 4.6: İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS2 jellerinin karakteristik FTIR bantlarına ait dalga sayıları ve ilgili gruplar.

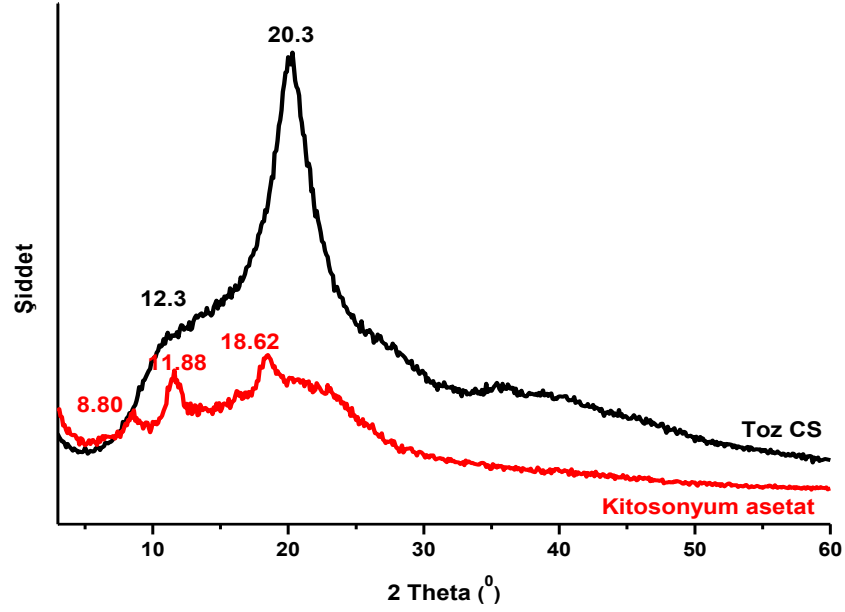
Polimer kodu	ν_{O-H}	ν_{C-H}	Amid I	Amid II	Amid III	Sim. C-H	ν_{C-F}	ν_{C-O}
	ν_{N-H}		$\nu_{C=O}$	δ_{N-H}	ν_{C-N}	eğilmesi		
CS2:A100:F-	3435	2932	1672	-	1324	1415	-	1091
CS2:A50:H50:F-	3405	2922	1673	1550	1280	1435	-	1025
CS2:H100:F-	3413	2946	1675	1549	1278	1402	-	1024
CS2:A100:F+	3444	2923	1668	-	1317	1416	1247	1072
CS2:A50:H50:F+	3425	2921	1670	1550	1254	1426	1249	1076
CS2:H100:F+	3435	2938	1663	1557	1275	1415	1246	1027

4.7. HAMMADDE VE ÜRÜNLERİN X-IŞINI KIRINIM (XRD) ANALİZİ

CS, ortorombik birim hücre ($a=0.824$ nm, $b=1.039$ nm ve $c=1.648$ nm) yapısındadır (Yuan ve diğ., 2008). X ışını kırınım eğrisinde yaklaşık $2\theta=10^\circ$ ve 20° 'de kristal formu I ve kristal formu II'ye atfedilen iki adet karakteristik pik mevcuttur. CS'ın $2\theta=10^\circ$ 'deki kırınım piki (010) ve (100) düzlemlerine ve $2\theta=20^\circ$ 'deki piki ise (020) ve (200) düzlemlerine atfedilmiştir (Yuan ve diğ., 2008). Pinheiro ve diğ. (2007) CS'ın X-ışını kırınım deseninde, 11.5° ve 18.2° 'de iki adet pik gözlemişler ve bu piklerin sırasıyla kristal formu (I) ve kristal formu (II) olmak üzere iki farklı tipte kristalin yapıdan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Kristal (I) formunun $a=7.76$, $b=10.91$, $c=10.30$ (Å), $\beta=90^\circ$ birim hücrelerine, kristal (II) formunun ise $a=4.4$, $b=10.0$, $c=10.30$ (Å), $\beta=90^\circ$ birim hücrelerine sahip olduğunu ve kristal (I)'in birim hücre boyutunun kristal (II) birim hücre boyutundan daha büyük olduğunu ifade etmişlerdir. Vaghani ve diğ. (2012) $2\theta=17-23^\circ$ civarındaki geniş ve şiddeti yüksek kırınım pikini CS'ın yarı kristalin yapısına atfetmişlerdir.

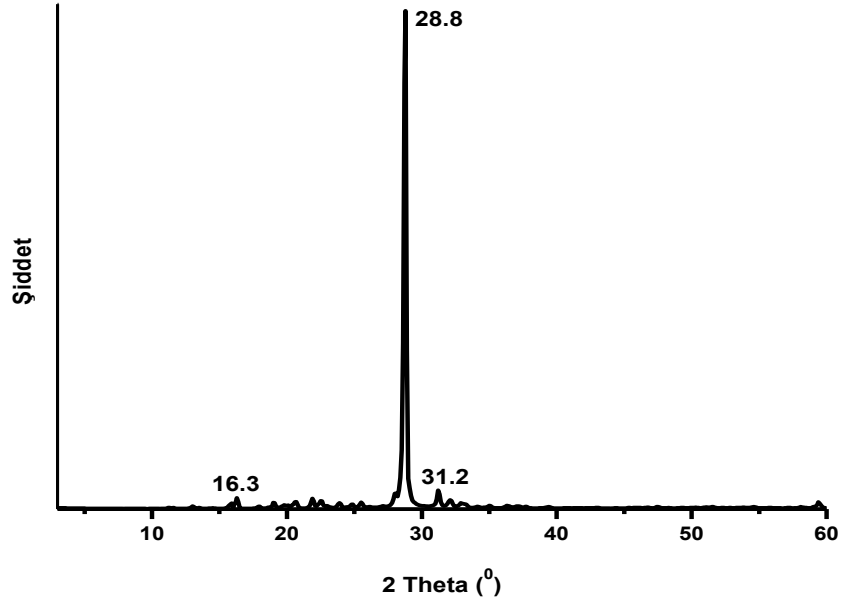
Kitosonyum asetat X-ışını kırınım deseninde de $2\theta=8.7^\circ$ ve 11.8° 'de düşük şiddetli iki pik ile $2\theta=15-25^\circ$ arasında 18.6° 'de maksimum gösteren geniş ve daha şiddetli bir pik görülmektedir. Toz CS'ın XRD eğrisinde $2\theta=20.3^\circ$ 'deki pik, kitosonyum asetatın kırınım deseninde şiddeti azalarak 18.6° 'de ortaya çıkmıştır (Şekil 4.20). İlâveten toz CS'da omuz olarak görünen yaklaşık 10° 'deki pik ise kitosonyum asetatın kırınım deseninde omuz olarak değil, ancak sola kaymış olarak yaklaşık 11.9 ve 8.8° 'lerde iki belirgin pik olarak görülmektedir. Kitosonyum asetatın piklerin daha belirgin ve daha

düşük 2θ değerine kaymış olmaları nedeniyle, toz CS'a göre daha düzenli bir yapı sergilediği söylenebilir. Şekil 4.20'de verilen kırınım desenlerindeki pik şiddetlerine dayanarak kitosonyum asetatın kristal formu II yapısının azalıp, kristal formu I yapısının daha fazla oluştuğu da söylenebilir. Li ve diğ. (2005), kitosonyum asetatın X-ışını kırınım deseninde $2\theta=8.5^\circ$ ve 11.7° 'de iki adet küçük pik ve $2\theta=15-35^\circ$ arasında ise yaygın bir pik verdiğini tespit etmişlerdir.



Şekil 4.20: Toz CS ve kitosonyum asetatın X-ışını kırınım deseni.

Şekil 4.21 ve Tablo 4.7'de görüleceği gibi tezde kullanılan 5-FU, $2\theta= 16.3, 28.8$ ve 31.2° 'de kristal yapı pikleri vermektedir ve bu değerler literatür bulguları ile uyumludur (Sairam ve diğ., 2006; Babu ve diğ., 2006; Rao ve diğ., 2008; Rao ve diğ., 2009; Sekhar ve diğ., 2011).



Şekil 4.21: 5-FU'nun X-ışını kırınım deseni.

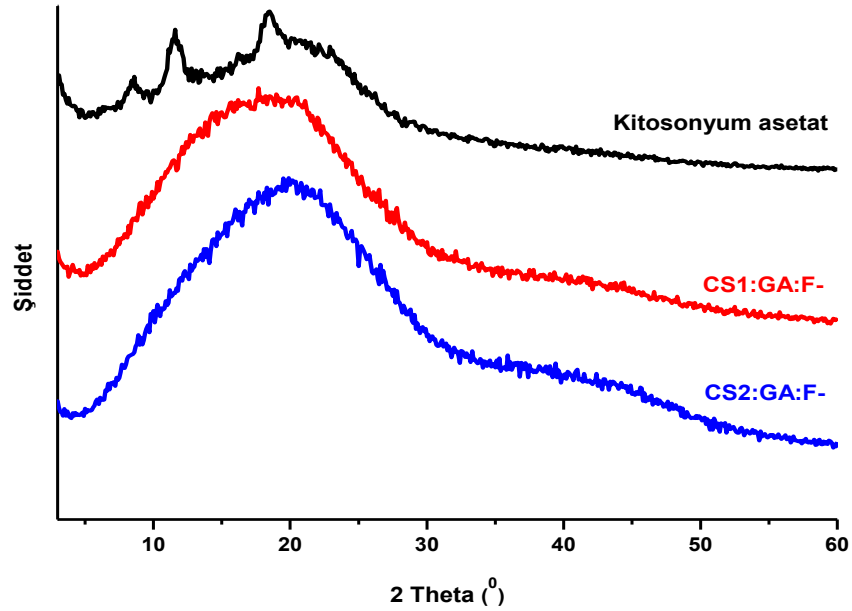
Tablo 4.7: 5-FU'nun X-ışını kırınım deseni pik değerleri.

İlaç	2θ (°)				Kaynak	
5-FU	16	19	21	29	Sairam ve diğ., 2006	
5-FU	16	19	21	29	Babu ve diğ., 2006	
5-FU				29	32	Rao ve diğ., 2008
5-FU				29	32	Rao ve diğ., 2009
5-FU	17			29	32	Sekhar ve diğ., 2011
5-FU	16			28.8	31.2	Tez çalışması

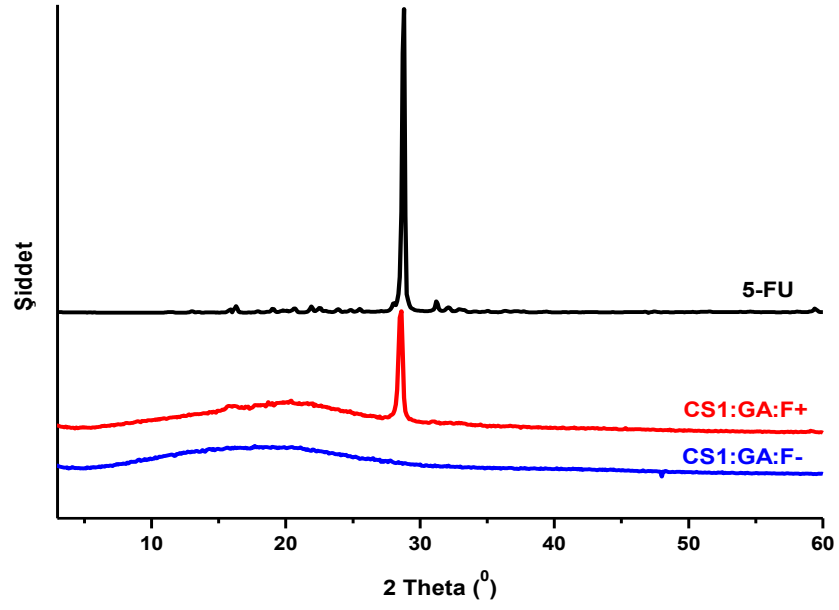
Beppu ve diğ. (2007), CS zincirlerinin GA ile çapraz bağlanmasının kristaliniteyi azalttığını belirlemişlerdir. Bu durumu, homojen koşullarda gerçekleşen çapraz bağlanma sonucunda oluşan düzensiz yapıya atfetmişlerdir. Monteiro ve Airol di (1999) de, GA miktarındaki artış ile çapraz bağlı jellerin kristalinitesinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

İlaç yüklenmemiş ve yüklenmiş, CS:GA jellerinin X-ışını kırınım desenleri ve karakteristik 2θ değerleri, sırasıyla, Şekil 4.22-Şekil 4.25 ve Tablo 4.8'de verilmiştir. Kitosonyum asetatın X-ışını kırınım deseninde 8.8° ve 11.9°'de görülen piklerinin şiddeti, CS:GA:F- jellerinin kırınım deseninde azalmış ve hatta yok olmuştur.

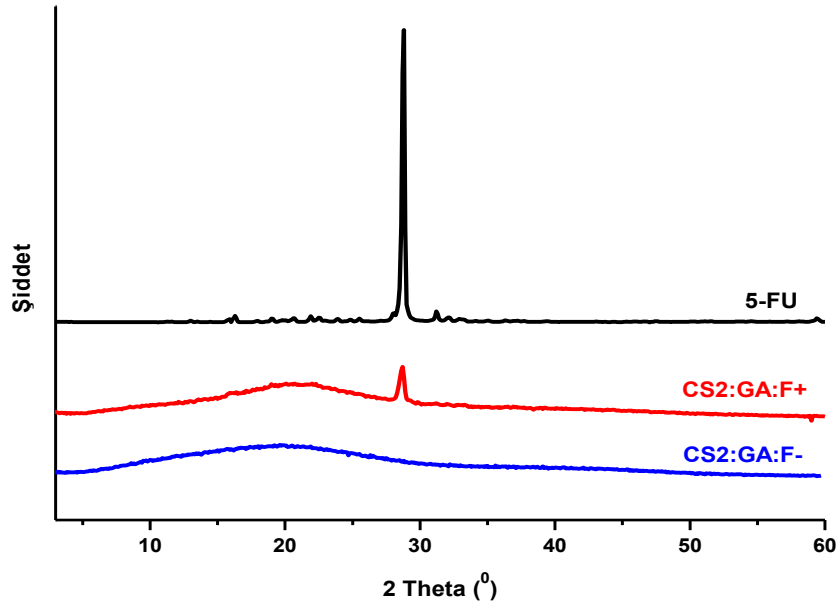
Kitosonyum asetatta 18.7° 'de görülen X-ışını kırınım piki, CS:GA:F- jellerinin tümünde yaklaşık 20° 'ye kaymıştır. 20° 'deki bu pik, CS:GA:F- jellerinde kristal formu II yapısına atfedilebilir (Şekil 4.22). İlaç yüklenmiş CS:GA jellerinin (CS1:GA:F+ ve CS2:GA:F+) X-ışını kırınım desenleri incelendiğinde ilaç yüklenmemiş eşdeğer jellerinkiler ile benzer piklerin görüldüğü, ancak yaklaşık 29° civarında ise 5-FU'dan kaynaklanan düşük şiddette bir pikin ortaya çıktığı görülmüştür. Bu pikin CS1:GA:F+ ve CS2:GA:F+ jellerinin kuruması esnasında ilaç kristalizasyonunun gerçekleşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Şekil 4.23-4.25). CS1:GA:F+ ve CS2:GA:F+ jellerinin, sırasıyla, %6 ve %1.6 oranında 5-FU miktarına sahip olması nedeniyle 5-FU miktarının artmasıyla bu pikin şiddetinin arttığı da görülmüştür (Şekil 4.23-Şekil 4.25).



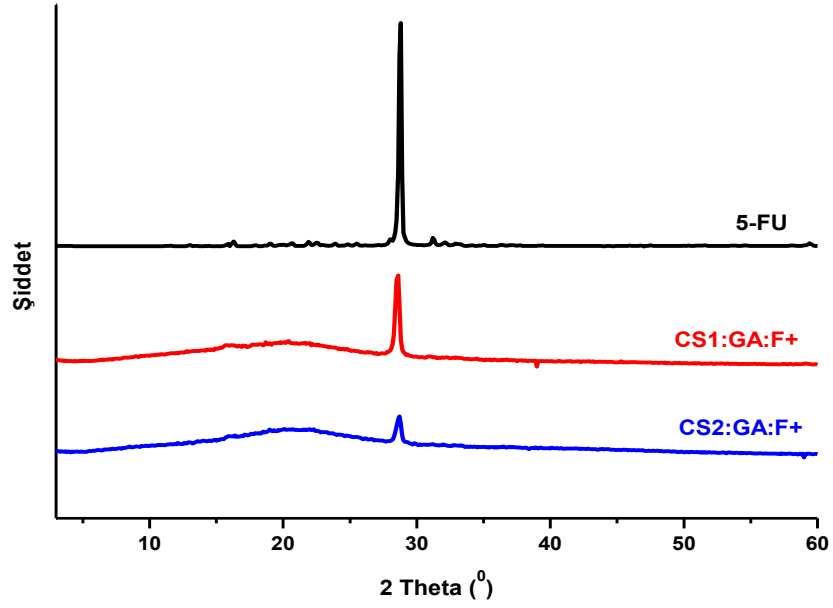
Şekil 4.22: Kitosonyum asetat ve CS:GA:F- jellerine ait X-ışını kırınım deseni.



Şekil 4.23: 5-FU ve CS1:GA jellerine ait X-ışını kırınım deseni.



Şekil 4.24: 5-FU ve CS2:GA jellerine ait X-ışını kırınım deseni.

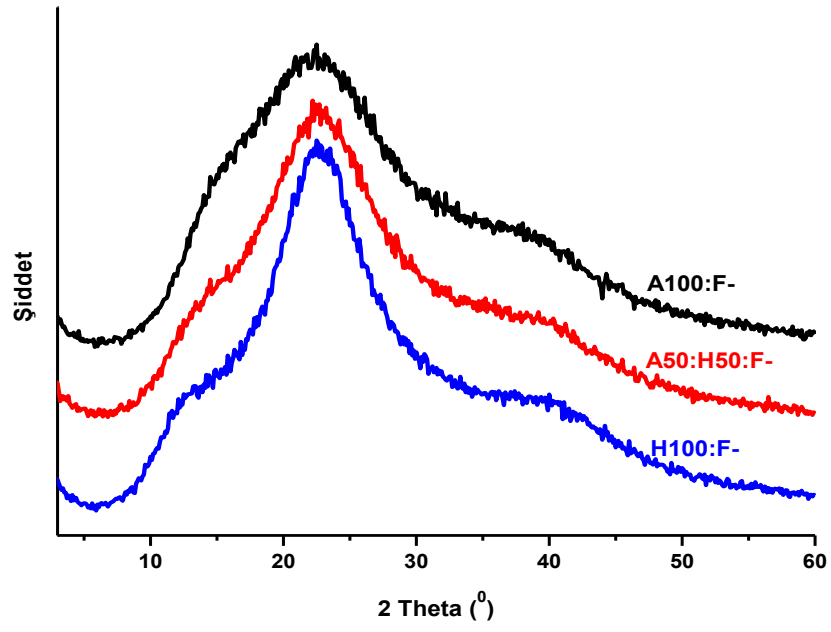


Şekil 4.25: 5-FU ve CS:GA:F+ jellerine ait X-ışını kırınım deseni.

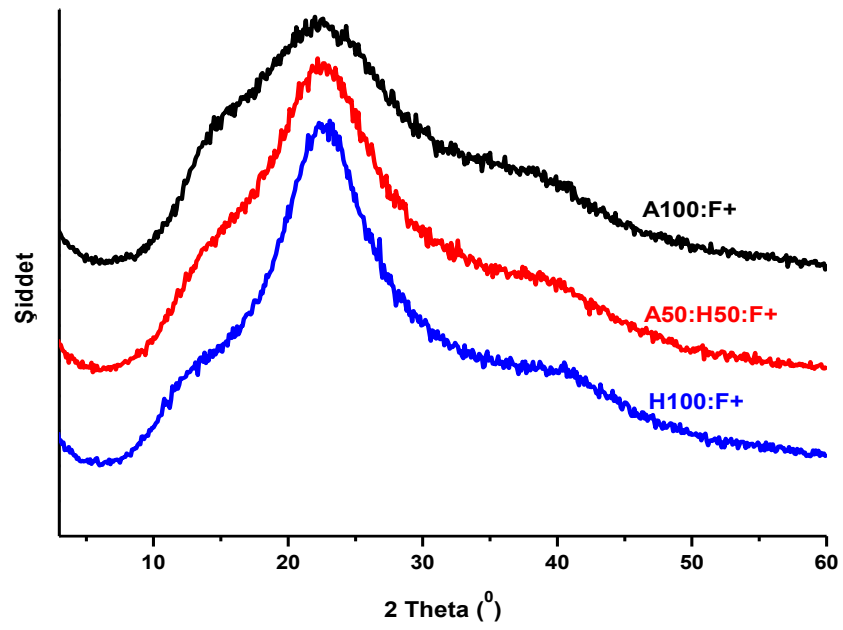
Tablo 4.8: Kitosonyum asetat ile ilaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS:GA jellerinin X-ışını kırınım deseni pik değerleri.

Polimer Kodu	2θ (°)		
Kitosonyum asetat	8.8	11.88	18.62
CS1:GA:F-	19.7		
CS2:GA:F-	20.0		
CS1:GA:F+	19.8	28.6	
CS2:GA:F+	20.1	28.7	

CS içermeyen (CS0), ilaç yüklenmemiş ve ilaç yüklenmiş jellerin X-ışını kırınım desenleri ve karakteristik 2θ değerleri sırasıyla Şekil 4.26-Şekil 4.27 ve Tablo 4.9'da verilmiştir. İlaç yüklenmiş CS0 jellerinin X-ışını kırınım desenlerinde ilaç yüklenmemiş eşdeğer CS0 jellerininkine benzer pikler görülmüştür. CS içermeyen homopolimer ve kopolimer jellerinde (CS0; A100:F+, A50:H50:F+, H100:F+) 5-FU yüzdesi, sırasıyla, % 1.7, 1.2 ve 1 civarındadır. Bu jellerde kuruma esnasında ilaç kristalizasyonu gözlenmediğinden 5-FU kaynaklı herhangi bir pik gözlenmemiştir. Bu durum, ilacın polimer matriste homojen olarak dağıldığına veya teşhis sınırının altında olduğuna atfedilebilir (Babu ve diğ., 2006; Sairam ve diğ., 2006).



Şekil 4.26: CS0:F- jellerinin X-ışını kırınım desenleri.



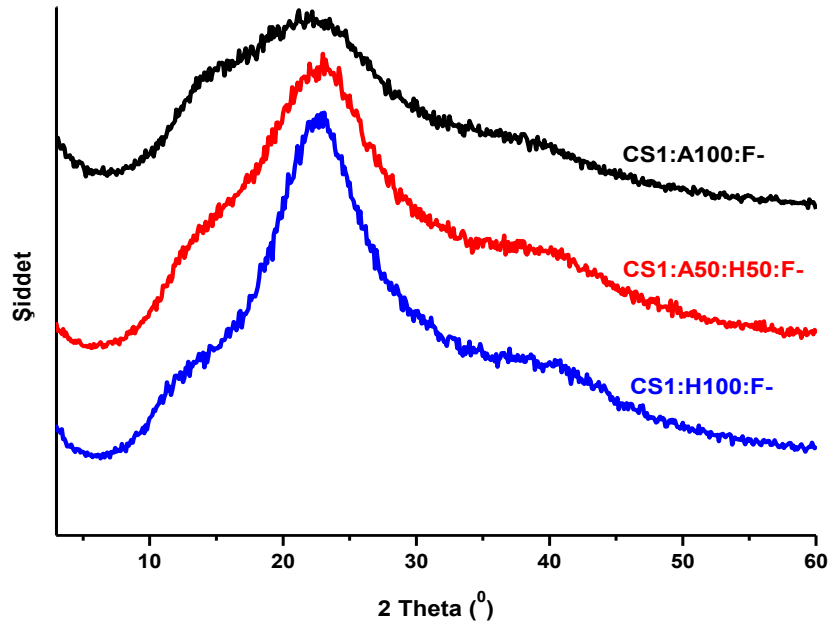
Şekil 4.27: CS0:F+ jellerinin X-ışını kırınım desenleri.

Tablo 4.9: İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS0 jellerinin X-ışını kırınım deseni pik değerleri.

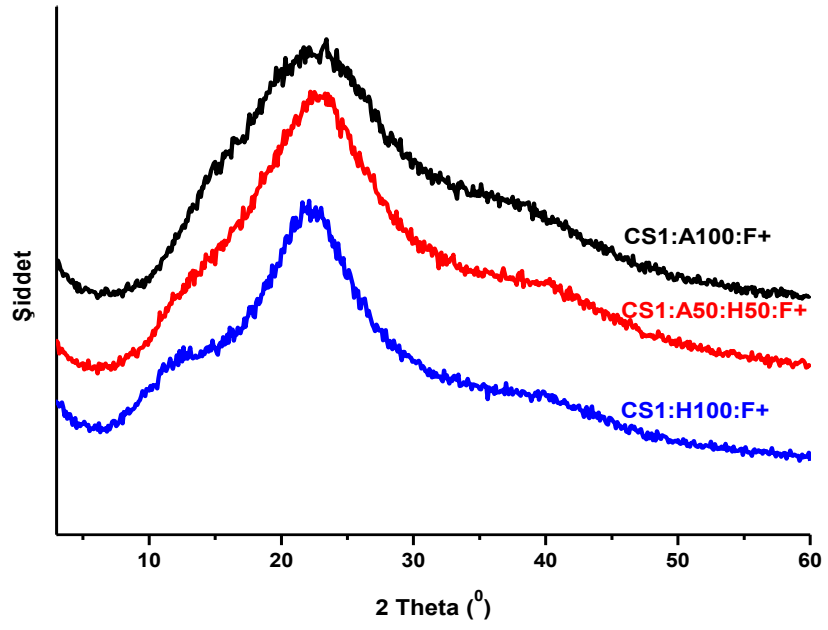
Polimer Kodu	2 θ (°)	
A100:F-	22.4	26.1
A50:H50:F-	21.2	22.2
H100:F-	22.5	23.6
A100:F+	22.6	27.7
A50:H50:F+	21.8	28.1
H100:F+	23.3	

%1 (w/v) CS içeren, ilaç yüklenmemiş ve ilaç yüklenmiş CS1 jellerinin X-ışını kırınım desenleri ve karakteristik 2 θ değerleri, sırasıyla Şekil 4.28- 4.29 ve Tablo 4.10'da verilmiştir. İlaç yüklenmiş CS1 jellerinin X-ışını kırınım desenleri incelendiğinde ilaç yüklenmemiş eşdeğer CS1 jellerininkine benzer pikler görülmüştür. CS1:F+ jellerinde (CS1:A100:F+, CS1:A50:H50:F+, CS1:H100:F+) 5-FU yüzdesi, sırasıyla, % 3.1, 2 ve 1.4 civarındadır. Bu jellerde de kuruma esnasında ilaç kristalizasyonu gözlenmediğinden 5-FU kaynaklı herhangi bir pik gözlenmemiştir. Bu bulgu, ilacın polimer matriste homojen olarak dağıldığına atfedilmektedir (Babu ve diğ., 2008; Rao ve diğ., 2010; Sekhar ve diğ., 2011). CS1 jellerinin kırınım desenleri CS0 jellerinin ki ile hemen hemen aynıdır. Bu durum X-ışını kırınım desenlerinde CS'dan kaynaklanan bir fark olmadığını söylemektedir.

Xia ve diğ. (2005), moleküler baskılama yöntemiyle kitosan ve çapraz bağlı PAAm'den oluşan yarı-IPN hidrojelini hazırlamışlardır. Xia ve çalışma arkadaşları yarı-IPN hidrojelini, PAAm'in ve CS'in X-ışını kırınım desenlerini incelemiş ve CS'a ait X-ışını kırınım eğrisinde, sırasıyla kristal formu I ve kristal formu II'ye atfedilen, 2 θ = 11° ve 2 θ = 20°'de iki pik gözlemiş; CS/PAAm yarı-IPN jelinin kırınım deseninde 2 θ = 20.3°'de CS'in kristal formu II yapısına ait pikin keskinliğini kaybettiğini belirlemiştir. Bu bulgu, bizim sonuçlarımız ile uyumludur.



Şekil 4.28: CS1:F- jellerinin X-ışını kırınım desenleri.



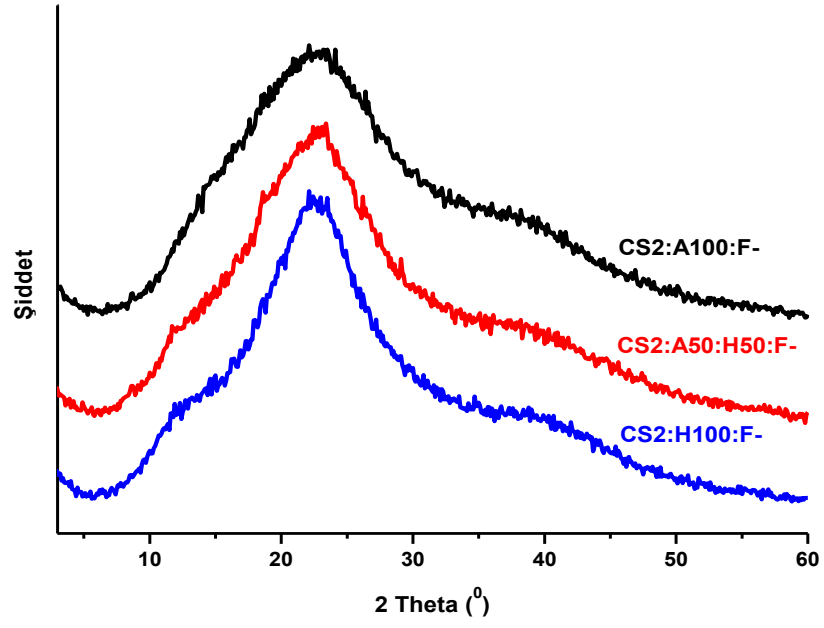
Şekil 4.29: CS1:F+ jellerinin X-ışını kırınım desenleri.

Tablo 4.10: İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS1 jellerinin X-ışını kırınım deseni pik değerleri.

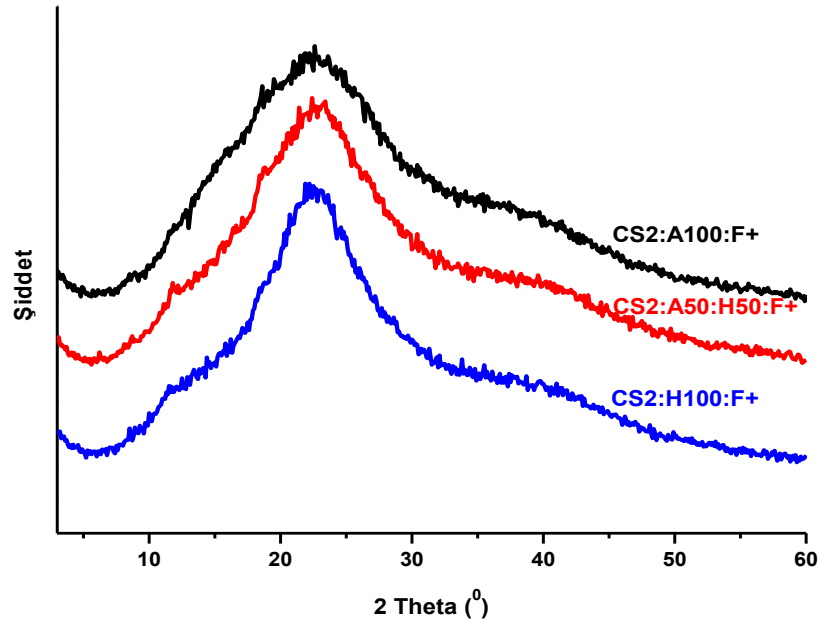
Polimer Kodu	2 θ (°)		
CS1:A100:F-	19.0	21.1	22.1
CS1:A50:H50:F-			22.1 23.0
CS1:H100:F-			22.3
CS1:A100:F+	19.6		23.4
CS1:A50:H50:F+			22.5
CS1:H100:F+		21.6	23.0

%2 (w/v) CS içeren, ilaç yüklenmemiş ve ilaç yüklenmiş CS2 jellerinin X-ışını kırınım desenleri ve karakteristik 2 θ değerleri sırasıyla Şekil 4.30- 4.31 ve Tablo 4.11’de verilmiştir. İlaç yüklü olan CS2 jellerinin X-ışını kırınım deseninde ilaç yüklenmemiş eşdeğer CS2 jellerinin kırınım desenine benzer pikler görülmüştür. CS2:F+ jellerinde (CS2:A100:F+, CS2:A50:H50:F+, CS2:H100:F+) 5-FU yüzdesi, sırasıyla, % 4.3, 2.5 ve 1.5 civarında olmakla beraber bu jellerde de kuruma esnasında ilaç kristalizasyonu da gözlenmemiştir. Bu durum, CS2 jellerinde ilacın polimer matriste homojen olarak dağıldığına atfedilmektedir (Babu ve diğ., 2008; Rao ve diğ., 2010; Sekhar ve diğ., 2011).

Rao ve diğ. (2010), ~%4 5-FU miktarına sahip kitosan esaslı pH’a duyarlı mikropartiküller sentezlemiş ve bu ürünün X-ışını kırınım deseninde de 5-FU’ya ait pik gözlenmeyişi ilacın polimer matriste homojen olarak dağıldığına atfetmişlerdir.



Şekil 4.30: CS2:F- jellerinin X-ışını kırınım desenleri.



Şekil 4.31: CS2:F+ jellerinin X-ışını kırınım desenleri.

Tablo 4.11: İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS2 jellerinin X-ışını kırınım deseni pik değerleri.

Polimer Kodu	2 θ (°)			
CS2:A100:F-	20.9	22.1	23.5	26.5
CS2:A50:H50:F-			23.3	26.3
CS2:H100:F-	21.7	22.1	23.5	
CS2:A100:F+		22.6		
CS2:A50:H50:F+		22.4	23.4	
CS2:H100:F+	21.9			

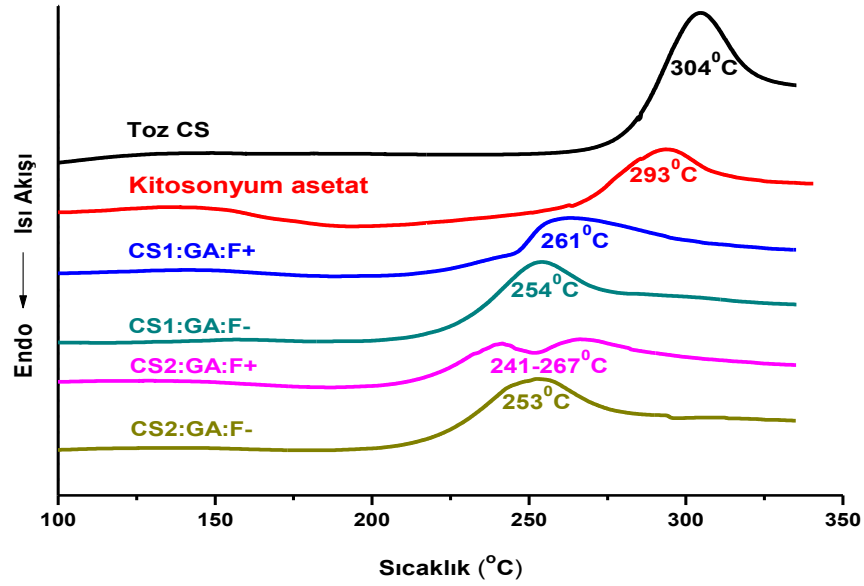
4.8. HAMMADDE VE ÜRÜNLERİN DİFERANSİYEL TARAMALI KALORİMETRE (DSC) VE TGA/DTG İLE TERMAL ANALİZİ

CS yarı kristalin yapıda bir polimerdir (Milosavljevic ve diğ., 2010; Chen ve diğ., 2007). Kuvvetli molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları nedeniyle CS'in T_g değerini tespit etmek özellikle DSC yöntemi ile zordur (Nam ve Lee, 1997; Chen ve diğ., 2007). Bu nedenle literatürde farklı yöntemler denenmiştir. Nam ve Lee (1997), CS'in T_g değerinin 150°C'in yukarısında olduğunu belirtmiştir. Dragan ve diğ. (2012) CS'in T_g değerini DSC yöntemi ile 207°C olarak tespit etmiştir. Bhat ve diğ. (2011) saf CS'in T_g 'sini 149.1°C, Sakurai ve diğ. (2000) ise 203°C olarak tespit etmişlerdir. Dong ve diğ. (2004) de CS'in T_g değerini, dinamik mekanik termal analiz (DMTA) dahil dört farklı yöntemle 140-150°C olarak tespit etmiştir. Kim ve diğ. (2002-B), sıcaklığa bağlı dielektrik ölçümleri sonucu, CS'in T_g değerinin 180°C civarında olduğunu göstermiştir. CS'in deasetilasyon derecesi, molekül ağırlığı, kristalinite derecesi gibi özellikler T_g değerini değiştirmektedir (Zhou ve diğ., 2011). Deasetilasyon derecesi arttıkça T_g değerinin de arttığı bulunmuştur (Bhat ve diğ., 2011; Sakurai ve diğ., 2000).

CS, 250°C'in üzerinde termal olarak bozunmaya başlamaktadır (Bhat ve diğ., 2011). Jiao ve diğ. (2011), DD= %90 olan CS'in bozunmasının 206.7-339.6°C arasında gerçekleştiğini bulmuşlardır.

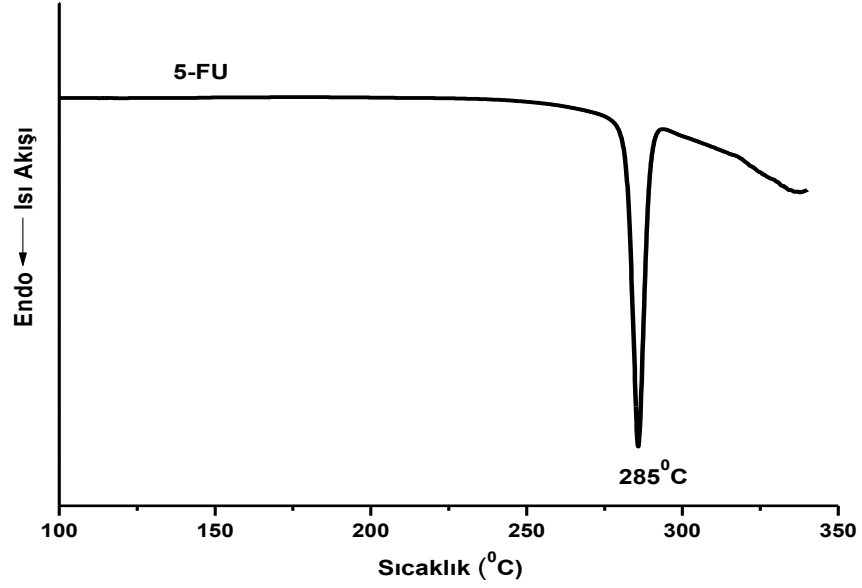
Toz CS ve toz haline getirilmiş kitosonyum asetatı ait DSC eğrileri ile ilaç yüklenmiş ve yüklenmemiş çapraz bağlı CS'a ait jellerin DSC eğrileri Şekil 4.32'de verilmiştir. Kitosonyum asetatın termal stabilitesinin toz CS'a göre daha düşük olduğu görülmektedir.

Toz CS'in 304°C ve kitosonyum asetatın 293°C'de bozunduğu ve çapraz bağlanma sonucunda ise bozunma sıcaklıklarının düştüğü görülmektedir. CS'in DSC eğrilerinde, 150-350°C aralığında görülen ekzotermik pik ana zincirin bozunmasına atfedilmektedir (Neto ve diğ., 2005). Yapıya ilacın ilavesi ile bozunma sıcaklıklarında küçük bir değişim olmuştur, fakat ilacın 285°C'de gözlenen keskin pikinin olmaması ilacın polimer matris içinde dağıldığına atfedilmektedir (Sairam ve diğ., 2006; Babu ve diğ., 2006).



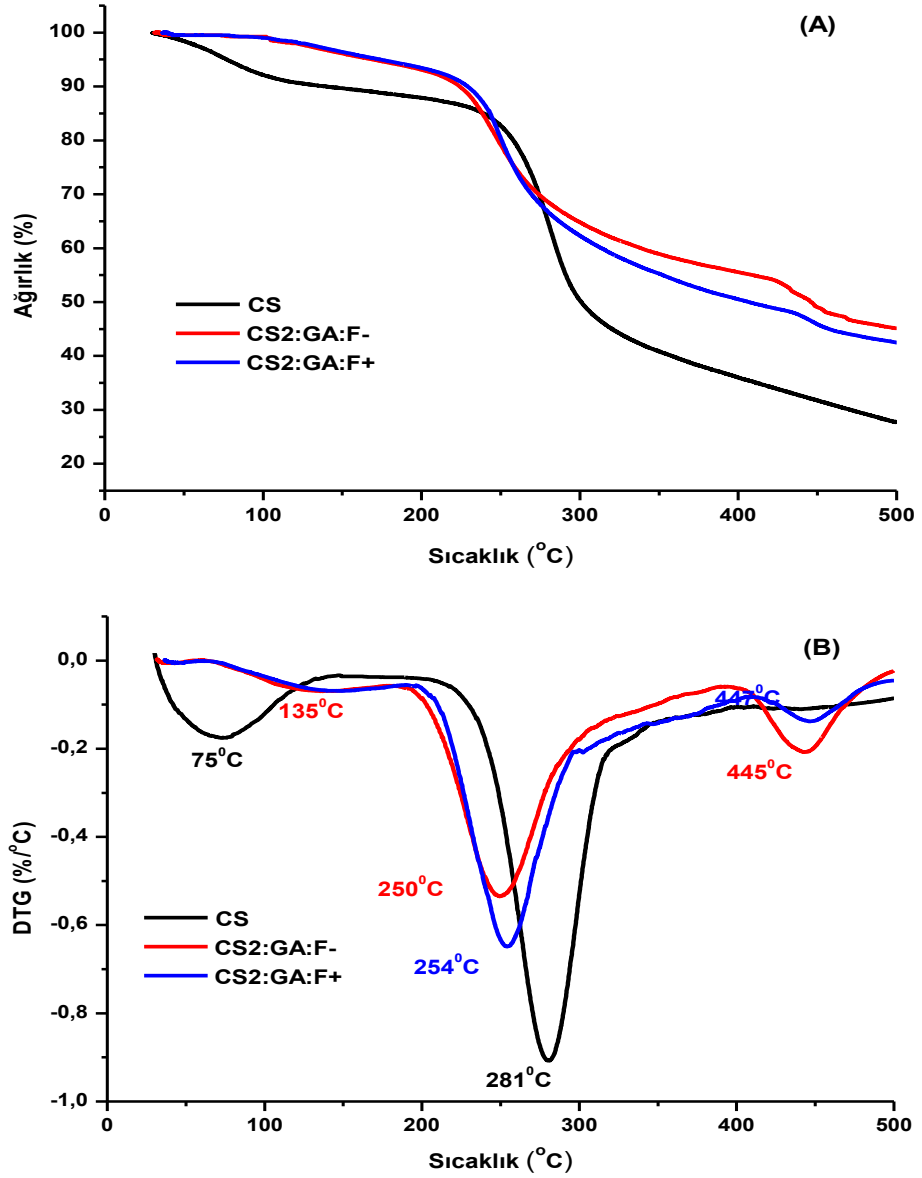
Şekil 4.32: Toz CS, kitosonyum asetat ile ilaç yüklenmiş ve yüklenmemiş CS:GA jellerinin DSC eğrileri.

Şekil 4.33'de görüldüğü gibi 5-FU'in DSC eğrisinde, 285°C'da görülen keskin endotermik pik erime pikidir ve bu değer literatür bulguları ile uyumludur (Sairam ve diğ., 2006; Babu ve diğ., 2006; Rao ve diğ., 2008; Rao ve diğ., 2009; Sekhar ve diğ., 2011).



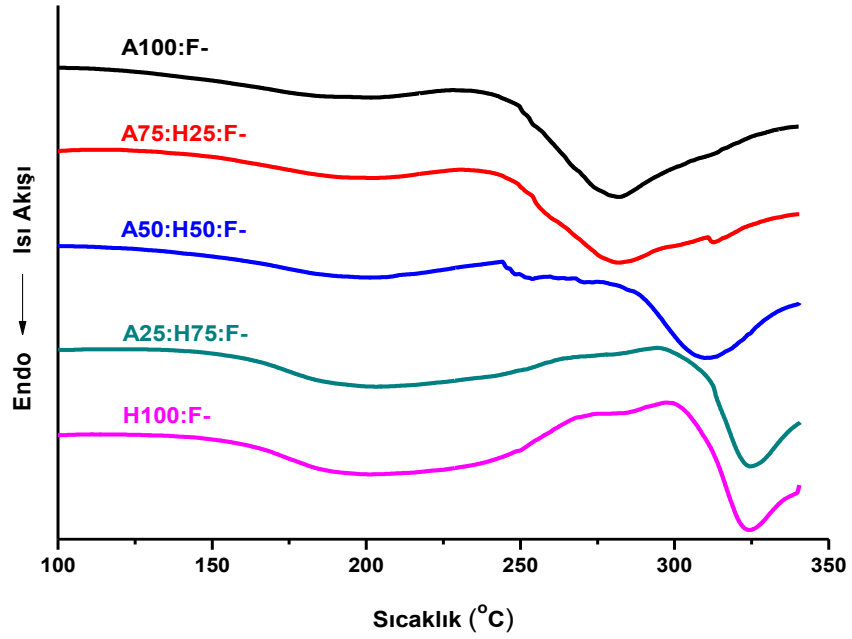
Şekil 4.33: 5-FU'ya ait DSC eğrisi.

Şekil 4.34'de toz CS ile CS₂:GA:F⁻ ve CS₂:GA:F⁺ jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri verilmektedir. Toz CS'in bozunmasının iki adımda gerçekleştiği bilinmektedir (Xia ve diğ., 2005; Beppu ve diğ., 2007; Ferfera-Harrar ve diğ., 2014). Birinci adım, (~120°C) adsorblanmış ve bağlı olan suyun kaybı olarak ifade edilirken; ikinci adım, (218-500°C) random zincirlerin kırılması ve deasetilasyon reaksiyonu ile başlayan ve CS'in temelde tek adımda gerçekleşen termal bozunmasına atfedilmektedir. Bu bulgu bizim sonucumuzla uyumludur. CS:GA jellerinde, GA miktarının artması ile birlikte ana zincir bozunmasının gerçekleştiği sıcaklık değerinin düştüğü belirlenmiştir. CS:GA jelleri suyu dışarı daha az verme eğilimindedir, CS:GA jellerinin suya karşı olan düşük ilgisi çapraz bağlanma sonrasında CS'in daha hidrofobik bir karakter kazanmasına atfedilmiştir (Beppu ve diğ., 2007). Şekil 4.34 incelendiğinde CS:GA jellerinin 3 adımda bozunduğu görülmektedir. 1. adım, 135°C'de maksimum veren su kaybı adımıdır; 2. adım, 250°C'de maksimum veren bozunma adımıdır; 3. adım, 445°C'de maksimum veren son bozunma adımıdır. Elde edilen grafiklerden ilacın yapıdaki varlığının bozunma sıcaklıklarını etkilemediği görülmektedir.

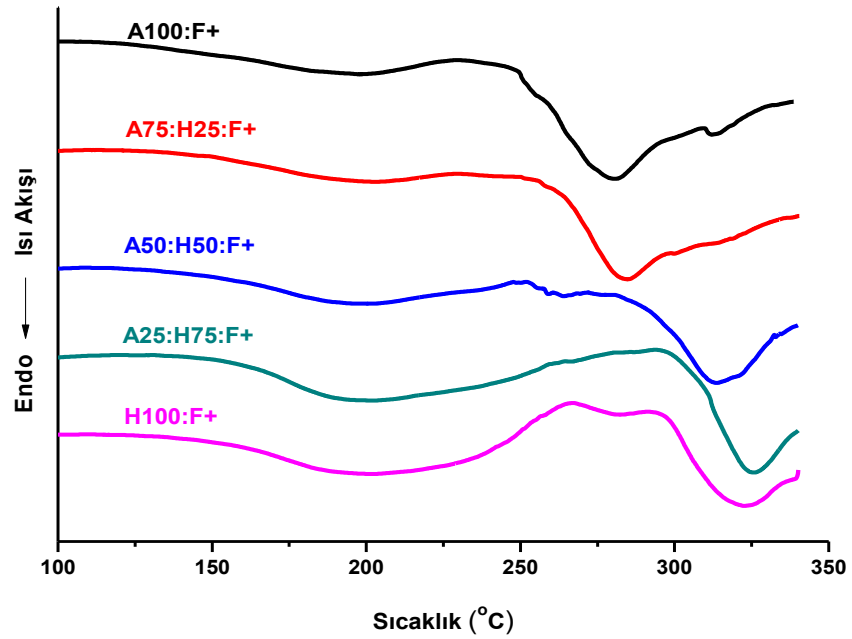


Şekil 4.34: Toz CS ile CS2:GA:F- ve CS2:GA:F+ jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri.

Şekil 4.35 ve Şekil 4.36'da ilaç yüklenmemiş ve ilaç yüklenmiş CS0 jellerinin DSC eğrileri verilmektedir. Genel olarak incelendiğinde 5-FU'ya ait keskin pikin, ilaç yüklü jellerin DSC eğrilerinde kaybolduğu görülmektedir. Bu durum ilacın moleküler seviyede polimer matris içinde homojen olarak dağıldığına atfedilmektedir (Sairam ve diğ., 2006; Babu ve diğ., 2006; Rao ve diğ., 2008; Rao ve diğ., 2009; Sekhar ve diğ., 2011).



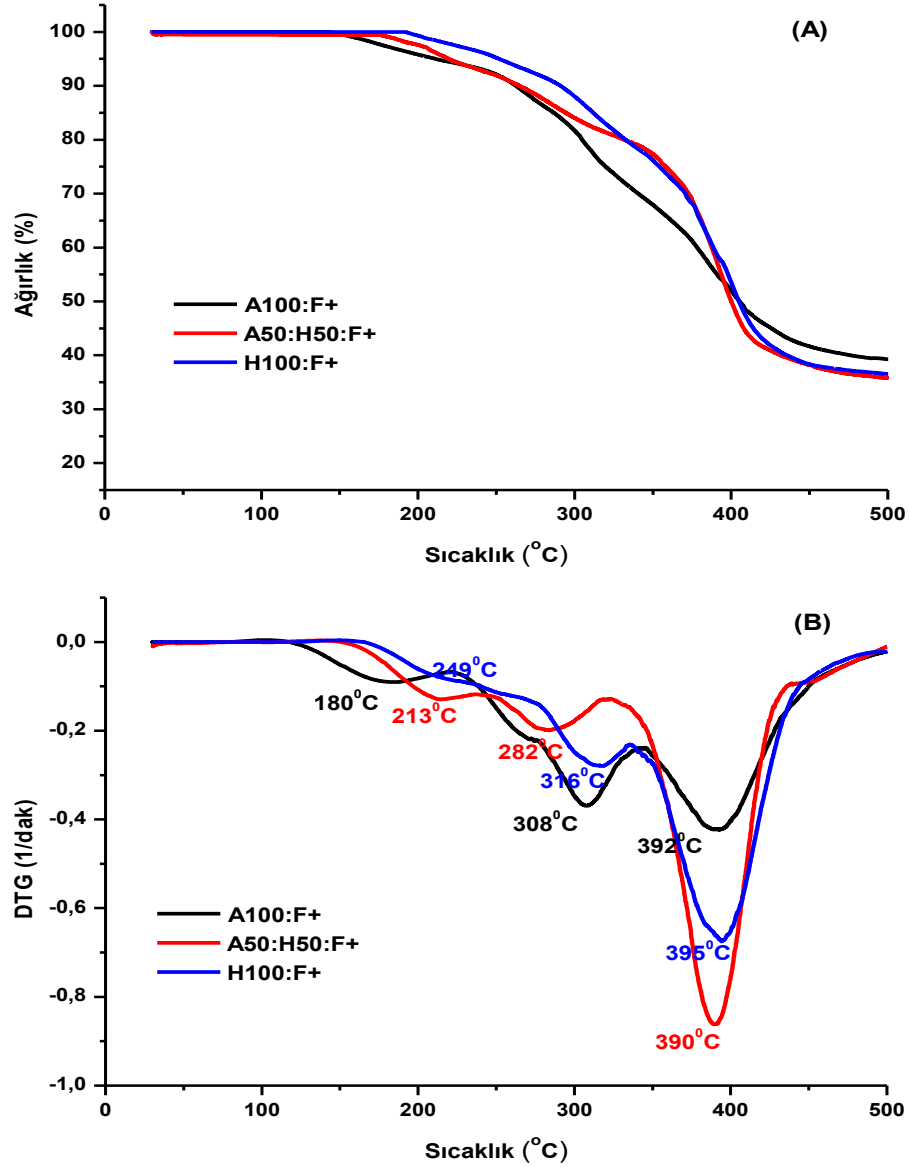
Şekil 4.35: CS0:F- jellerinin DSC eğrileri.



Şekil 4.36: CS0:F+ jellerinin DSC eğrileri.

Şekil 4.37'de A100:F+, A50:H50:F+ ve H100:F+ jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri verilmektedir. Poliakrilamidin bozunmasının üç adımda gerçekleştiği bilinmektedir (Xia ve diğ., 2005; Ferfera-Harrar ve diğ., 2014). Birinci adım, (150-220°C) adsorblanmış ve bağlı olan suyun kaybı olarak ifade edilirken; ikinci adım, (220-298°C) AAm'in NH₂ grupları ile çapraz bağlayıcının -NH gruplarının amonyak

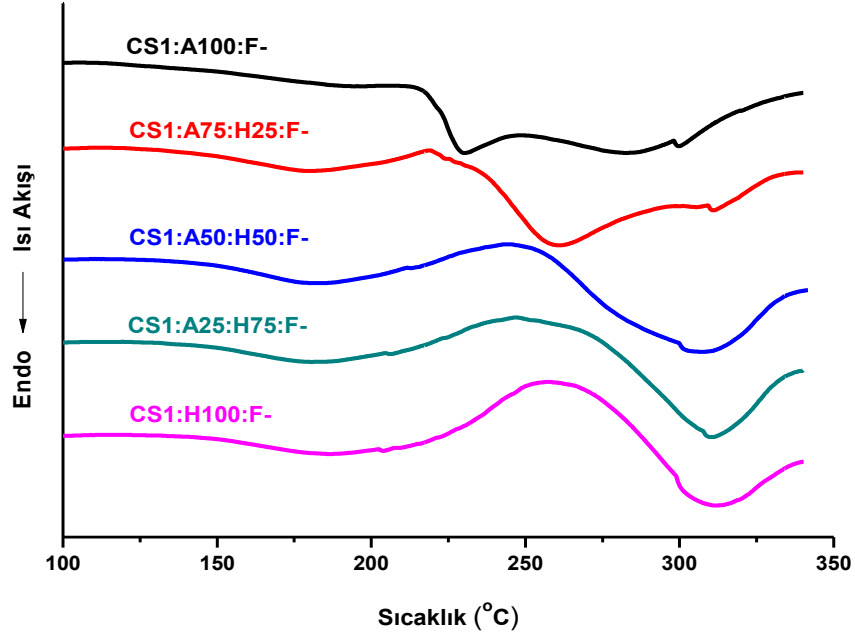
vererek bozunması adımıdır; son adım ise (298-440°C) poliakrilamidin tüm ana zincir bozunmasına atfedilen adımdır. Bu bulgu bizim sonucumuzla uyumludur. Şekil 4.37 incelendiğinde CS0:F+ jellerinin 3 adımda bozunduğu görülmektedir. 1. adım, 180-250°C civarında gerçekleşen su kaybı adımıdır; 2. adım, 280-320°C civarında gerçekleşen bozunma adımıdır; 3. adım, 390°C'de maksimum veren son ana zincir bozunması adımıdır.



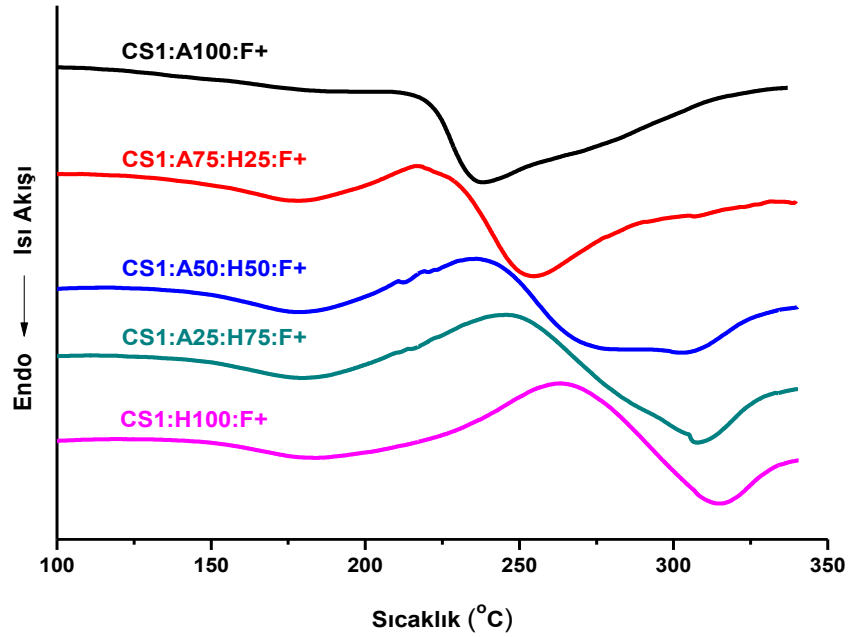
Şekil 4.37: A100:F+, A50:H50:F+ ve H100:F+ jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri.

Şekil 4.38 ve Şekil 4.39'da ilaç yüklenmemiş ve ilaç yüklenmiş CS1 jellerinin DSC eğrileri verilmektedir. Genel olarak incelendiğinde 5-FU'ya ait keskin pikin, ilaç yüklü

jellerin DSC eğrilerinde kaybolduğu görülmektedir. Bu durum ilacın moleküler seviyede polimer matris içinde homojen olarak dağıldığına atfedilmektedir (Sairam ve diğ., 2006; Babu ve diğ., 2006; Rao ve diğ., 2008; Rao ve diğ., 2009; Sekhar ve diğ., 2011).

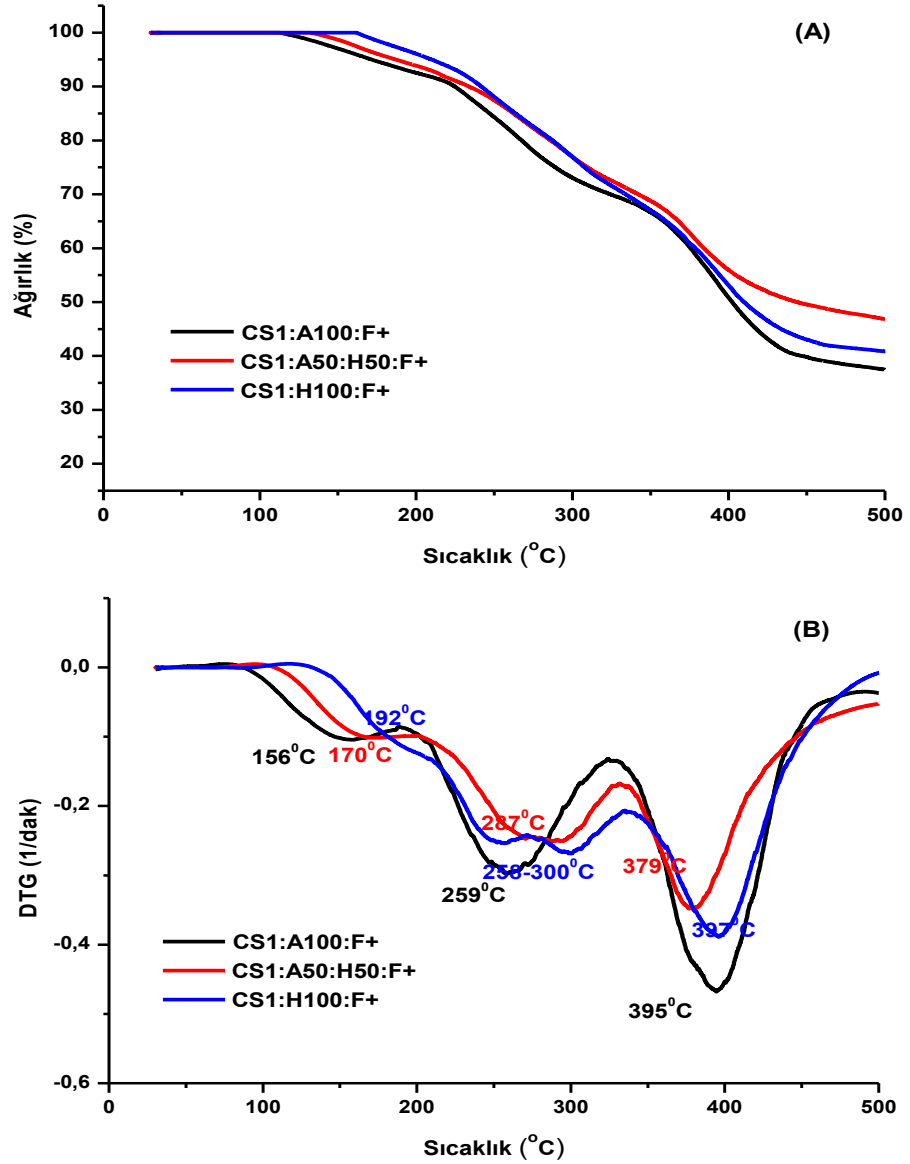


Şekil 4.38: CS1:F- jellerinin DSC eğrileri.



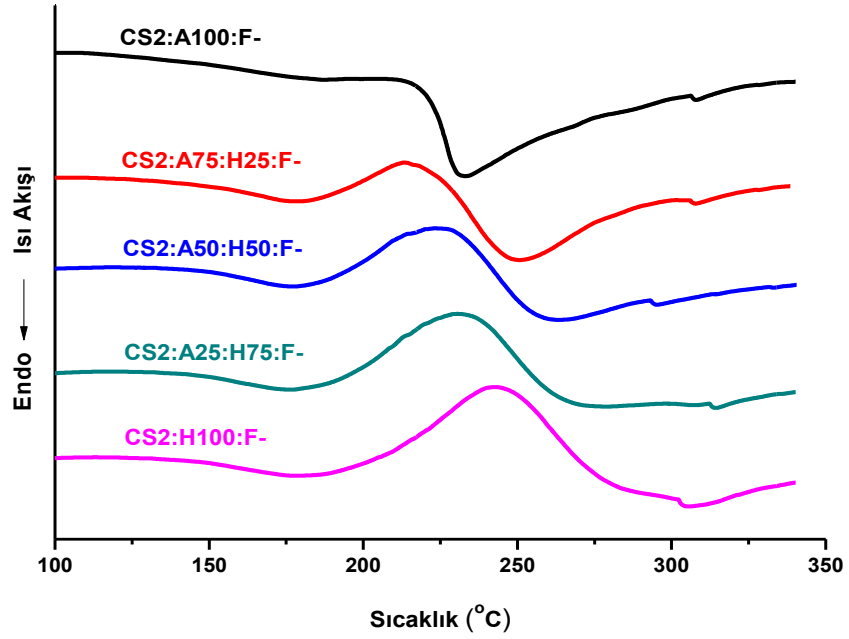
Şekil 4.39: CS1:F+ jellerinin DSC eğrileri.

Şekil 4.40'da CS1:A100:F+, CS1:A50:H50:F+ ve CS1:H100:F+ jellerine ait TGA (a) ve DTG (b) eğrileri verilmektedir. Poliakrilamid ve CS'dan oluşan yarı-IPN jelin bozunmasının üç adımda gerçekleştiği bilinmektedir (Xia ve diğ., 2005). Birinci adım, (~230°C) adsorblanmış ve bağlı olan suyun kaybı olarak ifade edilirken; ikinci adım, (~298°C) CS'ın termal bozunması adımıdır; son adım ise (~406°C) poliakrilamidin zincir bozunmasına atfedilen adımdır. Bu bulgu bizim sonucumuzla uyumludur. Şekil 4.40 incelendiğinde CS1:F+ jellerinin 3 adımda bozunduğu görülmektedir. 1. adım, 160-220°C civarında gerçekleşen su kaybı adımıdır; 2. adım, 260-300°C civarında gerçekleşen CS'ın bozunma adımıdır; 3. adım, 380-390°C'de maksimum veren poliakrilamidin bozunması adımıdır.

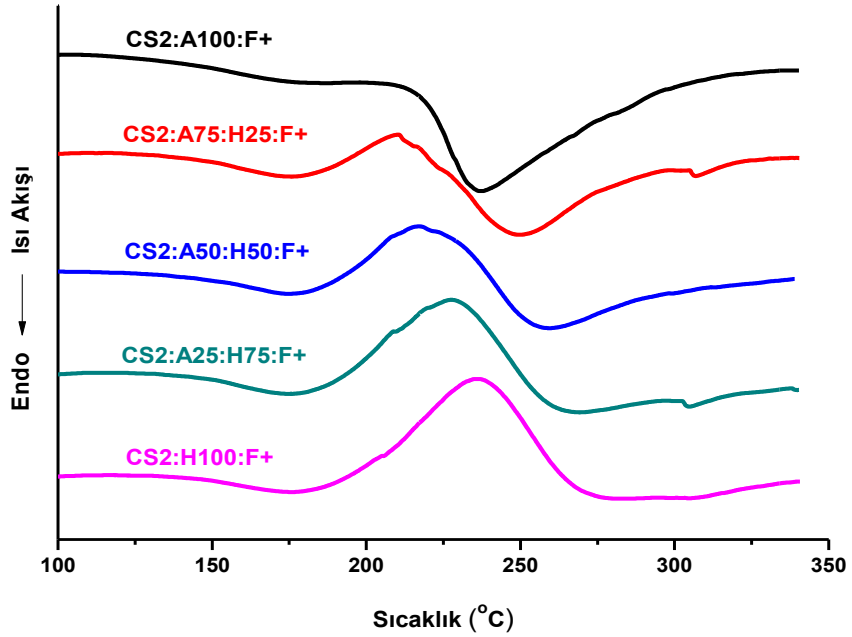


Şekil 4.40: CS1:A100:F+, CS1:A50:H50:F+ ve CS1:H100:F+ jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri.

Şekil 4.41- 4.42’de ilaç yüklenmemiş ve ilaç yüklenmiş CS2 jellerinin DSC eğrileri verilmektedir. Genel olarak incelendiğinde 5-FU’ya ait keskin pikin, ilaç yüklü jellerin DSC eğrilerinde kaybolduğu görülmektedir. Bu durum ilacın moleküler seviyede polimer matris içinde homojen olarak dağıldığına atfedilmektedir (Sairam ve diğ., 2006; Babu ve diğ., 2006; Rao ve diğ., 2008; Rao ve diğ., 2009; Sekhar ve diğ., 2011).



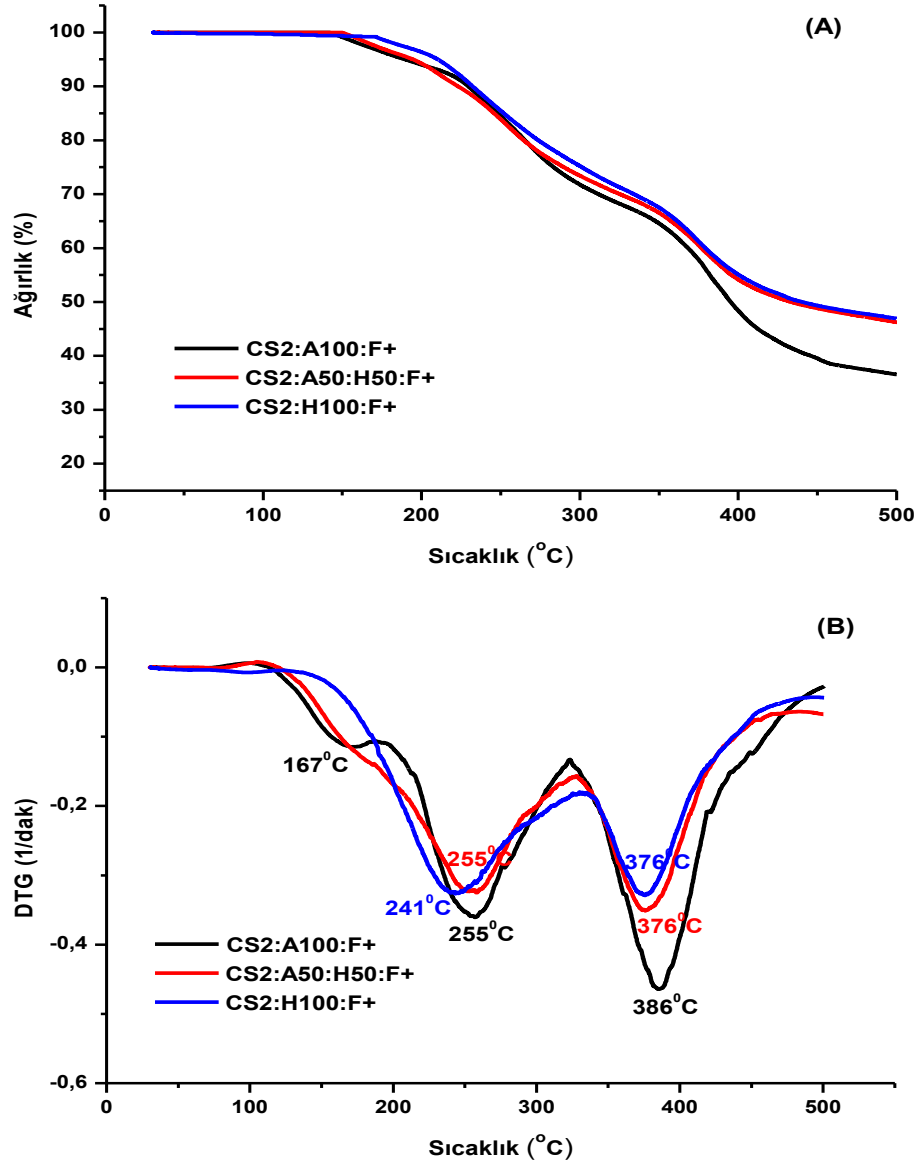
Şekil 4.41: CS2:F- jellerinin DSC eğrileri.



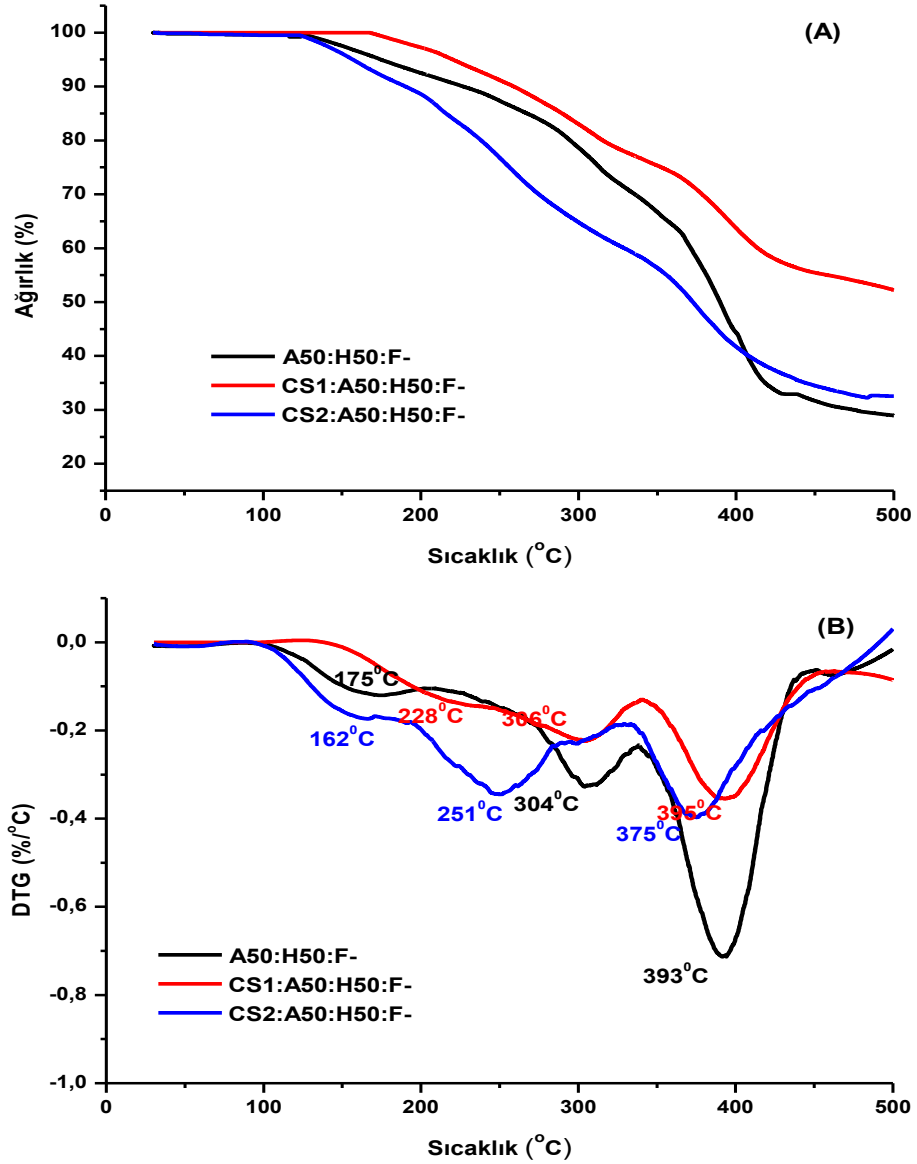
Şekil 4.42: CS2:F+ jellerinin DSC eğrileri.

Şekil 4.43'da CS2:A100:F+, CS2:A50:H50:F+ ve CS2:H100:F+ jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri verilmektedir. CS2:F+ jellerinin de bozunmasının üç adımda gerçekleştiği görülmektedir. 1. adım, 160-220°C civarında gerçekleşen su kaybı adıımıdır; 2. adım, 240-250°C'de maksimum veren CS'ın bozunma adıımıdır; 3. adım, 380°C'de maksimum veren poliakrilamidin bozunması adıımıdır. CS2:A50:H50:F+ ve

CS2:H100:F+ jellerinin ilk iki adımının içe içe geçtiği ve 250°C'de maksimum veren bir bozunma gösterdiği görülmektedir. Şekil 4.44'de ise ilaç yüklü olmayan A50:H50:F-, CS1:A50:H50:F- ve CS2:A50:H50:F- jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri verilmektedir. Bu jeller ilaç yüklü muadil jellerle karşılaştırıldığında yapıya ilacın ilavesi ile bozunma sıcaklıklarında önemli bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir.



Şekil 4.43: CS2:A100:F+, CS2:A50:H50:F+ ve CS2:H100:F+ jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri.

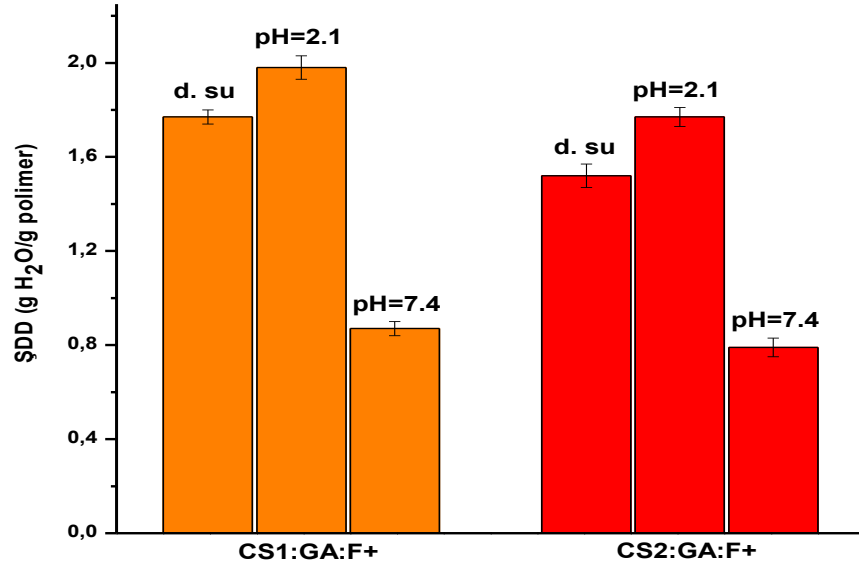


Şekil 4.44: A50:H50:F-, CS1:A50:H50:F- ve CS2:A50:H50:F- jellerine ait TGA (A) ve DTG (B) eğrileri.

4.9. ÜRÜNLERİN DESTİLE SU VE TAMPON ÇÖZELTİLERDEKİ ŞİŞME DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

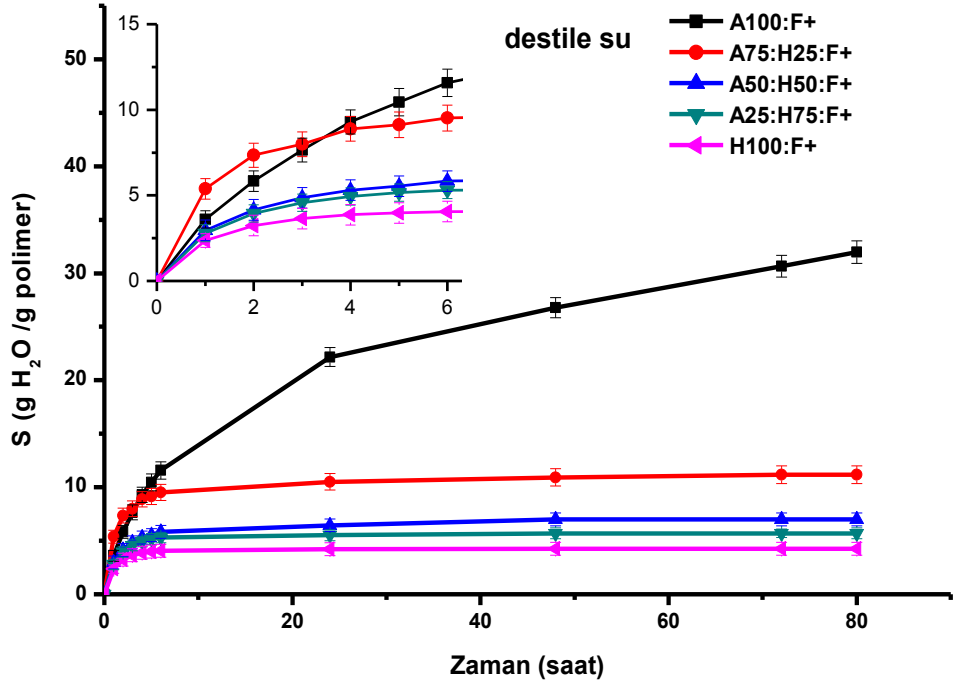
Sentezlenen jellerin çözünebilir fraksiyonun uzaklaştırılması amacıyla destile su içinde bekletilip tekrar kurutulduktan sonra, destile su içerisindeki şişme denge değerleri malzeme ve yöntem bölümünde anlatıldığı şekilde tayin edilmiştir. Tüm ürünlerin destile su ve tampon çözelti (pH=2.1 ve pH=7.4) içerisindeki şişme denge değerleri Tablo 4.12’de verilmiştir. Çapraz bağlı kitosan jellerin 24 saat sonunda denge değerine ulaştığı görülmüş ve CS miktarındaki artışın destile su ve tampon çözelti ortamında

şişme denge değerini çok fazla etkilemediği görülmüştür (Şekil 4.45). pH=7.4'teki şişme denge değerleri pH=2.1'dekine göre biraz düşük olmakla beraber arasında çok fazla fark yoktur. Çünkü CS'nin çapraz bağlanması için kullanılan GA, CS'nin tamamını çapraz bağlayacak kadar yani stokiometrik oranda ilave edilmiştir. CS'nin NH₂ grupları üzerinden yapılan tayinde tüm CS'in reaksiyona girdiği tespit edilmiştir. CS'daki NH₂ gruplarının çapraz bağlanma sırasında harcanarak protone olmaması ve yüksek şişme için gerekli itme kuvvetinin oluşmamasından dolayı pH=2.1'deki şişme değerleri beklenenden daha düşüktür. Her ne kadar CS'in tamamen çapraz bağlandığı volumetrik yöntemle belirlenmişse de çok az miktarda kalan NH₂ gruplarının protonasyonu ile şişmeye pozitif katkıda bulunması pH'lar arasındaki farkı açıklamaktadır. pH=7.4'te NH₂ gruplarının protonasyonu söz konusu olmadığı için en düşük değer bu pH'ta bulunmuştur. Bonina ve diğ. (2004), CS'in pK_a değerinin 6.5 olduğunu, pH= 4'de CS'daki amino gruplarının hemen hemen tamamen protane halde olduğunu, pH= 7 ve 9'da ise protonasyon derecesinin sırasıyla, %24 ve %0.3'e düştüğünü belirtmişlerdir. Destile su ile pH=7.4'te CS'daki amino grupları NH₂ formunda olmasından dolayı bu değerlerin birbirine yakın olması beklenen bir durumdur. CS:GA:F⁺ jellerinde CS'in protonasyon derecesinin hemen hemen aynı olması beklenmesine rağmen destile suyun iyonik şiddeti 0 (sıfır) olduğu için destile sudaki şişme değerleri daha yüksektir. Ayrıca, çapraz bağlayıcının stokiometrik oranda kullanılması sonucunda, çapraz bağlanma yoğunluğunun yüksek olması; tüm pH'lar ve destile suda şişme değerlerinin düşük olmasına neden olmaktadır.



Şekil 4.45: CS:GA:F+ jellerinin destile su ve farklı pH'lardaki tampon çözeltilerdeki şişme denge değerleri.

Çalışma kapsamında sentezlenen CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jelleri saflandırılıp kurutulduktan sonra destile su ile pH'ı 2.1 ve 7.4 olan farklı pH değerlerine sahip tampon çözeltilerdeki şişme değerlerinin (S) zamanla değişimi gravimetrik yöntemle belirlenmiştir. Şekil 4.46-4.49'da ürünlerin destile sudaki, Şekil 4.50-4.53'de pH=2.1'deki ve Şekil 4.54-4.57'de ise pH=7.4'teki şişme değerlerinin zamanla değişimi karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

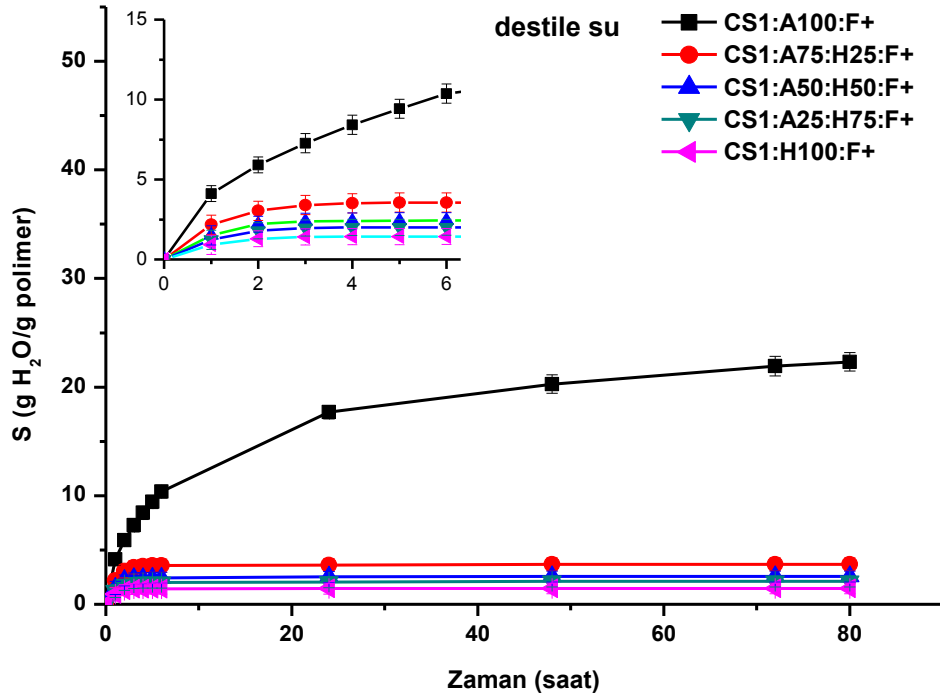


Şekil 4.46: CS0:F+ jellerinin destile sudaki şişme değerlerinin zamanla değişimi.

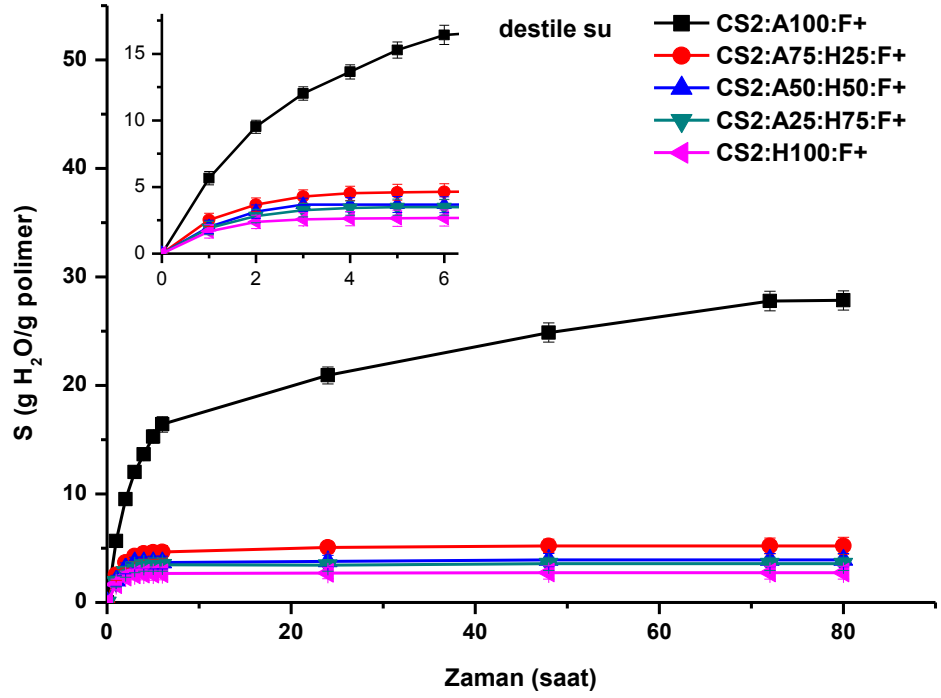
Şekil 4.46’da görüldüğü gibi CS0:F+ jellerinin destile sudaki şişme denge değerleri incelendiğinde su absorpsiyonu yüksek olan A100:F+ jeli yaklaşık 72 saatte dengeye gelirken, şişme değeri düşük olan diğer jeller (kopolimer jeller ve HMA jeli) 6 saatte şişme dengesine ulaşmaktadır. AAm monomerinin yüksek hidrofiliği nedeniyle bu monomerin miktarının yüksek olduğu jellerin şişme denge değeri diğer jellere göre daha yüksektir. HMA miktarı arttıkça jellerin şişme denge değerleri azalmaktadır. Şişme değerlerindeki bu azalmanın nedeni HMA polimerinde mevcut çok reaktif $-CH_2OH$ (N-metilol) gruplarının kendi aralarında veya $-NH$ grupları ile su çıkışı ile gerçekleşen bir kondenzasyon reaksiyonu sonucu kimyasal olarak çapraz bağlanması veya bu şekilde çapraz bağ yoğunluğunun artmasıdır (Kacmaz ve Gurdag, 2006). Benzer bir durum, lineer Na-akrilat-akrilamid polimerinin formaldehit ile reaksiyonu sonucu elde edilen Na-akrilat ve N-metilol akrilamid polimerinde, oldukça reaktif iki $-CH_2OH$ (N-metilol) grubu veya N-metilol grubu ile $-NH$ grubunun H’i arasında su çıkışı ile kimyasal çapraz bağlı bir polimerin elde edilmesi şeklinde belirtilmiştir (Liu ve Rempel, 1997).

Şekil 4.47 ve 4.48’de sırasıyla CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin destile sudaki şişme değerlerinin zamanla değişimi verilmiştir. Bu jellerin şişme denge değerleri CS içermeyen jellerinkine oranla daha düşüktür. CS içermeyen jellerde olduğu gibi, CS

içeren jellerde de, AAm miktarı/içeriği yüksek olan jeller (CS1:A100:F+ ve CS2:A100:F+) 72 saatte dengeye gelirken, diğer jeller 6 saatte şişme dengesine ulaşmaktadır. CS ve poliakrilamid moleküllerindeki amin grupları arasındaki assosiyasyon ve dissosiyasyon hidrojen bağları sebebiyle bu jellerin şişme denge değerleri CS içermeyen jellerinkinden daha düşüktür (Kim ve diğ., 2005). Yine artan HMA miktarı daha önce açıklandığı gibi metilol gruplarının kendi aralarında veya $-NH$ grubu ile reaksiyon vererek çapraz bağ yoğunluğunu artırması nedeniyle şişme denge değerlerinin azalmasına yol açmıştır. Ayrıca, CS2:F+ jellerinin şişme denge değerleri, CS1:F+ jellerininkine göre ~%15 daha yüksek bulunmuştur.

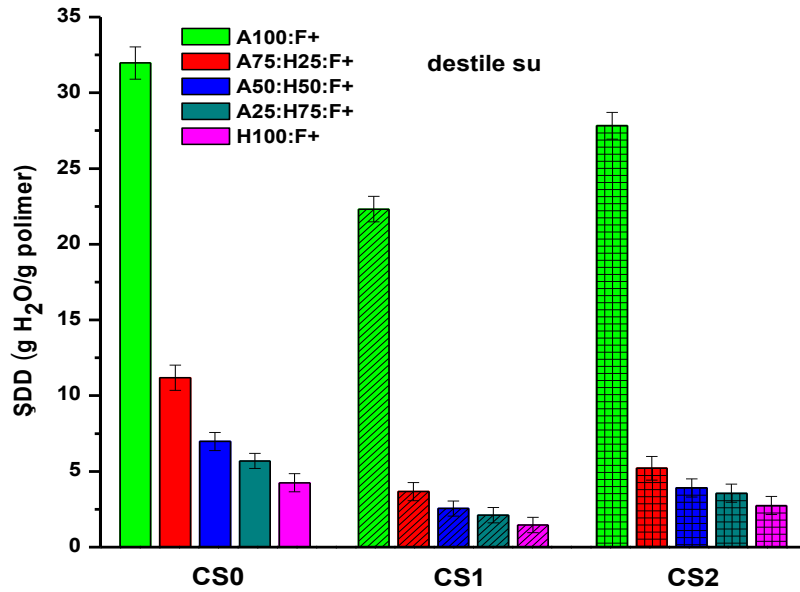


Şekil 4.47: CS1:F+ jellerinin destile sudaki şişme değerlerinin zamanla değişimi.



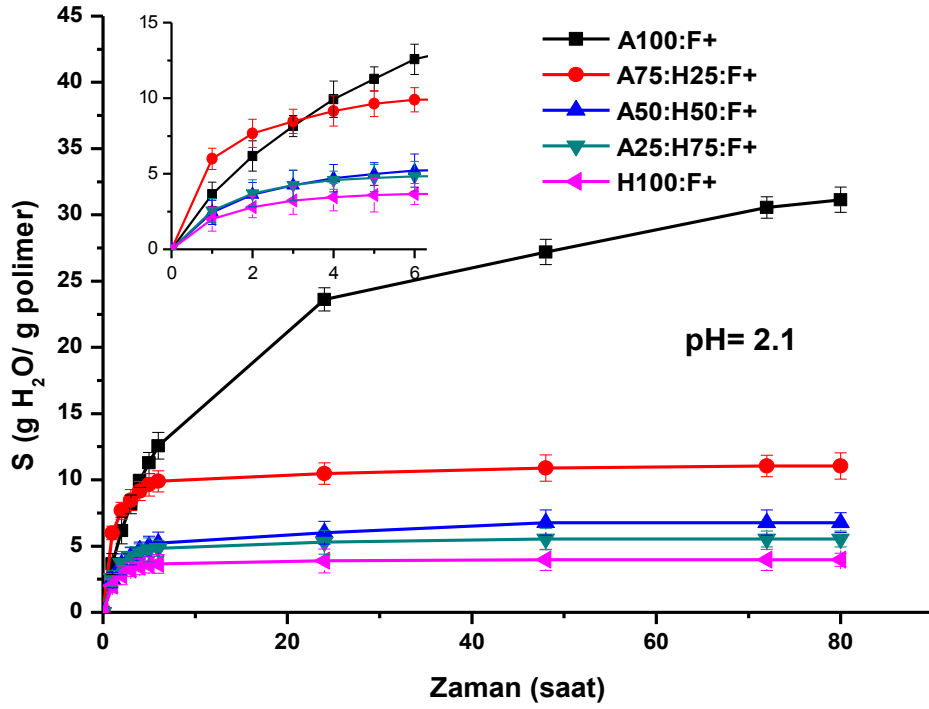
Şekil 4.48: CS2:F+ jellerinin destile sudaki şişme değerlerinin zamanla değişimi.

Şekil 4.49'da ilaç yüklü jellerin destile su içerisindeki şişme denge değerleri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Buna göre CS içermeyen jellerin şişme denge değerleri CS1:F+ ve CS2:F+ jellerine göre daha fazladır.



Şekil 4.49: CS içeren ve içermeyen tüm jellerin destile sudaki şişme denge değerlerinin karşılaştırılması.

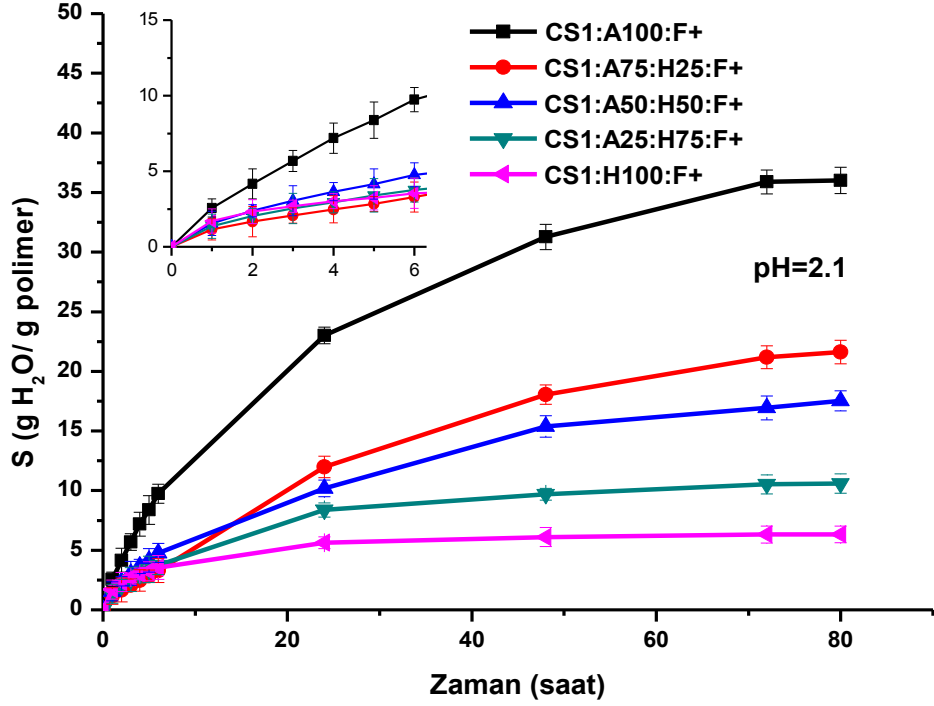
Şekil 4.50’de CS0:F+ jellerinin pH’ı 2.1 olan tampon çözeltideki şişme değerlerinin zamanla değişimi verilmektedir. CS0:F+ jellerinden A100:F+ yine 72 saatte dengeye gelirken, AAm-HMA kopolimer jelleri ile HMA jeli ise 6 saatte şişme dengesine ulaşmıştır.



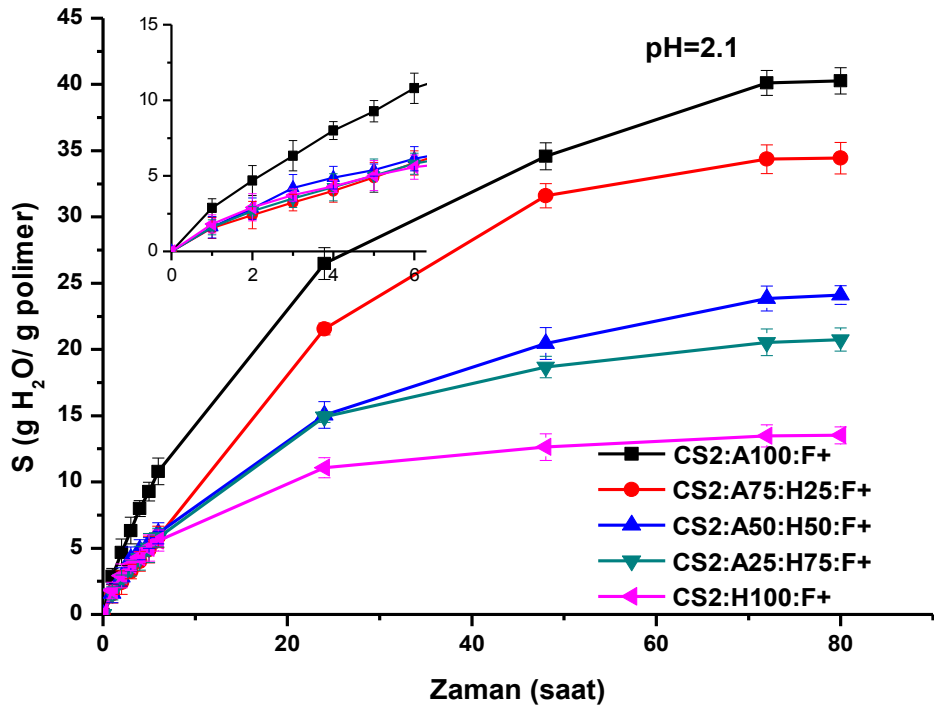
Şekil 4.50: CS0:F+ pH=2.1’deki şişme değerlerinin zamanla değişimi.

Şekil 4.51 ve 4.52’de CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin pH=2.1’deki şişme değerlerinin zamanla değişimi verilmektedir. Buna göre CS içermeyen jellerin pH=2.1’deki şişme denge değerleri, kitosan içeren jellerinkine göre daha düşüktür. Ayrıca bu jellerde CS miktarının artması ile de şişme denge değerleri artmaktadır. pH=2.1’deki yüksek şişme denge değerleri CS’in katyonik yapıda olmasından kaynaklanmaktadır. Asidik ortamda, kitosandaki $-NH_2$ grubu protone olarak $-NH_3^+$ şeklinde bulunmaktadır ki (+) yüklü CS zincirleri arasındaki itmeler nedeniyle şişme artmaktadır (Mahdavinia ve diğ., 2008). Akrilamid konsantrasyonunun yüksek olduğu CS içeren jellerin (CS1:A100:F+, CS1:A75:H25:F+, CS1:A50:H50:F+, CS2:A100:F+, CS2:A75:H25:F+, CS2:A50:H50:F+) şişme denge değerleri diğer jellerinkine göre oldukça yüksek olup; dengeye gelme süreleri de uzundur (72 saat). AAm içeriği düşük, HMA konsantrasyonu yüksek olan CS içeren jellerin (CS1:A25:H75:F+, CS1:H100:F+, CS2:A25:H75:F+, CS2:H100:F+) ise şişme denge değerleri HMA monomerindeki metilol gruplarının

kondensasyon reaksiyonu ile ekstra çapraz bağlanma yapması nedeniyle daha düşük olup şişme dengesine ulaşma süreleri şişme denge değerlerinin nispeten az olması nedeniyle daha düşüktür ve 24 saattir.

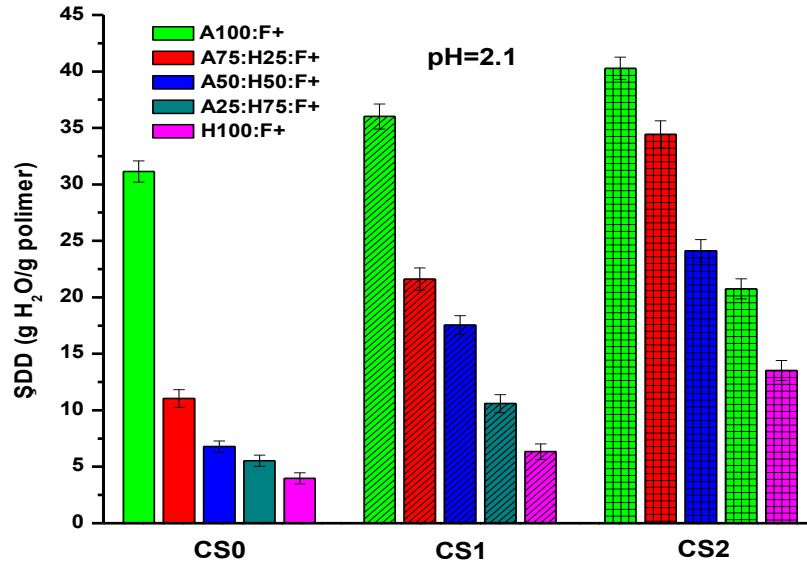


Şekil 4.51: CS1:F+ jellerinin pH=2.1'deki şişme değerlerinin zamanla değişimi.



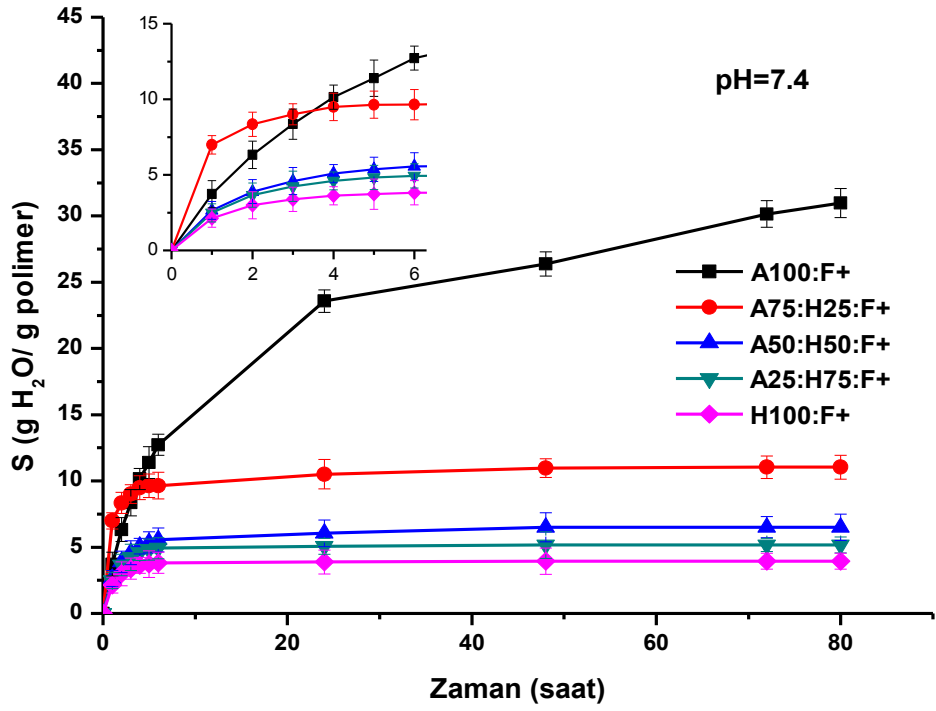
Şekil 4.52: CS2:F+ jellerinin pH=2.1'deki şişme değerlerinin zamanla değişimi.

Şekil 4.53’de hazırlanan ilaç yüklü jellerin pH=2.1 içerisindeki şişme denge değerleri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Buna göre monomer konsantrasyonu aynı olan jellerde CS miktarı arttıkça jellerin asidik ortamdaki şişme denge değerleri CS’ın bu ortamda protone olarak pozitif yüklü olmasından dolayı giderek artış göstermektedir. CS miktarı aynı olan jellerde ise artan AAm miktarı polimerin hidrofilliğinin artışı nedeniyle şişme denge değerini arttırmıştır.

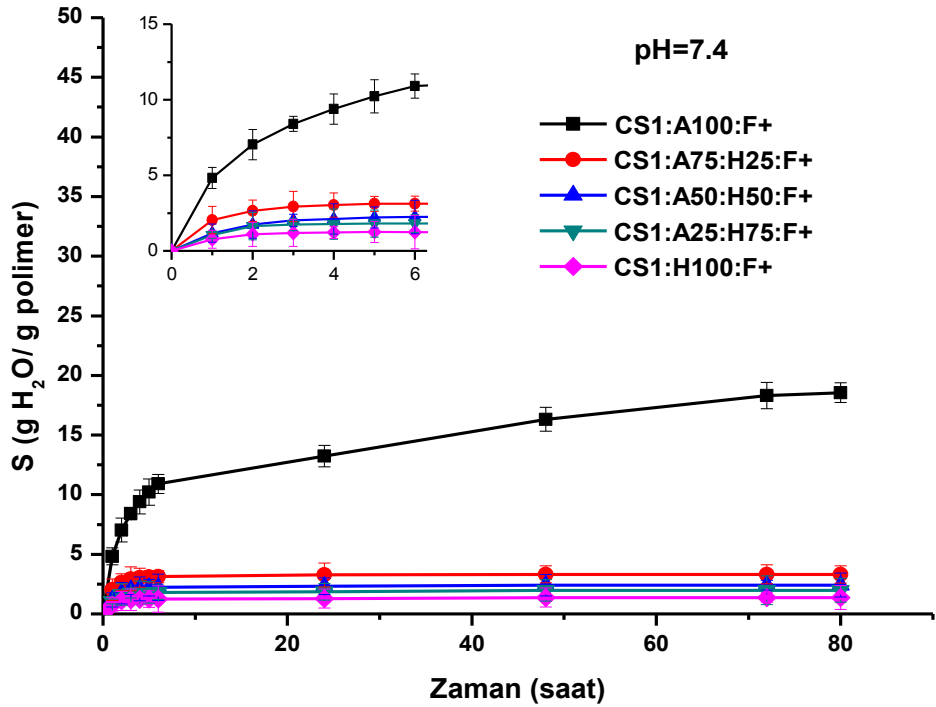


Şekil 4.53: CS içeren ve içermeyen tüm jellerin pH=2.1’deki şişme denge değerleri.

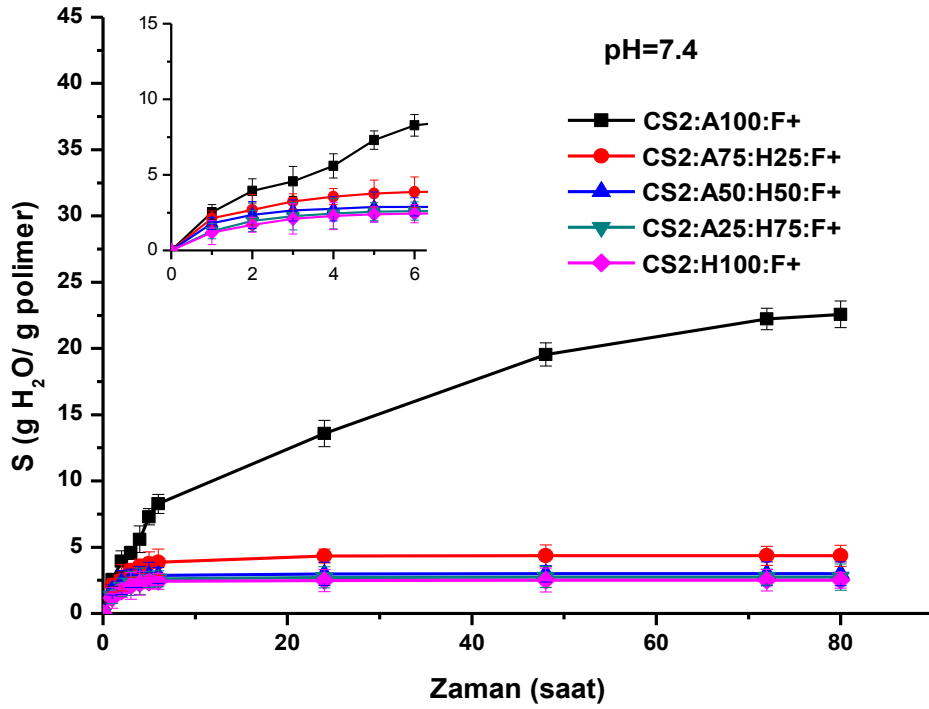
CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin pH=7.4’teki şişme değerlerinin zamanla değişimi Şekil 4.54-4.56’da verilmiştir. AAm içeriği en yüksek olan jellerin (A100:F+, CS1:A100:F+, CS2:A100:F+) şişme denge değerine 72 saatte ulaştığı, diğer jellerin ise şişme dengesine 6 saatte ulaştığı görülmektedir. CS içermeyen jellerin bu pH’teki şişme denge değerleri pH’ı 2.1 olan tampon çözeltide olduğu gibidir yani pH’a duyarlılık göstermemektedir. CS içeren jeller, pH=7.4’de pH=2.1’dekine oranla daha düşük şişme denge değerlerine sahiptir. Bunun nedeni ise amino gruplarının bu pH’da protone halde olmamasıdır (Kim ve diğ., 2005; Mahdavinia ve diğ., 2008). Bu bulgu, CS’ın polikationik yapısı nedeniyle CS içeren jellerin pH’a duyarlı olduğunun göstergesidir.



Şekil 4.54: CS0:F+ jellerinin pH=7.4'deki şişme değerlerinin zamanla değişimi.

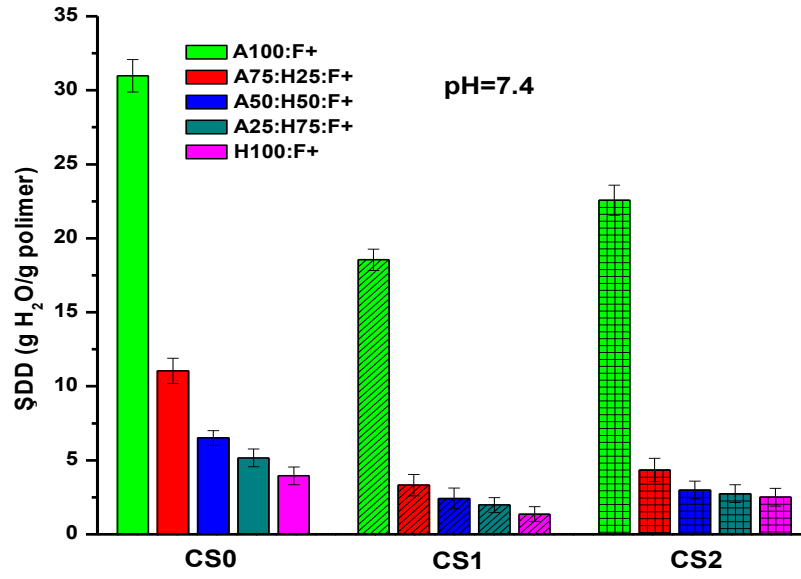


Şekil 4.55: CS1:F+ jellerinin pH=7.4'deki şişme değerlerinin zamanla değişimi.



Şekil 4.56: CS2:F+ jellerinin pH=7.4'deki şişme değerlerinin zamanla değişimi.

Hazırlanan ilaç yüklü jellerin pH'ı 7.4 olan tampon çözeltideki şişme denge değerleri Şekil 4.57'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Buna göre CS içermeyen jellerin pH=7.4'deki şişme denge değeri daha yüksektir. CS içermeyen jellerin bu pH'taki şişme denge değerleri ile destile su ve pH=2.1'deki şişme denge değerleri birbirine çok yakındır. Bu durum iyonik grup içermemelerinden de bekleneceği gibi kitosan içermeyen jellerin pH'a duyarlı olmadığını göstermektedir. CS miktarının artması ise jellerin pH=7.4'deki şişme denge değerlerini arttırmıştır. Bu değer CS1:A100:F+ ve CS2:A100:F+ jelleri için yaklaşık 4 g H₂O/g polimer iken; HMA içeren diğer jeller için daha düşüktür (0,57-1,14 g H₂O/g polimer).



Şekil 4.57: CS içeren ve içermeyen tüm jellerin pH=7.4'deki şişme denge değerleri.

İlaç yüklü olan çapraz bağlı CS jelleri ile CS0, CS1 ve CS2 jellerine ait şişme denge değerleri (ŞDD) Tablo 4.12'de toplu olarak verilmiştir. Tablo 4.12'den de anlaşılacağı gibi CS2:GA:F+ jellerinin şişme denge değerleri; CS1:GA:F+ jellerininkinden çapraz bağlanmanın daha fazla olması nedeniyle biraz daha düşüktür. CS0:F+ jellerinin pH'ı 2.1 ve 7.4'teki şişme denge değerleri arasında fark gözlenmemiştir. Bu durum, AAm ve HMA homopolimerleri ve bunların kopolimerlerinin de pH'a duyarlı olmamasından dolayı beklenen bir durumdur. CS içeren CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinde ise en yüksek şişme, bekleneceği gibi CS'daki amino gruplarının protonasyonu nedeniyle asidik ortamda görülmektedir. CS1:F+ jellerinde AAm homopolimeri (CS1:A100:F+) yanında CS'ın varlığı şişme denge değerini %30 azaltırken, HMA içeren jellerde bu azalma %65 civarındadır. HMA içeren CS1:F+ jellerinde pH=2.1'deki şişme denge değeri pH=7.4'teki değerlerin yaklaşık 6 katı iken CS1:A100:F+ jelinde bu değer 2 katı şeklindedir. pH=2.1'deki yüksek şişme denge değerleri NH₂ protonasyonundan kaynaklanmaktadır. HMA içeren CS1:F+ jellerinin destile su ve pH=7.4'teki değerleri aynı olmasına karşın CS1:A100:F+ jelinde destile suda iyonik şiddetin 0 (sıfır) olması nedeniyle pH=7.4'te daha düşük şişme denge değeri elde edilmiştir. AAm'in yüksek hidrofiliğe sahip olmasından dolayı CS1:A100:F+ jelinde yüksek şişme denge değerleri elde edilmiştir. CS2:F+ jellerinde ise AAm homopolimeri (CS2:A100:F+) yanında CS'ın varlığı destile sudaki şişme denge değerini %10 azaltırken, HMA içeren jellerde

bu azalma HMA miktarının artmasıyla %53 ile %35 arasında azalmaktadır. HMA içeren CS2:F+ jellerinde pH=2.1'deki şişme denge değeri pH=7.4'teki değerlerin yaklaşık 7.2 katı iken CS2:A100:F+ jelinde bu değer 2 katı şeklindedir. Bu durum CS'in varlığının CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinde şişme denge değerinin artış oranı olarak birbirine yakın olduğunu söylemektedir. CS1:F+ jelleri ile kıyaslanacak olursa CS2:A100:F+ jelinin şişme denge değerinde %24.7 oranında artış görülürken, CS2:H100:F+ jelinde bu oran %88.4 civarındadır, yani CS ve HMA miktarının artması ile şişme denge değerinde 1.2 ile 1.8 kat arasında artış görülmektedir. CS1:F+ jellerinin destile sudaki şişme denge değerleri, pH'ı 7.4 olan tampon çözeltisinden % 5-17 yüksek iken, bu oran CS2:F+ jellerinde % 6-23 oranındadır. AAm miktarı arttıkça destile su ve pH=7.4'deki şişme değerleri arasındaki bu fark artmakta; HMA miktarının artması ile ise azalmaktadır. Dolayısı ile CS içeren jellerde iyonik şiddetin şişme değerleri üzerinde etkili olduğu görülmektedir. CS1:F+ ve CS2:F+ jelleri karşılaştırıldığında CS2:F+ jellerinin şişme denge değerleri genel olarak daha yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da CS ve AAm/AAm ve HMA/HMA polimerleri arasında moleküller arası hidrojen bağı meydana gelmektedir. CS2:F+ jelinde hidrojen bağı yapmadan kalan CS'in NH₂ gruplarının daha fazla olduğundan CS1:F+ jeline göre şişme denge değerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Tablo 4.12: İlaç yüklenmiş jellerin destile su ve tampon çözeltiler (pH=2.1 ve pH=7.4) içerisindeki şişme denge değerleri.

Polimer Kodu		ŞDD (g H ₂ O /g polimer)		
		Destile su	pH=2.1	pH=7.4
CS:GA:F+	CS1:GA:F+	1,77±0,03	1,98±0,05	0,87±0,03
	CS2:GA:F+	1,52±0,05	1,77±0,04	0,79±0,04
CS0:F+	A100:F+	31,97±1,1	31,14±1,0	30,98±1,1
	A75:H25:F+	11,18±0,8	11,05±1,0	11,04±0,9
	A50:H50:F+	6,98±0,6	6,78±0,8	6,51±1,0
	A25:H75:F+	5,69±0,5	5,54±0,6	5,16±0,6
	H100:F+	4,25±0,6	3,97±0,5	3,95±0,6
	CS1:A100:F+	22,32±0,9	36,01±1,1	18,55±0,8
CS1:F+	CS1:A75:H25:F+	3,67±0,6	21,62±1,0	3,32±0,7
	CS1:A50:H50:F+	2,55±0,5	17,54±0,8	2,42±1,0
	CS1:A25:H75:F+	2,11±0,5	10,59±0,8	1,98±1,0
	CS1:H100:F+	1,46±0,5	6,33±0,7	1,37±1,0
	CS2:A100:F+	27,83±0,9	40,27±1,0	22,58±1,0
CS2:F+	CS2:A75:H25:F+	5,21±0,8	34,44±1,2	4,35±0,8
	CS2:A50:H50:F+	3,91±0,6	24,11±0,7	2,99±0,9
	CS2:A25:H75:F+	3,56±0,6	20,75±0,9	2,75±1,0
	CS2:H100:F+	2,75±0,6	13,52±0,7	2,51±0,6

4.10. ŞİŞME KİNETİĞİ MEKANİZMASININ BELİRLENMESİ

Çalışma kapsamında sentezlenen CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin destile su, pH'ı 2.1 ve 7.4 olan tampon çözeltilerdeki şişme kinetiklerinin incelenmesi ve suyun difüzyon mekanizmasının belirlenmesi amacıyla, jellerin destile su, pH=2.1 ve pH=7.4'teki şişme değerleri belirlenmiştir. Elde edilen veriler ile deneysel kısımda belirtildiği şekilde,

$$F = M_t / M_d = K.t^n$$

bağıntısı gereğince $\ln F$ ile $\ln t$ arasında grafikten, n ve K değerleri hesaplanmıştır. Jellerin şişme kinetiğine ait n ve K değerleri ile korelasyon katsayıları Tablo 4.13 ve Tablo 4.14’de verilmiştir. Ürünlerin n değerleri 0.5027-0.7521 arasında, K değerleri ise 3.10^{-3} - 75.10^{-3} arasında değişmektedir. n değerlerinin 0.5 değerinin üstünde olması sebebiyle difüzyon mekanizmasının genel olarak non-Fickian tipi olduğu söylenebilir.

Tablo 4.13: CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin destile sudaki n , K ve R^2 değerleri.

Polimer Kodu	n (d. su)	$K(10^{-3})$ (d. su)	R^2 (d. su)
A100:F+	0.6754	6.84	0.9974
A75:H25:F+	0.5224	55.53	0.9952
CS0:F+ A50:H50:F+	0.5331	47.24	0.9979
A25:H75:F+	0.5740	46.44	0.9991
H100:F+	0.5514	58.06	0.9995
CS1:A100:F+	0.5197	21.88	0.997
CS1:A75:H25:F+	0.5027	74.83	0.9895
CS1:F+ CS1:A50:H50:F+	0.5138	71.93	0.9941
CS1:A25:H75:F+	0.5387	64.13	0.9995
CS1:H100:F+	0.5198	57.36	0.9884
CS2:A100:F+	0.6763	12.41	0.9866
CS2:A75:H25:F+	0.5583	50.55	0.9715
CS2:F+ CS2:A50:H50:F+	0.5210	61.04	0.9996
CS2:A25:H75:F+	0.5046	67.84	0.987
CS2:H100:F+	0.5104	75.21	0.9697

Gerek CS0:F+ gerekse CS2:F+ jellerinde yapıya HMA'nın girmesiyle azalan hidrofillik nedeniyle suyun ağ yapıya difüzyon hızı yavaşlamıştır, elde edilen n değerleri şişme hızının relaksasyon hızından daha düşük olduğunu işaret etmektedir. Yapıya HMA monomerinin girmesiyle CS0:F+ ve CS2:F+ jellerinin non-Fickian şişme davranışından Fickian şişme davranışına geçiş yaptığı görülmektedir.

CS1:F+ jellerinde CS ve AAm/HMA homopolimeri veya CS ve AAm-HMA kopolimeri arasında moleküller arası hidrojen bağlarının oluştuğu düşünülmektedir (Kim ve diğ., 2005). Su ile hidrojen bağı yapabilecek fonksiyonel grupların moleküller arası hidrojen bağlarında harcanması nedeniyle jel yapının suya ilgisi azalmaktadır. Bu durum CS1:F+ jellerinin şişme denge değerinin CS0:F+ ve CS2:F+ jellerinden daha düşük şişme denge değerine ulaştığını göstermektedir. CS1:F+ jelleri genel olarak şişme davranışını suyun difüzyon hızının belirlediği Fickian türü şişme davranışına daha yakındır.

CS0:F+ ve CS2:F+ jellerinde yapıya HMA'ın girmesi ve miktarının artmasıyla non-Fickian şişme davranışından Fickian şişme davranışına geçiş olurken, CS1:F+ jellerinde Fickian şişme davranışına daha yakın bir davranış gözlenmiştir. Bu durum CS1:F+ jelinde CS ile homopolimer (A100, H100)/kopolimer (Ax:Hy) zincirleri arasında moleküller arası hidrojen bağlarının oluşumu nedeniyle su molekülleriyle hidrojen bağı yapamaması ile açıklanabilir. Halbuki CS2:F+ jelinde CS miktarı fazla olduğu için su ile hidrojen bağı yapabilecek fonksiyonel gruplar nispeten daha çoktur ve dolayısıyla jelin suya ilgisi daha fazladır. Bu varsayım Tablo 4.13'te verilen şişme denge değerleri ile desteklenmektedir.

Tablo 4.14: CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin tampon çözeltilerdeki (pH=2.1 ve pH=7.4) n, K ve R² değerleri.

Polimer Kodu	n		K(10 ⁻³)		R ²		
	pH=2.1	pH=7.4	pH=2.1	pH=7.4	pH=2.1	pH=7.4	
CS0:F+	A100:F+	0.7192	0.7376	6.00	5.56	0.9969	0.9944
	A75:H25:F+	0.5122	0.5525	67.00	71.48	0.9961	0.9885
	A50:H50:F+	0.5856	0.6121	32.30	32.87	0.9972	0.9989
	A25:H75:F+	0.6437	0.6545	32.90	33.22	0.9993	0.9991
	H100:F+	0.6276	0.6041	38.12	46.25	0.999	0.9988
CS1:F+	CS1:A100:F+	0.7083	0.5281	4.00	28.31	0.9981	0.9767
	CS1:A75:H25:F+	0.5643	0.5270	5.31	75.04	0.9952	0.930
	CS1:A50:H50:F+	0.6202	0.5741	6.98	45.70	0.9982	0.9958
	CS1:A25:H75:F+	0.574	0.5773	12.19	49.30	0.9982	0.9998
	CS1:H100:F+	0.5411	0.5478	23.72	54.33	0.9795	0.9891
CS2:F+	CS2:A100:F+	0.7035	0.6462	4.14	7.84	0.9975	0.9872
	CS2:A75:H25:F+	0.7232	0.5123	3.30	60.22	0.9931	0.9604
	CS2:A50:H50:F+	0.6760	0.5826	5.26	58.52	0.9956	0.9437
	CS2:A25:H75:F+	0.6794	0.5770	5.01	43.59	0.9963	0.9988
	CS2:H100:F+	0.6104	0.5752	11.43	44.43	0.9988	0.9996

pH=2.1’de A100 jelinde CS’in varlığı veya miktarının artması n değerini etkilememiş ve CS içeren ve içermeyen A100 jellerinin şişme kinetiği veya su absorpsiyonu non-Fickian tipi şişme mekanizması ile gerçekleşmektedir. Tüm jellerde polimere HMA’nın girmesi şişme kinetiğini genel olarak non-Fickian’dan Fickian’a yaklaştırmıştır. pH=2.1’deki n değerleri, CS2:F+ jelinin CS1:F+ jeline göre bütün jel bileşimlerinde daha non-Fickian bir mekanizma ile su absorbladığını göstermektedir. CS1:F+ jelleri pH=7.4’de destile suda olduğu gibi Fickian türü şişme davranışına daha yakındır. CS2:F+ jelleri hem pH=2.1 hem pH=7.4’te non-Fickian; ancak pH=2.1’de daha non-Fickian şişme davranışı sergilemektedir. Jellerin Tablo 4.15 ve 4.16’da verilen pH=2.1 ve 7.4’deki şişme kinetiğine ait “n” değerleri tüm jellerin her iki ortamda non-Fickian

bir mekanizma ile su absorbladığını ve aralarında da belirgin bir farkın olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.15: CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin pH=2.1'deki "n" değerleri.

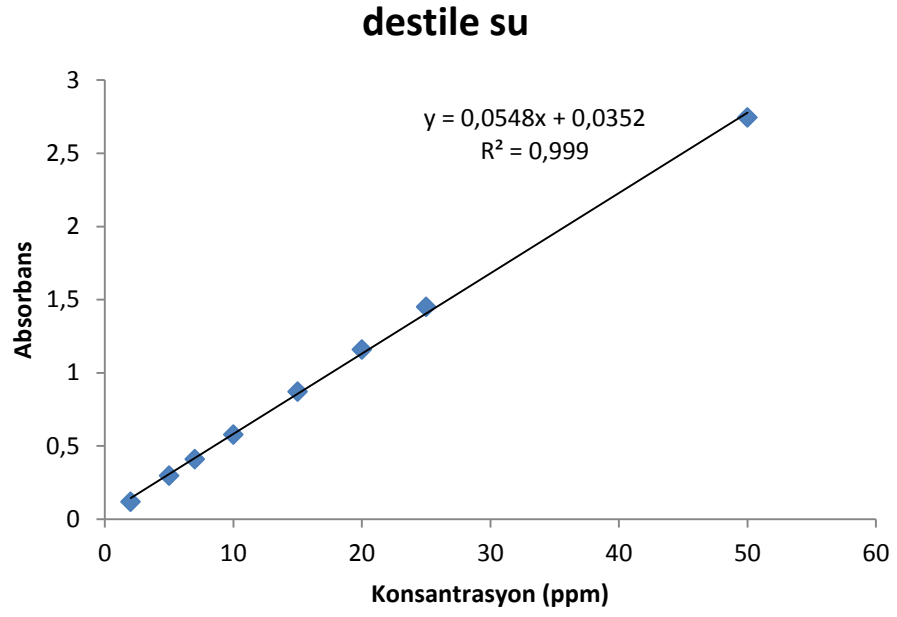
Polimer Kodu	pH=2.1'deki "n" değerleri		
	CS0:F+	CS1:F+	CS2:F+
A100:F+	0.7192	0.7083	0.7035
A75:H25:F+	0.5122	0.5643	0.7232
A50:H50:F+	0.5856	0.6202	0.6760
A25:H75:F+	0.6437	0.5740	0.6794
H100:F+	0.6276	0.5411	0.6104

Tablo 4.16: CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin pH=7.4'deki "n" değerleri.

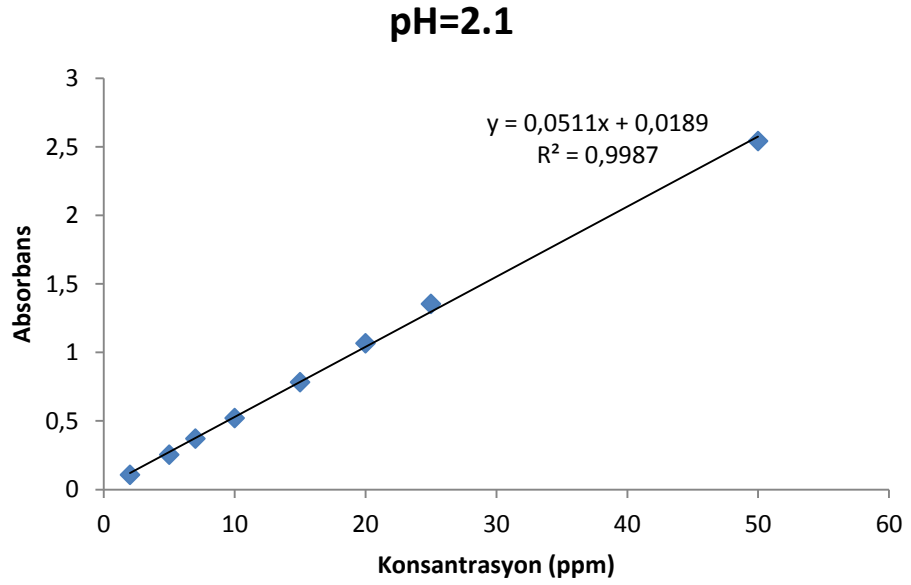
Polimer Kodu	pH=7.4'deki "n" değerleri		
	CS0:F+	CS1:F+	CS2:F+
A100:F+	0.7376	0.5281	0.6462
A75:H25:F+	0.5525	0.5270	0.5123
A50:H50:F+	0.6121	0.5741	0.5826
A25:H75:F+	0.6545	0.5773	0.5770
H100:F+	0.6041	0.5478	0.5752

4.11. İLAÇ YÜKLEME VE SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

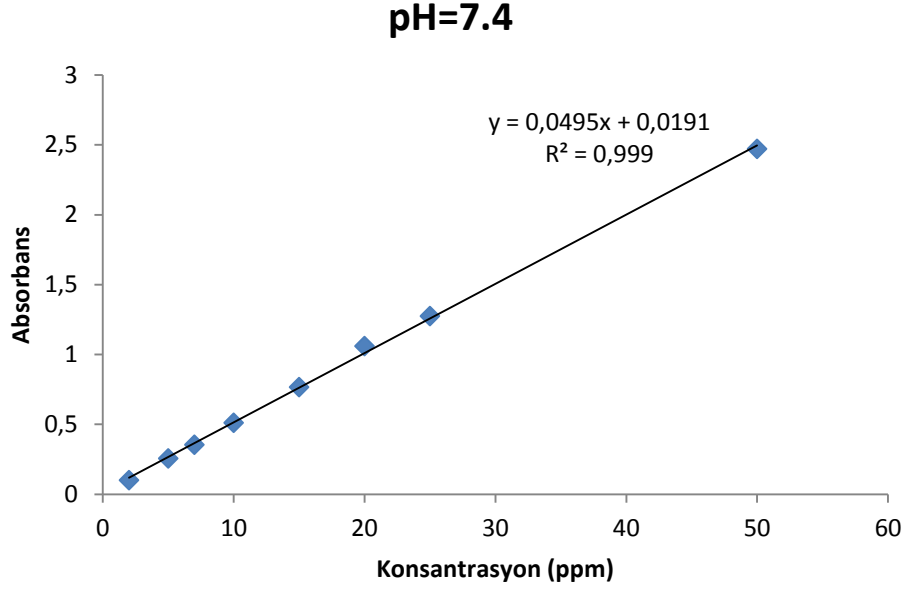
Yapılan deneysel çalışmalarda, 5-FU'nun maksimum absorbans değerini verdiği dalga boyu, 190-900 nm arasında tarama yapılarak belirlenmiş ve λ_{\max} = 266 nm olarak belirlenmiştir. Yüklenen ve salınan ilaç miktarını kantitatif olarak belirlemek amacıyla 5-FU'nun destile su ile pH'ı 2.1 ve 7.4 olan tampon çözeltilerde farklı konsantrasyonlardaki (2, 5, 7, 10, 15, 20, 25 ve 50 ppm) çözeltileri hazırlanmış ve maksimum dalga boyunda (266 nm) absorbansları ölçülerek kalibrasyon eğrileri elde edilmiştir. Hazırlanan kalibrasyon eğrileri Şekil 4.58- 4.60'da verilmiştir.



Şekil 4.58: 5-FU'a ait destile sudaki kalibrasyon eğrisi.



Şekil 4.59: 5-FU'a ait pH=2.1'deki kalibrasyon eğrisi.



Şekil 4.60: 5-FU'a ait pH=7.4'deki kalibrasyon eğrisi.

Salım çalışmaları için ilaç yüklü kuru jel diskler 37°C'daki su banyosunda 10 ml'lik tampon çözelti içinde bekletilmiş ve zamana bağlı olarak çözeltideki 5-FU konsantrasyonları ölçülmüştür. Belirli zaman aralıklarında yapılan ölçümlerde 3 ml çözelti alınmış, yerine 3 ml tampon çözelti eklenmiştir. Absorbans değerleri spektrofotometrik olarak tayin edilmiş ve Bölüm 3.3.11'de anlatıldığı gibi jeller tarafından absorblanan ilaç miktarları hesaplanmıştır.

Jellere yüklenen ilaç miktarları Tablo 4.17'de verilmiştir. Polimerizasyon öncesi monomer karışımına ilave edilen ilaç miktarı ile jelin yıkama suyunda bulunan ilaç miktarı arasındaki fark yapıya katılan ilaç miktarı olarak hesaplanmıştır. Tablodan anlaşıldığı gibi CS içermeyen jellere yüklenen ilaç miktarları CS içeren jellere göre daha düşüktür. Yüklenen ilaç miktarı, jeldeki HMA içeriğinin artması ile azalmaktadır. HMA'daki N-metilol gruplarından kaynaklanan çapraz bağlanma, çapraz bağ yoğunluğunda artışa neden olmakta ve bu da polimer zincirinin daha rijit olmasına yol açtığından polimer yapıdaki serbest hacmi azaltmaktadır. Bu durum jelde ilaç ile etkileşim yapacak fonksiyonel grup miktarının da azalmasına yol açmaktadır. Bu nedenle, jelde HMA içeriğinin artışı ilaç yükleme kapasitesi ve dolayısıyla ilacın % salım miktarının da azalmasına neden olmaktadır (Sairam ve diğ., 2006; Babu ve diğ., 2006; Rao ve diğ., 2009). Bunun yanı sıra, CS miktarının artması yüklenen ilaç

miktarının da arttığı görülmüştür. Tablo 4.17’de ayrıca ürünlerden salınan toplam ilaç miktarları da verilmiştir. Ürünlerin zamana bağlı % salım değerleri ise Şekil 4.61-4.68’de verilmiştir.

Tablo 4.17: Jellere yüklenen ilaç miktarları ile tampon çözeltilerdeki (pH=2.1 ve pH=7.4) salım yüzdeleri.

Polimer Kodu	İlaç yükleme etkinliği (%)	Yüklenen 5-FU (mg 5-FU/g katı polimer)	% Salım		
			pH=2.1	pH=7.4	
CS:GA:F+	CS1:GA:F+	12,5	62,4	56,6	50,1
	CS2:GA:F+	6,4	16,0	9,4	8,6
CS0:F+	A100:F+	12,7	16,8	21,0	21,2
	A75:H25:F+	11,2	14,5	18,6	17,7
	A50:H50:F+	10,2	12,1	13,0	13,0
	A25:H75:F+	9,8	10,7	9,7	9,3
	H100:F+	9,5	9,7	7,4	7,6
CS1:F+	CS1:A100:F+	29,0	31,3	63,5	52,4
	CS1:A75:H25:F+	26,5	27,3	56,1	51,2
	CS1:A50:H50:F+	20,3	19,5	51,7	46,7
	CS1:A25:H75:F+	17,0	15,2	40,3	38,4
	CS1:H100:F+	15,6	13,7	32,9	29,1
CS2:F+	CS2:A100:F+	41,9	42,7	80,5	73,5
	CS2:A75:H25:F+	41,0	34,7	69,9	64,5
	CS2:A50:H50:F+	32,4	25,0	63,0	56,7
	CS2:A25:H75:F+	22,4	16,5	44,8	39,8
	CS2:H100:F+	20,1	14,7	38,6	35,4

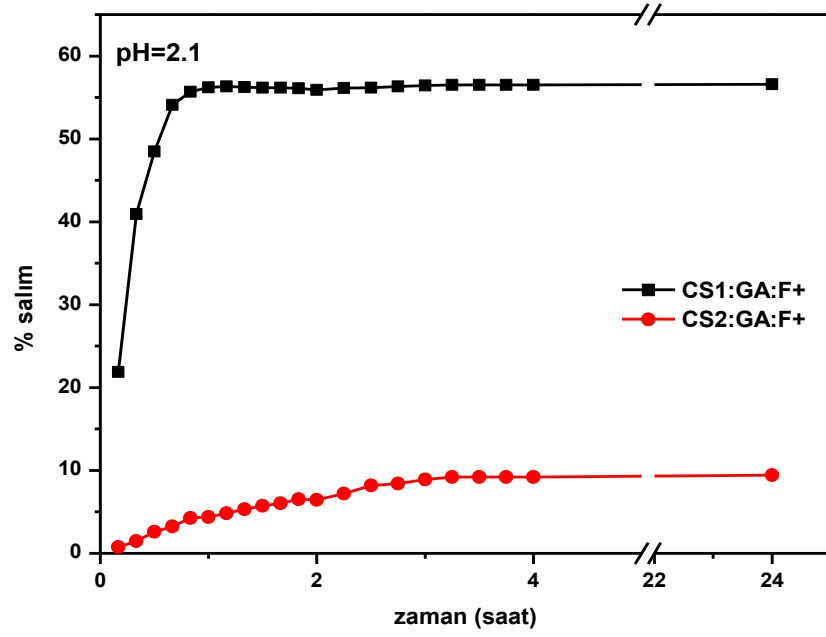
CS1:GA:F+ jeline yüklenen ilaç (5-FU) miktarı CS2:GA:F+ jeline yüklenenin 4 katıdır ve bu jelden salınan ilaç miktarı CS2:GA:F+ jelinden her iki pH’ta salınan ilaç miktarının 6 katıdır. İlaç salım miktarları Tablo 4.17’de görüleceği gibi hemen hemen

değişmemiştir. Çünkü CS'in pH'a cevap veren NH_2 grupları GA ile reaksiyon vererek bloke olmakta ve bu nedenle ilaç salımı pH'dan bağımsız olmaktadır.

Gerek CS0:F+ gerekse CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinde HMA'nın varlığı ve miktarının artması yüklenen ilaç miktarını azaltmıştır. CS içeren jellerde de CS'in varlığı ve miktarının artması hem yüklenen hem de salınan ilaç miktarını arttırmıştır. CS0:F+ jelleri pH'a duyarlı olmadıklarından ilaç salımının bekleneceği gibi pH'dan bağımsız olduğu belirlenmiştir. Yapıya CS'in girmesi ile CS0:F+ jellerine göre hem yüklenen hem de salınan ilaç miktarı artmıştır. Bu artış CS içeriğinin daha fazla olduğu CS2:F+ jellerinde daha fazladır. CS içeren jellerde HMA içeriğinin artması yüklenen ve salınan ilaç miktarını düşürmüştür. Ancak CS1:H100:F+ ve CS2:H100:F+ jellerine yüklenen ilaç miktarları H100:F+ jeline yüklenene göre sırasıyla 1.4 ve 1.5 katıdır. Buna karşılık bu jellerden salınan ilaç miktarları pH'dan bağımsız olarak 4-5 kat artmıştır.

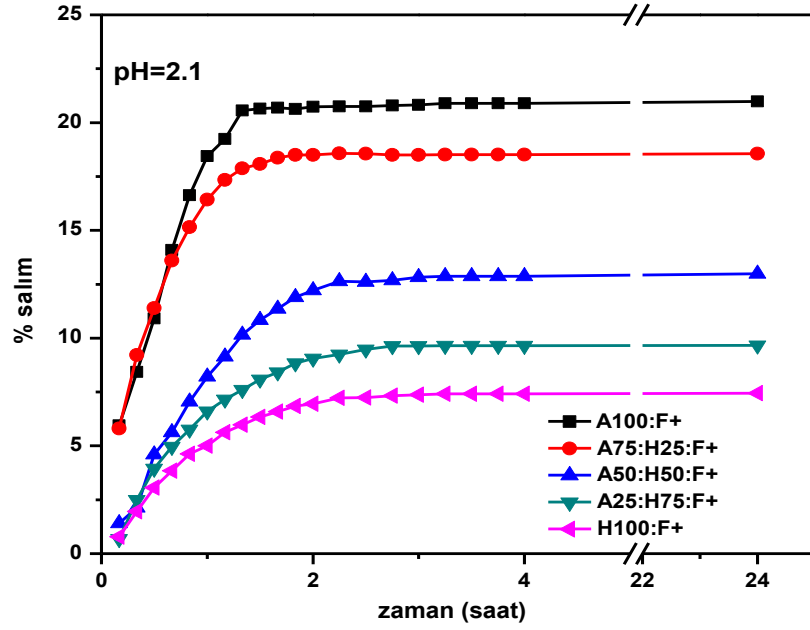
Tüm jel bileşimleri için CS'in varlığı salınan ilaç miktarını CS içermeyen jele göre 3-5 kat arttırmıştır. CS1:A100:F+ ve CS2:A100:F+ jellerinde CS'in varlığı A100:F+ jeline göre yüklenen ilaç miktarını sırasıyla 1.9 ve 2.5 kat artırırken; salınan ilaç miktarını 3-4 kat arttırmıştır. CS içeren jellerden asidik ortamda salınan ilaç yüzdesi pH=2.1'de pH=7.4'e göre %2-10 kadar fazladır. CS2:A100:F+ jelinden her iki pH'da salınan ilaç miktarı CS1:A100:F+ jeline göre %20 oranında daha fazladır. Jelde CS'in varlığı ve miktarının artması hazırlanacak CS3:A100:F+ jelinden yüklenecek ilacın tamamının veya tamamına yakınının salınabileceğini düşündürmektedir. Ancak yüksek oranlardaki HMA içeriği hem yüklenen hem de salınan ilaç miktarını azalttığından 5-FU salımı için hazırlanacak polimerde yüksek oranda kullanımının uygun olmadığı belirlenmiştir.

Şekil 4.61'de GA ile çapraz bağlanmış CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin pH=2.1'de 5-FU salımına ilişkin % salım grafiği görülmektedir. CS1:F+ jelinin pH=2.1'deki salım yüzdesi CS2:F+ jeline göre oldukça fazladır ve her iki pH'daki salım için 6 katıdır.



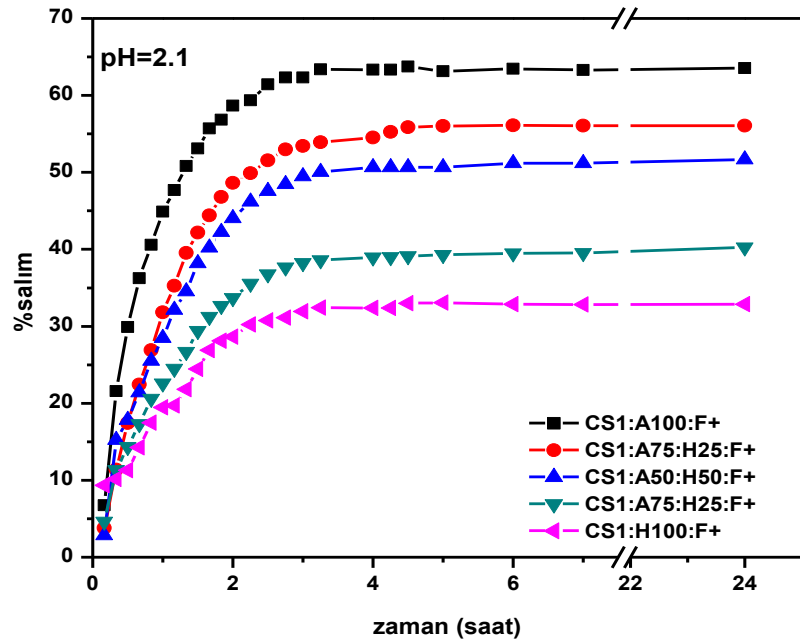
Şekil 4.61: CS:GA:F+ jellerinin pH=2.1'deki zamana bağlı % salım grafiği.

Şekil 4.62-4.64'de CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin pH=2.1'deki % salım grafikleri görülmektedir. Şekil 4.62'de görüldüğü gibi CS ihtiva etmeyen jellerin % salım değerleri şişme denge değerleriyle uyumlu olarak daha düşüktür. Ayrıca artan AAm miktarına bağlı olarak çapraz bağlanma yoğunluğunun az, yani şişmenin yüksek olduğu jellerde % salım değerlerinin de yüksek olduğu bulunmuştur. A100:F+ ve A75:H25:F+ jelleri yaklaşık olarak 80 dakikada salım dengesine ulaşırken, HMA içeriği yüksek olan jellerin (A50:H50:F+, A25:H75:F+, H100:F+) 2 saatte dengeye ulaştığı görülmüştür.



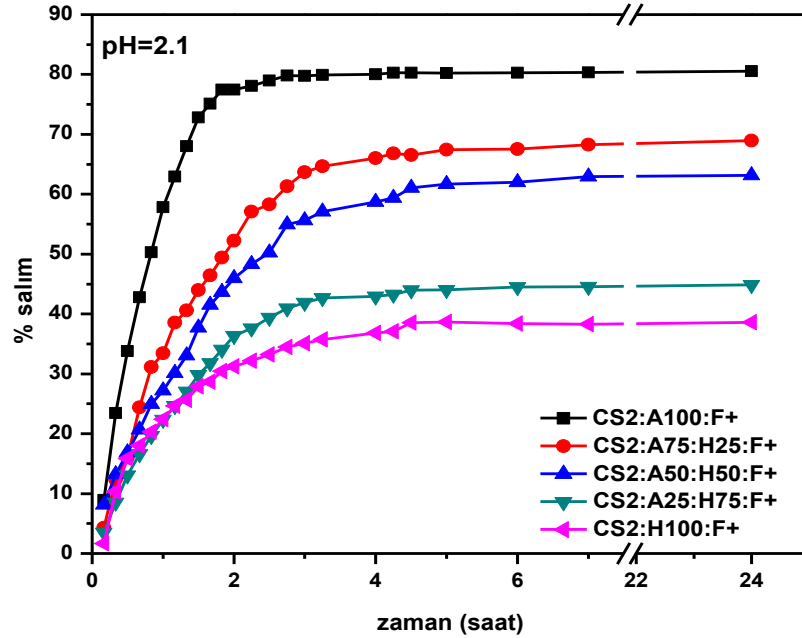
Şekil 4.62: CS0:F+ jellerinin pH=2.1'deki ilaç salımının zamanla değişimi.

CS1:F+ jellerinin pH=2.1'deki % salım grafiği Şekil 4.63'de verilmiştir. Bu şekilde yapıya CS'nın dahil olması ile hem % salım hem de salım dengesine ulaşma süresinin arttığı görülmektedir. A100:F+ ürünü için pH=2.1'de % salım=21,0 iken, CS1:A100:F+ ürünü için bu değer 3 katı olarak %63,5'tir. CS1:F+ jellerinin salım dengesine gelme süresi yaklaşık olarak 2-3 saattir.



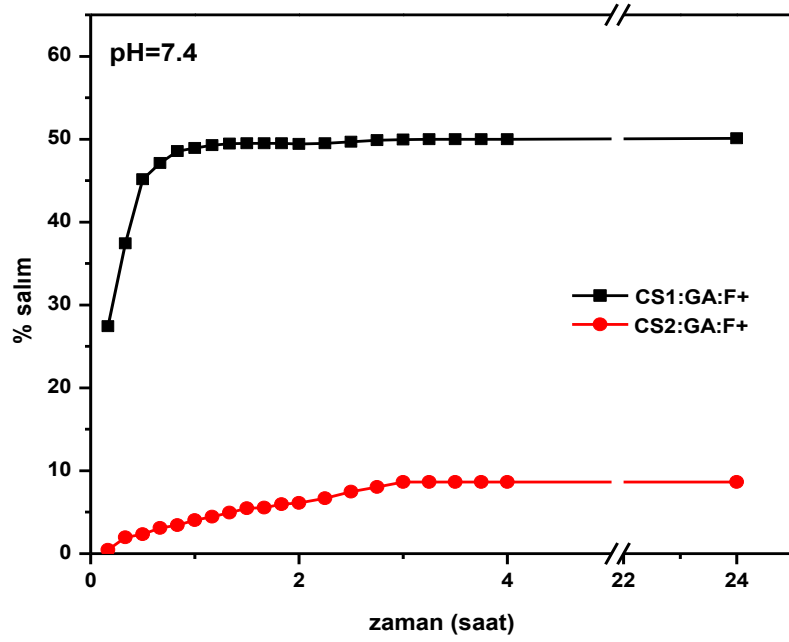
Şekil 4.63: CS1:F+ jellerinin pH=2.1'deki ilaç salımının zamanla değişimi.

CS2:F+ jellerinin pH=2.1'deki % salım grafiği Şekil 4.64'de verilmiştir. Kitosan konsantrasyonunun %1'den %2'ye çıkarılması ile % salımın arttığı görülmektedir. CS1:A100:F+ ürünü için pH=2.1'de % salım=63,5 iken, CS2:A100:F+ ürünü için bu oran %80,5'e çıkmaktadır. CS2:A100:F+ ürününün dengeye gelme süresi yaklaşık olarak 3 saat iken CS2:A75:H25:F+ ile CS2:A50:H50:F+ ürünü için 5 saat ve CS2:A25:H75:F+ ile CS2:H100:F+ ürünleri için yaklaşık 4 saattir. CS2:A100:F+ ürününün % salım değeri daha yüksek olmasına karşın çapraz bağlanma yoğunluğunun düşük olması salımın ani, hızlı ve fazla olmasına neden olmaktadır (Sairam ve diğ., 2006; Babu ve diğ., 2006; Rao ve diğ., 2008; Rao ve diğ., 2009).



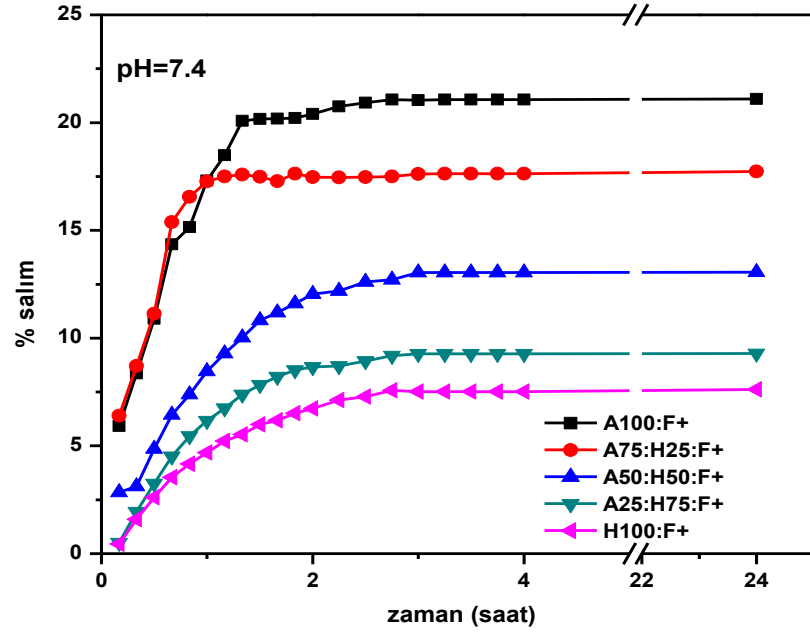
Şekil 4.64: CS2:F+ jellerinin pH=2.1'deki ilaç salımının zamanla değişimi.

Şekil 4.65'de GA ile çapraz bağlanmış CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin pH=7.4'deki % salım grafiği görülmektedir. CS1:GA:F+ ve CS2:GA:F+ jellerinin nötral ortamdaki salım yüzdeleri asidik ortamdakine göre %3 ila %11 oranında beklenildiği gibi daha düşüktür. CS:GA:F+ jellerinde ilaç salım yüzdesi farkı; düşük CS konsantrasyonuna sahip jelde (CS1:GA:F+) farklı pH'lar arasında fazla iken, yüksek CS konsantrasyonuna sahip jelde (CS2:GA:F+) bu fark oldukça düşüktür.

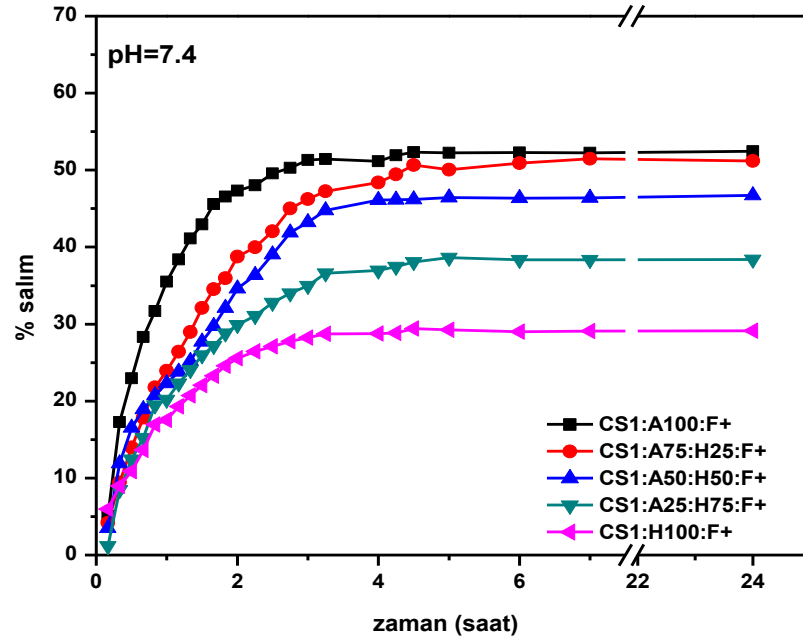


Şekil 4.65: CS:GA:F+ jellerinin pH=7.4'deki ilaç salımının zamanla değişimi.

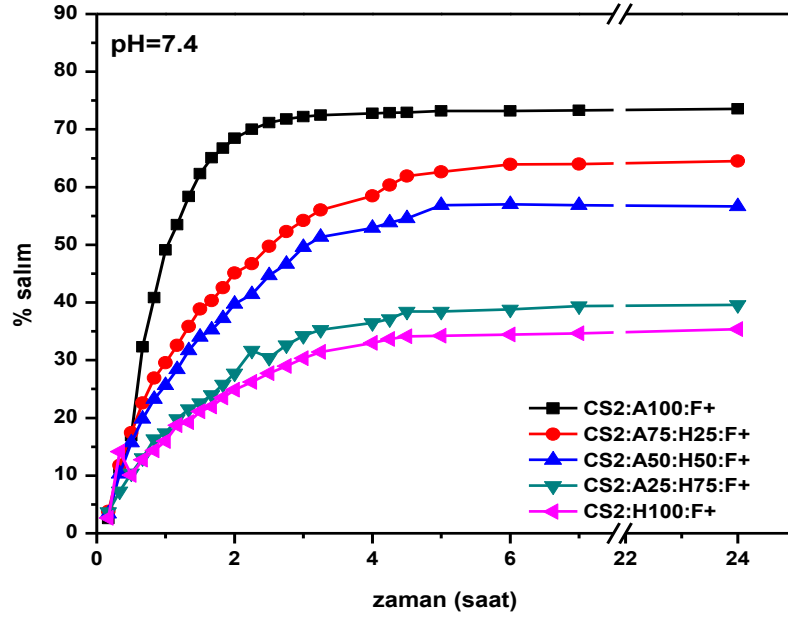
Şekil 4.66-4.68'de CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin pH=7.4'de 5-FU salımının zamanla değişimi verilmiştir. Hazırlanan jellerin pH=7.4'te % salım değerleri asidik pH'takine göre daha düşük olmakla beraber, CS içermeyen jellerden salım yüzdesi asidik ortamdaki % salım değerleri ile aynıdır. Bu durum CS içermeyen jellerin pH'a duyarlı olmamasından kaynaklanmaktadır. CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin asidik ve nötral ortamdaki salım değerleri arasındaki fark, AAm miktarı arttıkça artmakta, HMA miktarının artması ile ise azalmaktadır. CS1:F+ jelinin pH=7.4'deki salım yüzdesi CS2:F+ jeline göre daha düşüktür.



Şekil 4.66: CS0:F+ jellerinin pH=7.4’de 5-FU salımının zamanla değişimi.



Şekil 4.67: CS1:F+ jellerinin pH=7.4’de 5-FU salımının zamanla değişimi.



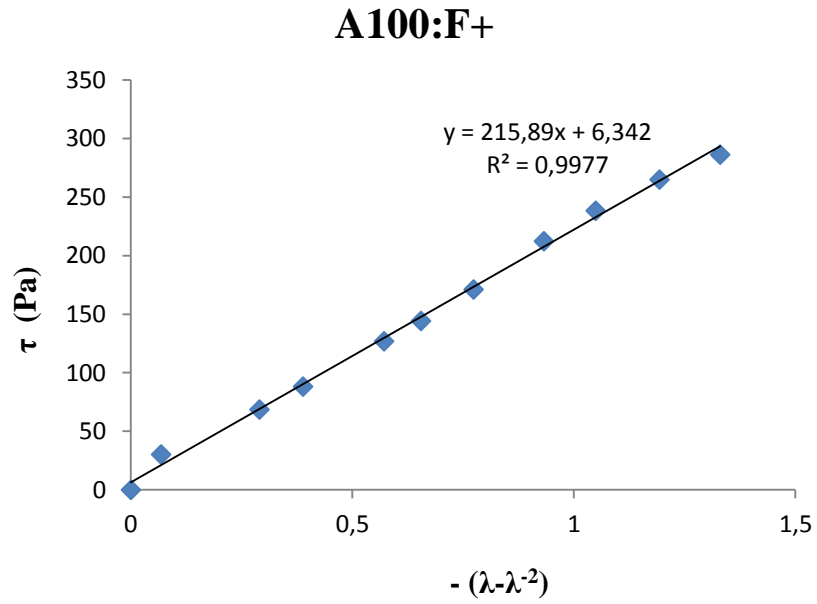
Şekil 4.68: CS2:F+ jellerinin pH=7.4’de 5-FU salımının zamanla değişimi.

4.12. GERİLİM-GERİNİM ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Hidrojellerin gerilim – gerinim değerleri Şekil 2.9’da gösterilen düzenek yardımıyla ölçülmüş ve ilgili değerler Bölüm 3.3.12’de anlatıldığı şekilde bulunarak Tablo 4.18–4.32’de verilmiştir. Ürünlerin gerilim-gerinim eğrileri ise Şekil 4.69-4.83’de verilmiştir.

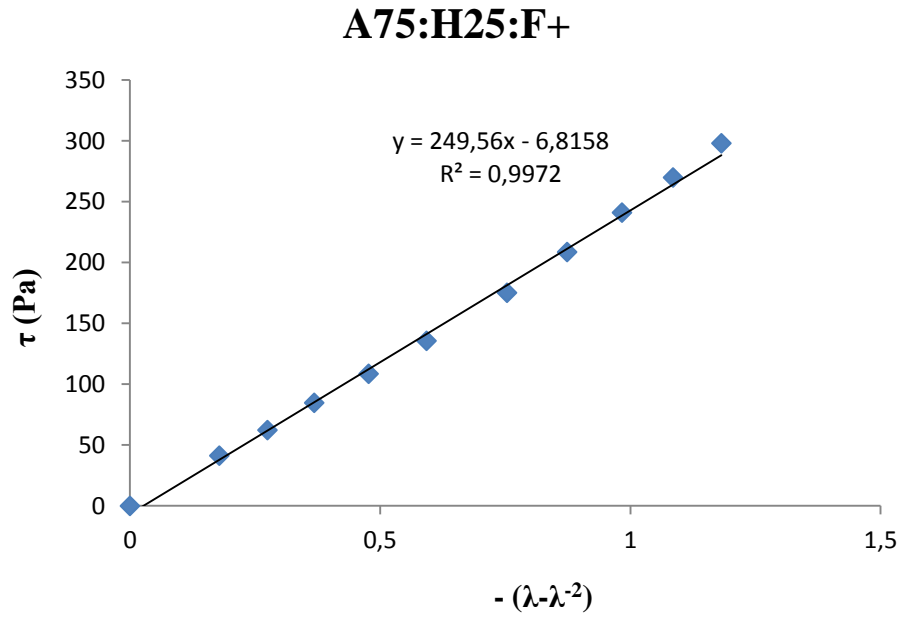
Tablo 4.18: A100:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,00851	0,02116	0,0000	0,00000	0,00000	0,00874	1,00000	0,00000	0,00000
0,00882	0,02153	0,0108	30,25237	0,00019	0,00855	0,97781	-0,06809	0,06809
0,00884	0,02127	0,0221	61,90532	0,00069	0,00806	0,92143	-0,25639	0,25639
		0,0315	88,23609	0,00100	0,00775	0,88586	-0,38845	0,38845
		0,0453	126,89191	0,00139	0,00736	0,84136	-0,57127	0,57127
		0,0515	144,25901	0,00155	0,00719	0,82272	-0,65466	0,65466
		0,0611	171,15001	0,00177	0,00697	0,79779	-0,77338	0,77338
		0,0758	212,32685	0,00204	0,00671	0,76714	-0,93210	0,93210
		0,0851	238,37751	0,00222	0,00652	0,74632	-1,04903	1,04903
		0,0946	264,98839	0,00243	0,00632	0,72253	-1,19299	1,19299
		0,1022	286,27710	0,00261	0,00613	0,70160	-1,32991	1,32991

**Şekil 4.69:** A100:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

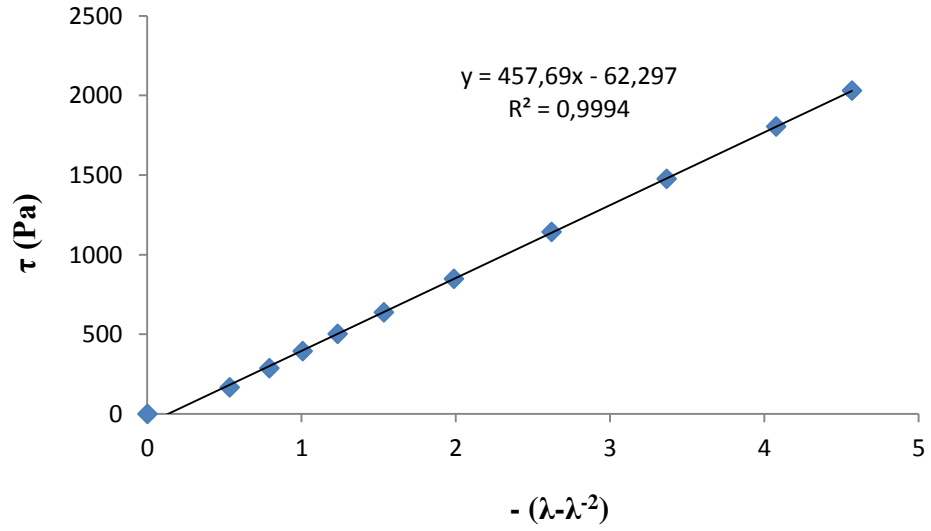
Tablo 4.19: A75:H25:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,01429	0,01845	0,0000	0,00000	0,00000	0,00146	1,00000	0,00000	0,00000
0,01469	0,01926	0,0116	41,30333	0,00082	0,01375	0,94387	-0,17860	0,17860
0,01474	0,01902	0,0175	62,31106	0,00122	0,01335	0,91628	-0,27479	0,27479
		0,0238	84,74304	0,00159	0,01299	0,89110	-0,36824	0,36824
		0,0305	108,59927	0,00199	0,01259	0,86365	-0,47701	0,47701
		0,0381	135,66007	0,00238	0,01219	0,836482	-0,59270	0,59270
		0,0492	175,18308	0,00289	0,01168	0,80183	-0,75355	0,75355
		0,0586	208,65302	0,00323	0,01134	0,77809	-0,87366	0,87366
		0,0677	241,05477	0,00353	0,01104	0,75784	-0,98332	0,98332
		0,0758	269,89589	0,00379	0,01079	0,74014	-1,08531	1,08531
		0,0837	298,02489	0,00402	0,01055	0,72429	-1,18193	1,18193

**Şekil 4.70:** A75:H25:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

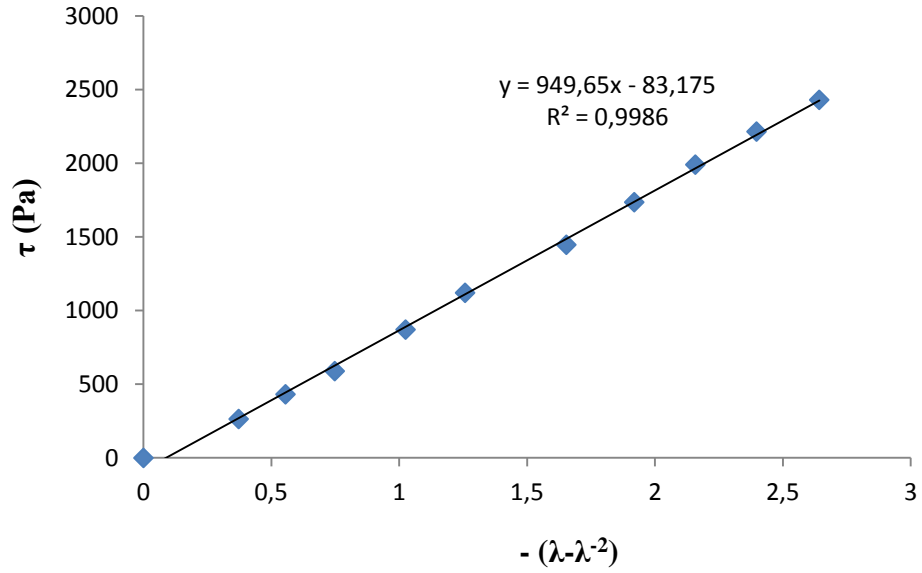
Tablo 4.20: A50:H50:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,00989	0,01686	0,0000	0,00000	0,00000	0,01005	1,00000	0,00000	0,00000
0,01024	0,01620	0,0359	167,01617	0,00151	0,00854	0,85025	-0,53302	0,53302
0,01002	0,01657	0,0618	287,50973	0,00207	0,00798	0,79433	-0,79056	0,79056
		0,0848	394,51174	0,00247	0,00757	0,75373	-1,00649	1,00649
		0,1081	502,90942	0,00285	0,00720	0,71622	-1,23321	1,23321
		0,1372	638,29022	0,00328	0,00677	0,67323	-1,53308	1,53308
		0,1747	812,75001	0,00374	0,00631	0,62816	-1,90616	1,90616
		0,2458	1143,5258	0,00441	0,00563	0,56070	-2,62016	2,62016
		0,3175	1477,0929	0,00494	0,00511	0,50806	-3,36604	3,36604
		0,3882	1806,0077	0,00534	0,00471	0,46905	-4,07614	4,07614
		0,4367	2031,6424	0,00556	0,00449	0,44657	-4,56792	4,56792

A50:H50:F+**Şekil 4.71:** A50:H50:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

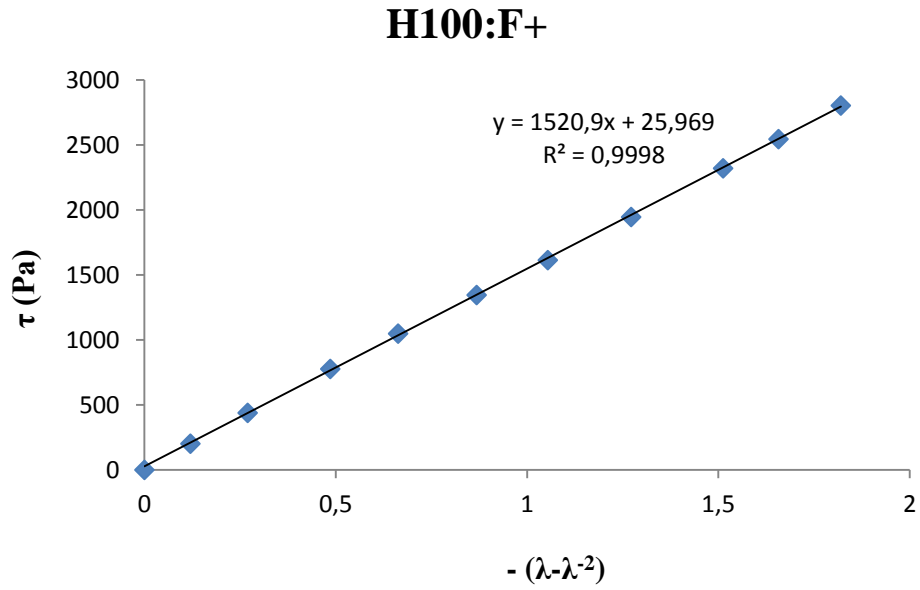
Tablo 4.21: A25:H75:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,00907	0,01638	0,0000	0,00000	0,00000	0,00899	1,00000	0,00000	0,00000
0,00889	0,01599	0,0542	264,25712	0,00099	0,00800	0,89003	-0,37235	0,372353
0,00902	0,01611	0,0886	431,97750	0,00139	0,00760	0,84500	-0,55553	0,55553
		0,1209	589,45914	0,00177	0,00722	0,80297	-0,74802	0,74802
		0,1787	871,26839	0,00224	0,00675	0,75048	-1,02501	1,02501
		0,2299	1120,8987	0,00259	0,00641	0,71245	-1,25764	1,25764
		0,2968	1447,0759	0,00308	0,00592	0,65775	-1,65370	1,65370
		0,3561	1736,1985	0,00336	0,00564	0,62672	-1,91922	1,91922
		0,4084	1991,1920	0,00358	0,00541	0,60193	-2,15809	2,15809
		0,4544	2215,4693	0,00378	0,00521	0,57958	-2,39741	2,39741
		0,4986	2430,9705	0,00397	0,00503	0,55890	-2,64250	2,64250

A25:H75:F+**Şekil 4.72:** A25:H75:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

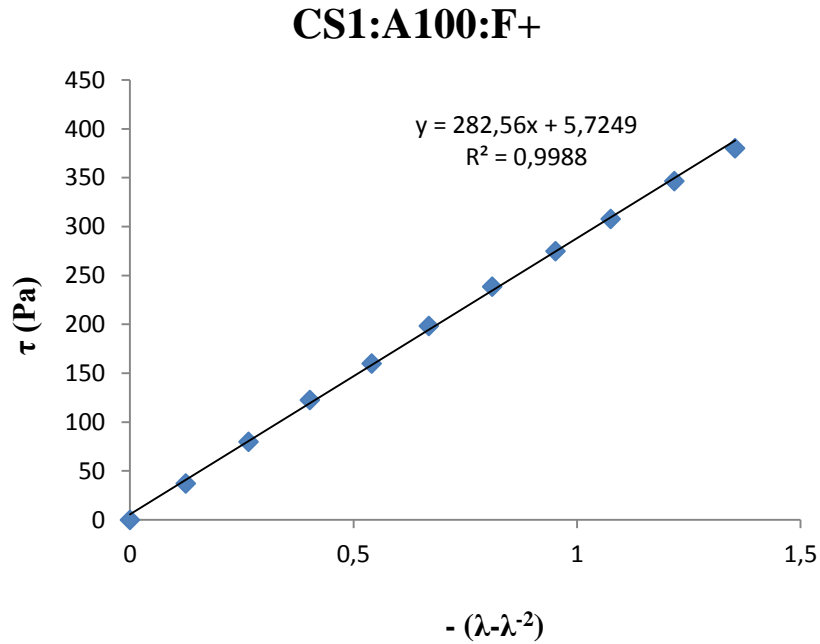
Tablo 4.22: H100:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,00836	0,01541	0,0000	0,00000	0,00000	0,00878	1,00000	0,00000	0,00000
0,00878	0,01468	0,0359	201,62617	0,00034	0,00845	0,96152	-0,12013	0,12013
0,00921	0,01508	0,0781	438,63520	0,00072	0,00806	0,91769	-0,26976	0,26976
		0,1383	776,73813	0,00122	0,00757	0,86156	-0,48565	0,48565
		0,1867	1048,5684	0,00157	0,00721	0,82091	-0,66300	0,66300
		0,2396	1345,6721	0,00194	0,00684	0,77913	-0,86821	0,86821
		0,2874	1614,1326	0,00224	0,00655	0,74543	-1,05423	1,05423
		0,3465	1946,0576	0,00255	0,00624	0,71025	-1,27211	1,27211
		0,4132	2320,6666	0,00285	0,00594	0,67598	-1,51247	1,51247
		0,4532	2545,3198	0,00301	0,00577	0,65731	-1,65724	1,65724
		0,4992	2803,6708	0,00318	0,00560	0,63784	-1,82016	1,82016

**Şekil 4.73:** H100:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

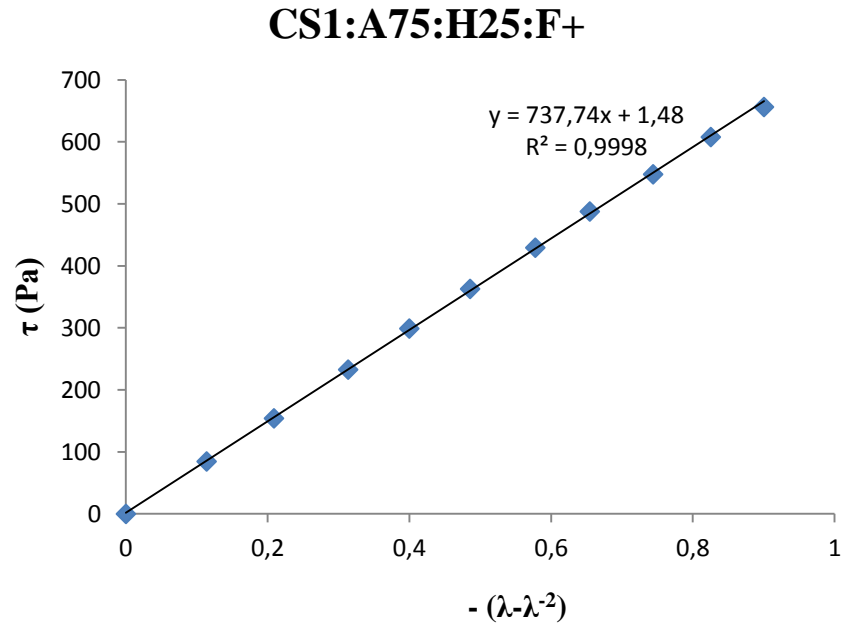
Tablo 4.23: CS1:A100:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,01729	0,03175	0,0000	0,00000	0,00000	0,01733	1,00000	0,00000	0,00000
0,01752	0,03142	0,0294	37,29813	0,00069	0,01664	0,96008	-0,12482	0,12482
0,01719	0,03187	0,0630	79,92457	0,00141	0,01593	0,91894	-0,26525	0,26525
		0,0967	122,67788	0,00204	0,01529	0,88225	-0,40249	0,40249
		0,1261	159,97601	0,00263	0,01471	0,84844	-0,54073	0,54073
		0,1564	198,41592	0,00313	0,01421	0,81971	-0,66855	0,66855
		0,1881	238,63194	0,00363	0,01370	0,79040	-0,81027	0,81027
		0,2167	274,91516	0,00410	0,01323	0,76352	-0,95186	0,95186
		0,2427	307,8999	0,00448	0,01286	0,74183	-1,07534	1,07534
		0,2732	346,59354	0,00488	0,01246	0,71864	-1,21772	1,21772
		0,2997	380,21261	0,00523	0,01210	0,69815	-1,35347	1,35347

**Şekil 4.74:** CS1:A100:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

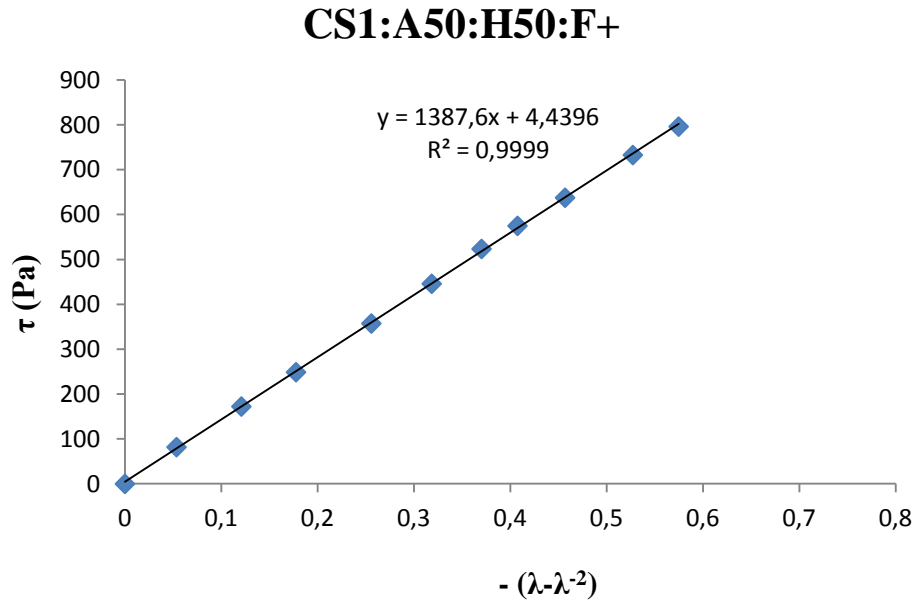
Tablo 4.24: CS1:A75:H25:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,01786	0,03144	0,0000	0,00000	0,00000	0,01765	1,00000	0,00000	0,00000
0,01762	0,03063	0,0639	84,62542	0,00065	0,01700	0,96345	-0,11386	0,11386
0,01746	0,03095	0,1164	154,15334	0,00115	0,01650	0,93500	-0,20886	0,20886
		0,1758	232,81922	0,00167	0,01598	0,90565	-0,31357	0,31357
		0,2258	299,03629	0,00207	0,01558	0,88292	-0,39986	0,39986
		0,2741	363,00198	0,00244	0,01520	0,86156	-0,48563	0,48563
		0,3243	429,48392	0,00283	0,01482	0,83991	-0,57761	0,57761
		0,3684	487,88737	0,00313	0,01452	0,82274	-0,65457	0,65457
		0,4137	547,88004	0,00346	0,01418	0,80382	-0,74389	0,74389
		0,4591	608,00514	0,00375	0,01390	0,78744	-0,82531	0,82531
		0,4957	656,47604	0,00401	0,01364	0,77304	-0,90032	0,90032

**Şekil 4.75:** CS1:A75:H25:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

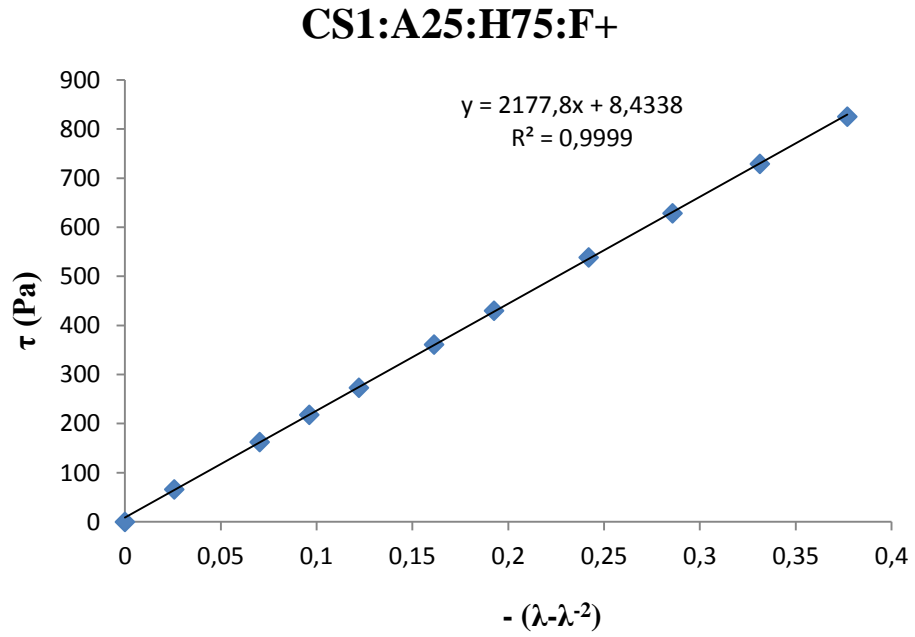
Tablo 4.25: CS1:A50:H50:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,01437	0,02857	0,0000	0,00000	0,00000	0,01413	1,00000	0,00000	0,00000
0,01381	0,02838	0,0512	81,95571	0,00025	0,01388	0,98245	-0,05360	0,05360
0,01421	0,02766	0,1077	172,39511	0,00055	0,01358	0,96129	-0,12088	0,12088
		0,1555	248,90845	0,00079	0,01334	0,94416	-0,17762	0,17762
		0,2233	357,43573	0,00111	0,01302	0,92159	-0,25583	0,25583
		0,2786	445,95429	0,00135	0,01278	0,90432	-0,31849	0,31849
		0,3271	523,58812	0,00155	0,01258	0,89059	-0,37021	0,37021
		0,3592	574,97050	0,00168	0,01245	0,88096	-0,40754	0,40754
		0,3984	637,71784	0,00186	0,01227	0,86858	-0,45693	0,45693
		0,4578	732,79927	0,00210	0,01203	0,85159	-0,52732	0,52732
		0,4974	796,18688	0,00225	0,01188	0,84055	-0,57482	0,57482

**Şekil 4.76:** CS1:A50:H5F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

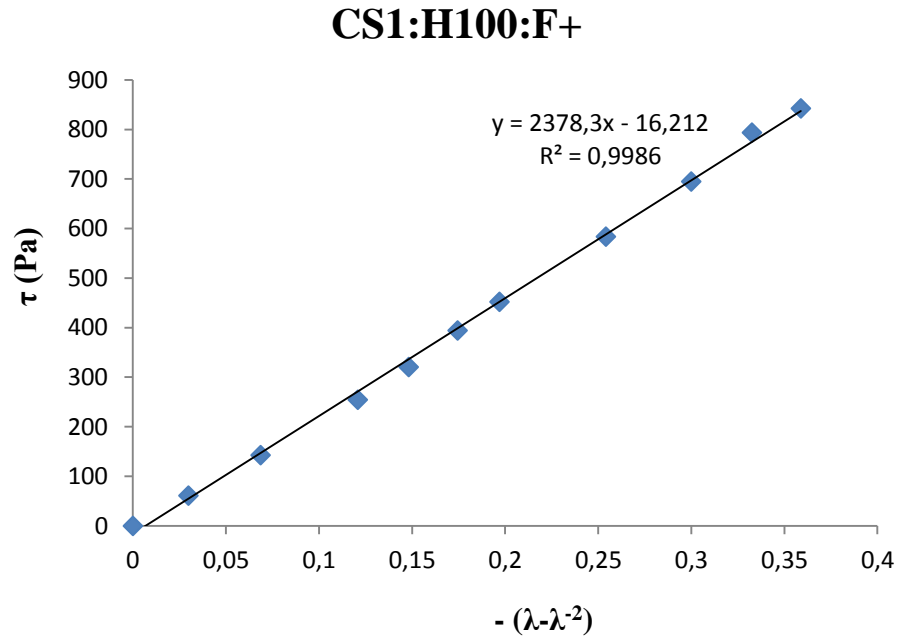
Tablo 4.26: CS1:A25:H75:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,01473	0,02873	0,0000	0,00000	0,00000	0,01446	1,00000	0,00000	0,00000
0,01416	0,02840	0,0420	66,19259	0,00012	0,01433	0,99149	-0,02574	0,02574
0,01448	0,02814	0,1032	162,64466	0,00033	0,01413	0,97710	-0,07031	0,07031
		0,1384	218,12035	0,00045	0,01401	0,96894	-0,09619	0,09619
		0,1734	273,28085	0,00057	0,01389	0,96092	-0,12208	0,12208
		0,2292	361,22243	0,00074	0,01372	0,94902	-0,16130	0,16130
		0,2729	430,09425	0,00087	0,01359	0,93975	-0,19258	0,19258
		0,3418	538,68162	0,00108	0,01338	0,92550	-0,24197	0,24197
		0,3988	628,51443	0,00125	0,01320	0,91326	-0,28572	0,28572
		0,4627	729,22173	0,00143	0,01302	0,90088	-0,33129	0,33129
		0,5237	825,35859	0,00161	0,01285	0,88884	-0,37692	0,37692

**Şekil 4.77:** CS1:A25:H75:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

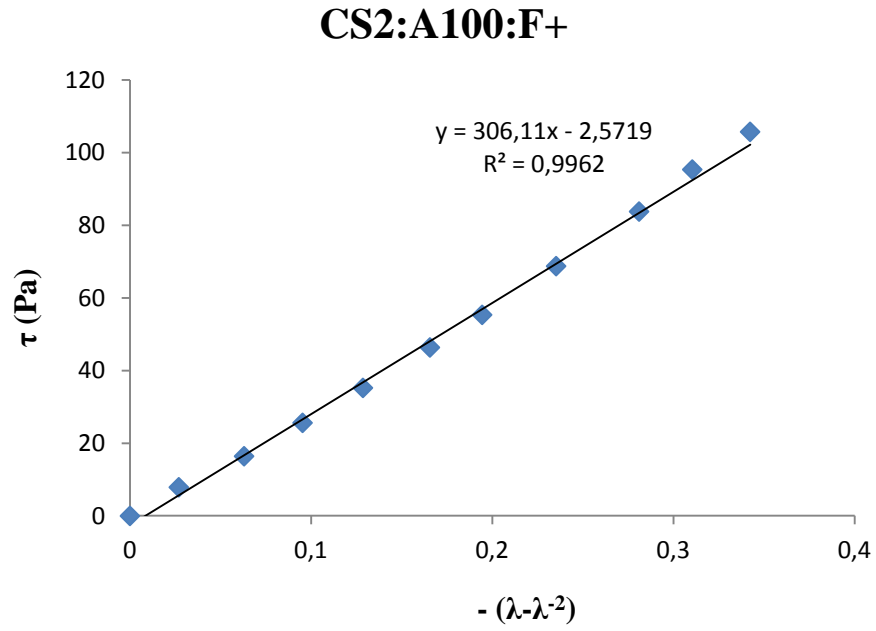
Tablo 4.27: CS1:H100:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$	
0,01464	0,02759	0,0000	0,00000	0,00000	0,01463	1,00000	0,00000	0,00000	
0,01488	0,02731	0,0364	61,18000	0,00014	0,01449	0,99016	-0,02982	0,02982	
0,01437	0,02767	0,0850	142,86537	0,00033	0,01430	0,97765	-0,06860	0,06860	
			0,1515	254,63652	0,00057	0,01406	0,96131	-0,12080	0,12080
			0,1908	320,69075	0,00069	0,01394	0,95297	-0,14816	0,14816
			0,2347	394,47651	0,00080	0,01383	0,94511	-0,17441	0,17441
			0,2691	452,29497	0,00090	0,01373	0,93848	-0,19691	0,19691
			0,3474	583,89919	0,00114	0,01349	0,92208	-0,25408	0,25408
			0,4136	695,16611	0,00133	0,01330	0,90936	-0,29991	0,29991
			0,4723	793,82725	0,00146	0,01318	0,90055	-0,33252	0,33252
			0,5014	842,73763	0,00156	0,01307	0,89357	-0,35881	0,35881

**Şekil 4.78:** CS1:H100:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

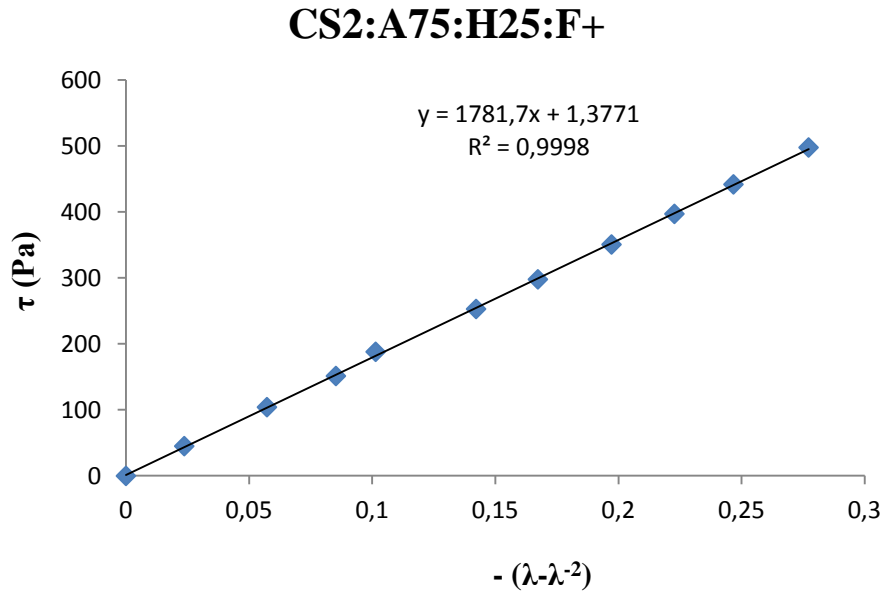
Tablo 4.28: CS2:A100:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,02092	0,03435	0,0000	0,00000	0,00000	0,02076	1,00000	0,00000	0,00000
0,02074	0,03453	0,0073	7,89265	0,00019	0,02058	0,99109	-0,02698	0,02698
0,02062	0,03407	0,0152	16,43401	0,00043	0,02033	0,97943	-0,06301	0,06301
		0,0237	25,62408	0,00064	0,02012	0,96922	-0,09530	0,09530
		0,0326	35,24662	0,00085	0,01991	0,95891	-0,12862	0,12862
		0,0429	46,38283	0,00109	0,01968	0,94774	-0,16560	0,16560
		0,0512	55,35666	0,00126	0,01950	0,93921	-0,19444	0,19444
		0,0636	68,76335	0,00151	0,01925	0,92741	-0,23527	0,23527
		0,0775	83,79182	0,00177	0,01899	0,91455	-0,28106	0,28106
		0,0882	95,36050	0,00194	0,01882	0,90650	-0,31042	0,31042
		0,0978	105,73987	0,00212	0,01864	0,89793	-0,34234	0,34234

**Şekil 4.79:** CS2:A100:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

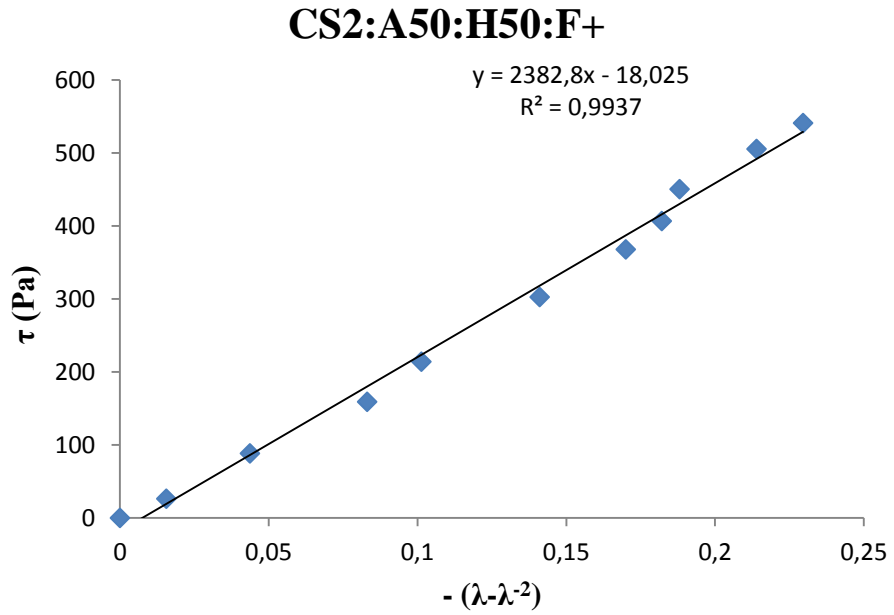
Tablo 4.29: CS2:A75:H25:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,01468	0,03414	0,0000	0,00000	0,00000	0,01404	1,00000	0,00000	0,00000
0,01329	0,03502	0,0426	45,11579	0,00011	0,01393	0,99217	-0,02369	0,02369
0,01415	0,03486	0,0984	104,21111	0,00026	0,01378	0,98127	-0,05728	0,05728
		0,1430	151,44501	0,00039	0,01365	0,97236	-0,08528	0,08528
		0,1776	188,08835	0,00046	0,01358	0,96731	-0,10143	0,10143
		0,2389	253,00848	0,00064	0,01341	0,95477	-0,14221	0,14221
		0,2813	297,91246	0,00074	0,01330	0,94722	-0,16732	0,16732
		0,3312	350,75935	0,00087	0,01318	0,93839	-0,19723	0,19723
		0,375	397,14600	0,00097	0,01307	0,93098	-0,22278	0,22278
		0,4172	441,83817	0,00107	0,01298	0,92415	-0,24675	0,24675
		0,4700	497,75632	0,00119	0,01286	0,91560	-0,27726	0,27726

**Şekil 4.80:** CS2:A75:H25:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

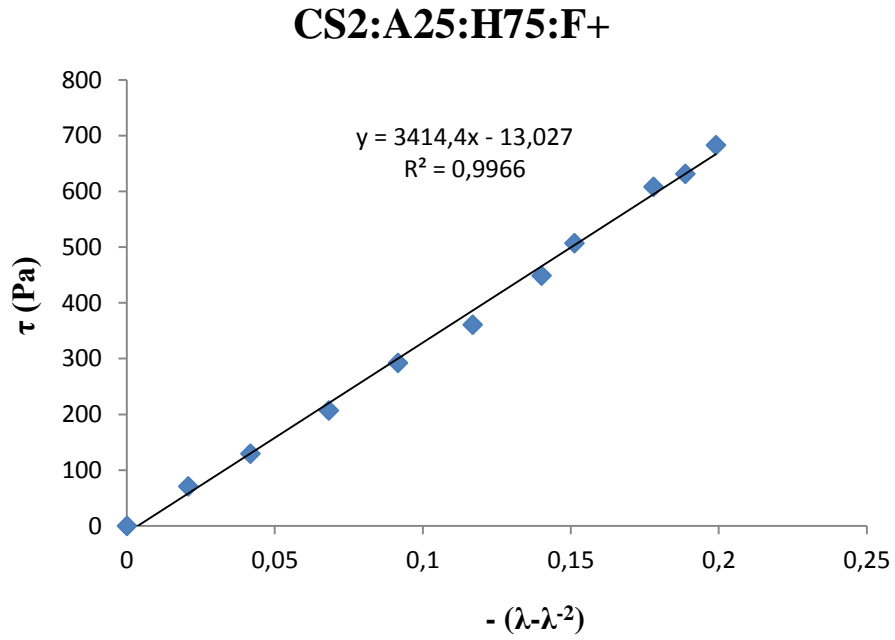
Tablo 4.30: CS2:A50:H50:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,01677	0,03087	0,0000	0,00000	0,00000	0,01644	1,00000	0,00000	0,00000
0,01647	0,03055	0,0196	26,34080	0,00009	0,01636	0,99483	-0,01559	0,01559
0,01609	0,03092	0,0658	88,42983	0,00024	0,01621	0,98565	-0,04369	0,04369
		0,1184	159,11993	0,00044	0,01600	0,97306	-0,08308	0,08308
		0,1593	214,08620	0,00054	0,01591	0,96734	-0,10132	0,10132
		0,2252	302,65042	0,00074	0,01571	0,95512	-0,14107	0,14107
		0,2738	367,96485	0,00088	0,01556	0,94642	-0,17000	0,17000
		0,3027	406,80409	0,00094	0,01550	0,94283	-0,18211	0,18211
		0,3352	450,48143	0,00097	0,01547	0,94107	-0,18809	0,18809
		0,3762	505,58209	0,00109	0,01535	0,93353	-0,21395	0,21395
		0,4026	541,06153	0,00117	0,01528	0,92903	-0,22959	0,22959

**Şekil 4.81:** CS2:A50:H50:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

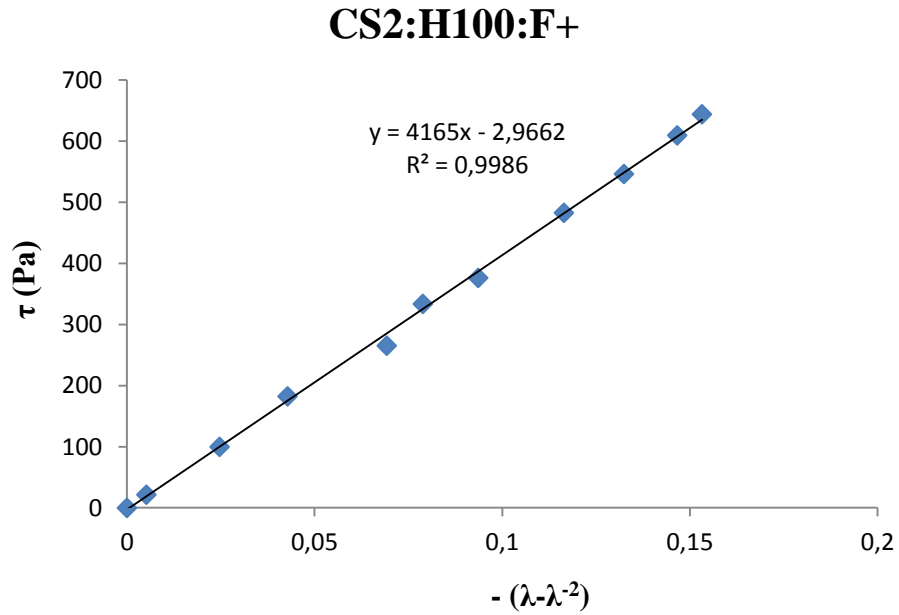
Tablo 4.31: CS2:A25:H75:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,01535	0,03082	0,0000	0,00000	0,00000	0,01516	1,00000	0,00000	0,00000
0,01522	0,03009	0,0518	70,96104	0,00010	0,01506	0,99314	-0,02072	0,02072
0,01491	0,03055	0,0946	129,59295	0,00021	0,01495	0,98628	-0,04174	0,04174
		0,1512	207,12953	0,00034	0,01482	0,97777	-0,06822	0,06822
		0,2135	292,47457	0,00045	0,01471	0,97038	-0,09159	0,09159
		0,2635	360,96979	0,00057	0,01459	0,96253	-0,11683	0,11683
		0,3278	449,05463	0,00068	0,01448	0,95541	-0,14011	0,14011
		0,3703	507,27557	0,00073	0,01443	0,95205	-0,15123	0,15123
		0,4441	608,37451	0,00085	0,01431	0,94406	-0,17795	0,17795
		0,4611	631,66288	0,00090	0,01426	0,94090	-0,18868	0,18868
		0,4987	683,17128	0,00094	0,01422	0,93786	-0,19903	0,19903

**Şekil 4.82:** CS2:A25:H75:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

Tablo 4.32: CS2:H100:F+ jeline ait gerilim-gerinim değerleri.

L_0	D_0	F	τ ($4F/\pi D_0^2$)	ΔL	L ($L_0-\Delta L$)	λ (L/L_0)	A ($\lambda-1/\lambda^2$)	$-(\lambda-1/\lambda^2)$
0,01528	0,03097	0,0000	0,00000	0,00000	0,01508	1,00000	0,00000	0,00000
0,01507	0,03125	0,0164	21,60756	0,000036	0,01505	0,99827	-0,00518	0,00518
0,01488	0,03104	0,0758	99,86907	0,00012	0,01495	0,99184	-0,02468	0,02468
		0,1385	182,47845	0,00021	0,01486	0,98594	-0,04279	0,04279
		0,2014	265,35133	0,00034	0,01474	0,97745	-0,06923	0,06923
		0,2533	333,73134	0,00039	0,01469	0,97440	-0,07884	0,07884
		0,2856	376,28769	0,00046	0,01462	0,96976	-0,09360	0,09360
		0,3664	482,74443	0,00056	0,01451	0,96266	-0,11643	0,11643
		0,4146	546,24956	0,00067	0,01444	0,95775	-0,13243	0,13243
		0,4626	609,49119	0,00070	0,01437	0,95344	-0,14662	0,14662
		0,4888	644,01058	0,00073	0,01434	0,95145	-0,15321	0,15321

**Şekil 4.83:** CS2:H100:F+ jeline ait gerilim-gerinim eğrisi.

Hidrojelilerin gerilim-gerinim ölçümleri iki kez gerçekleştirilmiş olup, grafiklerin eğimlerinden hesaplanan basma elastik modül (G) değerleri Tablo 4.33'de toplu olarak verilmiştir. Polimerizasyon sırasında ortamdaki AAm/HMA konsantrasyonlarının ve CS miktarının elastik modül üzerindeki etkilerinin daha açık bir şekilde gösterilmesi

amacıyla Şekil 4.84-4.87’de verilen karşılaştırmalı grafikler çizilmiştir. Bu şekillerde görüldüğü gibi jellerin elastik modülleri kendi içinde çapraz bağlanma derecesini arttıran HMA miktarının artmasıyla artmaktadır.

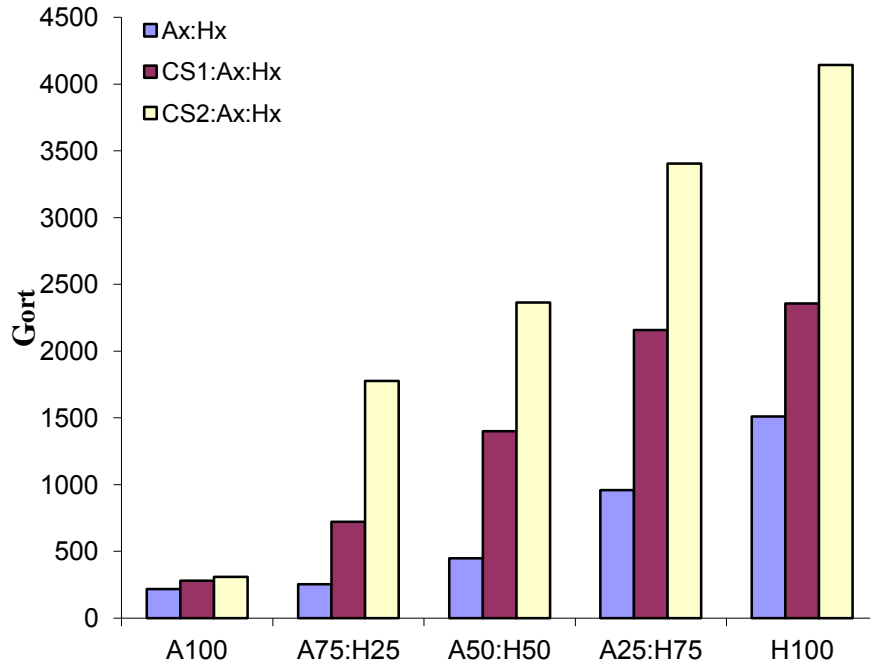
Tablo 4.33: Jellere ait toplu elastik modül değerleri.

Polimer Kodu	Elastik Modül (G)			
	Pa			
CS0:F+	A100:F+	$G_1=219$	$G_2=216$	$G_{ort}=218$
	A75:H25:F+	$G_1=250$	$G_2=257$	$G_{ort}=254$
	A50:H50:F+	$G_1=458$	$G_2=440$	$G_{ort}=449$
	A25:H75:F+	$G_1=950$	$G_2=965$	$G_{ort}=958$
	H100:F+	$G_1=1521$	$G_2=1499$	$G_{ort}=1510$
CS1:F+	CS1:A100:F+	$G_1=283$	$G_2=279$	$G_{ort}=281$
	CS1:A75:H25:F+	$G_1=738$	$G_2=705$	$G_{ort}=722$
	CS1:A50:H50:F+	$G_1=1388$	$G_2=1410$	$G_{ort}=1399$
	CS1:A25:H75:F+	$G_1=2179$	$G_2=2139$	$G_{ort}=2159$
	CS1:H100:F+	$G_1=2378$	$G_2=2335$	$G_{ort}=2357$
CS2:F+	CS2:A100:F+	$G_1=306$	$G_2=311$	$G_{ort}=309$
	CS2:A75:H25:F+	$G_1=1782$	$G_2=1769$	$G_{ort}=1776$
	CS2:A50:H50:F+	$G_1=2383$	$G_2=2346$	$G_{ort}=2365$
	CS2:A25:H75:F+	$G_1=3414$	$G_2=3394$	$G_{ort}=3404$
	CS2:H100:F+	$G_1=4165$	$G_2=4121$	$G_{ort}=4143$

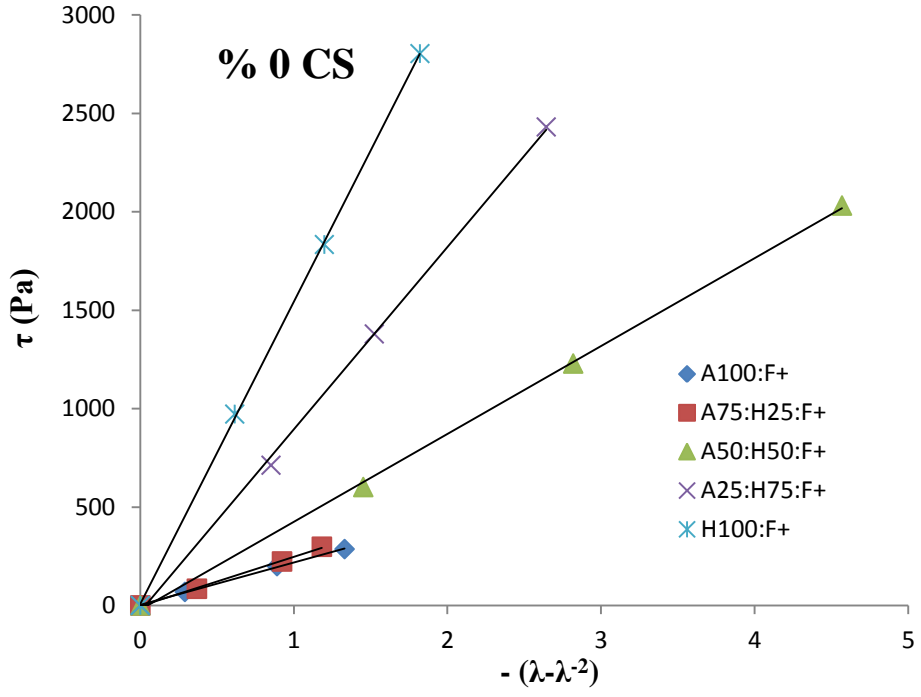
A100:F+ ve H100:F+ homopolimer jellerinde CS’in varlığı ve miktarının artışı, A100:F+ jelinin elastik modülünde çok fazla bir artışa yol açmamışken H100:F+ jeline bu fark CS miktarının artışına paralel olarak artmıştır. H100:F+ jeli ile kıyaslayacak olursak CS1:H100:F+ jelinin elastik modül değeri 1.6 katı artış gösterirken, CS2:H100:F+ jeli için elastik modül değeri 2.7 katı artış göstermiştir. CS’dan kaynaklanan bu artış kopolimer jellerde de fazladır. A75:H25:F+ ve A50:H50:F+ jellerinde CS’in varlığı CS1:F+ jellerinde elastik modülü 3 katına; CS2:F+ jellerinde ise

6 katına çıkarmıştır. CS0:F+ jellerinde H100:F+ jelinin elastik modülü A100:F+ jelininkinin 7 katıdır. CS1:F+ jelinde bu oran ($G_{CS1:H100:F+}/G_{CS1:A100:F+}$) 8 iken; CS miktarının 2 katına çıktığı CS2:F+ jellerinde ise bu oran 13'tür. Dolayısı ile CS'ın varlığı ve miktarının artışı A100:F+ jeli dışında tüm jel bileşimlerinde elastik modülü arttırmıştır.

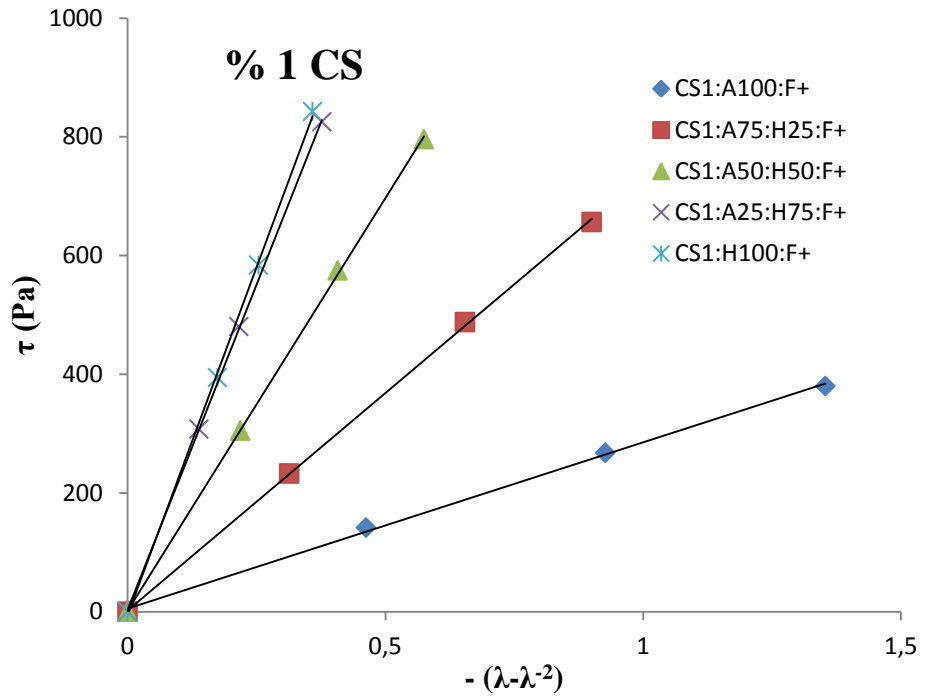
CS'ın kendi zincirleri arasında ve IPN yapıda bulunan homopolimer ve kopolimer zincirleri arasında hidrojen bağı oluşmaktadır. Bu nedenle CS içeren jellerin destile sudaki şişme denge değerleri CS içermeyen jellere göre daha düşük bulunmuştur. CS içeren jellerde zincirler arası hidrojen bağlarının varlığı elastik modülü arttırmıştır. CS2:F+ jellerinin elastik modülünün diğer jellere göre daha yüksek olması CS miktarının fazla olması ile yapıda daha fazla hidrojen bağı bulunmasına atfedilebilir.



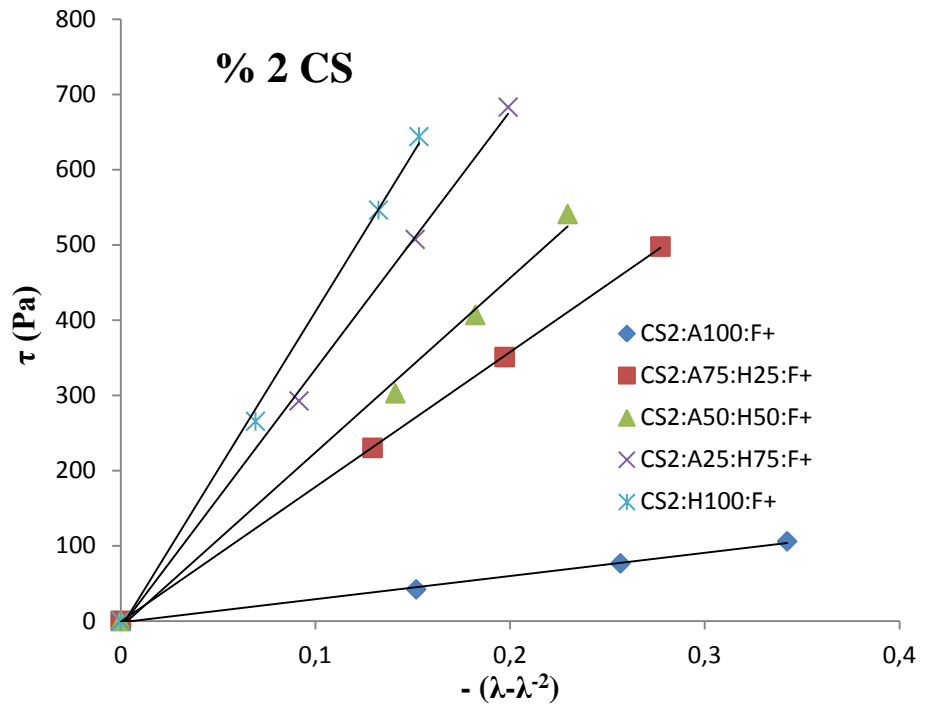
Şekil 4.84: İlaç yüklü jellerin elastik modül değerleri.



Şekil 4.85: CS0:F+ jellerinin gerilim-gerinim eğrileri.



Şekil 4.86: CS1:F+ jellerinin gerilim-gerinim eğrileri.



Şekil 4.87: CS2:F+ jellerinin gerilim-gerinim eğrileri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sunulan çalışmada, kitosan (CS) doğal polimeri ile farklı oranlardaki akrilamid (AAm) ve N-hidroksimetil akrilamid (HMA) monomeri kullanılarak CS:AAm, CS:AAm:HMA ve CS:HMA yarı-IPN hidrojelleri hazırlanmıştır. Polimerizasyon reaksiyonları, monomer/monomerlerin toplam başlangıç konsantrasyonları sabit tutularak (0.5 M), %1 ve 2 (w/v)'lik kitosanın %2 (v/v)'lik asetik asitteki çözeltisinde, başlatıcı olarak monomer/monomerlerin molce %1'i oranında amonyum persülfat (APS), hızlandırıcı olarak APS miktarına eşit ağırlıkta N,N,N',N'-tetrametiletilediamin (TEMED) kullanılarak 40°C'da 24 saatte gerçekleştirilmiştir. Sadece AAm monomerinin kullanıldığı jellerde çapraz bağlayıcı olarak monomer miktarının molce %1'i oranında N,N'-metilenbisakrilamid (NMBA) kullanılmıştır. Karşılaştırma amacıyla CS içermeyen AAm ve HMA homopolimerleri ile AAm-HMA kopolimerleri de hazırlanmıştır. Hazırlanan diğer bir grup polimer de CS'in glutaraldehit (GA) ile çapraz bağlanması ile elde edilen CS jelleri (CS:GA)'dir. İlaç yüklü hidrojel, model ilaç 5-fluorouracil (5-FU)'in polimerizasyon öncesinde besleme karışımına ilave edilmesiyle elde edilmiştir. Elde edilen ürünlerin yapısal ve termal özellikleri FTIR, XRD, DSC, TGA analizleri yapılarak karşılaştırılmıştır. CS içeren veya içermeyen ilaç yüklü jellerin, 37°C'de destile su ve farklı pH değerlerine (pH=2.1 ve 7.4) sahip tampon çözeltilerdeki şişme kinetiği ve bu jellerin 5-FU ilacının salımında kullanılabilirliği incelenmiştir. Bunun yanı sıra, jellerin basma elastik modülü değerleri belirlenmiştir.

Toz CS ve kitosonyum asetatın FTIR spektrumları, CS'in sulu asetik asitte çözülmesi ile kitosonyum asetat yapısının elde edildiğini ve CS'daki serbest -NH₂ gruplarının, -NH₃⁺ ⁻OOC-CH₃ şeklinde bulunduğunu göstermiştir. CS:GA:F- jellerinin FTIR spektrumlarında, çapraz bağlanma nedeniyle kitosonyum asetatın spektrumuna göre gözlenen değişiklik 1654 cm⁻¹ civarında gözlenen imin bağındaki C=N gerilme titreşimi bandıdır. Bu bant, GA'in karbonil ve CS'in amin gruplarının reaksiyonu sonucu oluşan Schiff bazının varlığının göstergesidir. CS:GA:F+ jellerinde ise kurutma sonucu 5-FU kristallerinin varlığı tespit edilmiştir. Bu yüzden CS:GA:F+'ya ait spektrumlarda ilacın

varlığından kaynaklanan pikler gözlenmiştir. CS0:F- jellerinde HMA'nın yapısındaki hidroksil grubuna ait band (OH grubuna ait C-O gerilme titreşimi) A50:H50:F- ve H100:F- ürünlerinde sırasıyla, 1025 ve 1021 cm^{-1} 'de görülmüştür. A100:F- ürünü spektrumunda bir omuz şeklinde olup, A50:H50:F- ve H100:F- spektrumlarında $\sim 1540 \text{ cm}^{-1}$ 'de görülen keskin bant ise HMA'nın yapısındaki N-H bağı eğilme titreşimine (Amid II) atfedilmekte olup kopolimerde HMA varlığını göstermektedir. CS1:F- ve CS2:F- jellerinin spektrumlarında ise CS ile IPN yapıyı oluşturan monomerler (AAm ve HMA) benzer gruplar içerdiğinden dolayı CS içermeyen eşdeğer ürünlerin spektrumları ile benzerlik göstermektedir. Hazırlanan CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin FTIR spektrumları incelendiğinde, çok düşük şiddette $\sim 1247 \text{ cm}^{-1}$ 'de ilacın C-F grubuna ait band gözlenmiştir.

Toz CS ile kitosonyum asetatın XRD analizinden, kitosonyum asetatın, piklerinin daha belirgin ve daha düşük 2θ değerine kaymış olmaları nedeniyle, toz CS'a göre daha düzenli bir yapı sergilediği görülmüştür. Kitosonyum asetatın X-ışını kırınım deseninde 9° ve 12° 'de görülen piklerin şiddeti, CS:GA:F- jellerinin kırınım deseninde azalmış ve hatta yok olmuştur. Kitosonyum asetatın 18.7° 'de görülen X-ışını kırınım piki, CS:GA:F- jellerinin tümünde yaklaşık 20° 'ye kaymıştır. 20° 'deki bu pik, CS:GA:F- jellerinde kristal formu II yapısının varlığını göstermektedir. Hazırlanan CS:GA:F+ jellerinde ise 5-FU'dan kaynaklanan yaklaşık 29° civarında düşük şiddette bir pikin ortaya çıktığı görülmüştür. Bu pikin CS1:GA:F+ ve CS2:GA:F+ jellerinin kuruması esnasında ilaç kristalizasyonunun gerçekleşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. İlaç yüklü olmayan CS0, CS1 ve CS2 jellerinin X-ışını kırınım desenleri incelendiğinde ilaç yüklü olan eşdeğer jeller ile benzer pikler gözlenmiştir. Bu bulgu ilacın polimer matriste homojen olarak dağıldığına atfedilmiştir (Babu ve diğ., 2008; Rao ve diğ., 2010; Sekhar ve diğ., 2011).

Toz CS ile kitosonyum asetatın DSC analizi sonucunda, toz CS'ın 304°C 'de kitosonyum asetatın ise 294°C 'de bozunduğu ve çapraz bağlanma sonucunda bozunma sıcaklıklarının düştüğü görülmüştür. CS:GA jellerinde yapıya ilacın ilavesi ile bozunma sıcaklıklarında önemli bir değişim olmamış ve ilacın 285°C 'de gözlenen keskin erime pikinin olmaması ilacın polimer matris içinde homojen olarak dağıldığına atfedilmiştir. İlaç yüklenmemiş ve ilaç yüklenmiş CS0, CS1 ve CS2 jellerinin DSC eğrileri

incelendiğinde, genel olarak, 5-FU'ya ait keskin erime pikinin, ilaç yüklü jellerin DSC eğrilerinde kaybolduğu görülmüştür. Bu durum yine, ilacın moleküler polimer matris içinde homojen olarak dağıldığına atfedilmiştir (Sairam ve diğ., 2006; Babu ve diğ., 2006; Rao ve diğ., 2008; Rao ve diğ., 2009; Sekhar ve diğ., 2011).

TGA analizi ile toz CS'ın bozunmasının iki adımda gerçekleştiği, CS:GA jellerinin ise 3 adımda bozunduğu görülmüştür. CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin de üç adımda bozunduğu belirlenmiştir. Yapıya 5-FU'nun ilavesi ile bozunma sıcaklıklarında önemli bir değişim olmadığı görülmüştür.

CS:GA:F+ jellerinin gerek destile suda, gerekse tampon çözeltilerdeki şişme denge değerlerinin CS miktarının artması ile birlikte azaldığı belirlenmiştir. CS2:GA:F+ jellerinin şişme denge değerleri; CS1:GA:F+ jellerininkinden çapraz bağlanmanın daha fazla olması nedeniyle biraz daha düşüktür. CS0:F+ jellerinin pH'ı 2.1 ve 7.4'teki şişme denge değerleri arasında fark gözlenmemiştir. Bu durum, AAm ve HMA homopolimerleri ve bunların kopolimerlerinin de pH'a duyarlı olmamasından dolayı beklenen bir durumdur. CS içeren CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinde ise en yüksek şişme, bekleneceği gibi CS'daki amino gruplarının protonasyonu nedeniyle asidik ortamda görülmektedir. CS içeren jellerde iyonik şiddetin şişme değerleri üzerinde etkili olduğu görülmektedir. CS1:F+ ve CS2:F+ jelleri karşılaştırıldığında CS2:F+ jellerinin şişme denge değerleri genel olarak daha yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da CS ve AAm/AAm ve HMA/HMA polimerleri arasında moleküller arası hidrojen bağı meydana gelmektedir (Kim ve diğ., 2005). CS1:F+ jellerinde su ile hidrojen bağı yapabilecek fonksiyonel grupların moleküller arası hidrojen bağlarında harcanması nedeniyle jel yapının suya ilgisi azalmaktadır. CS2:F+ jelinde hidrojen bağı yapmadan kalan CS'ın NH₂ grupları daha fazla olduğundan şişme değerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

İlaç yüklü CS0:F+, CS1:F+ ve CS2:F+ jellerinin destile su ve tampon çözeltilerdeki şişme kinetiği mekanizmasının incelenmesi ile n değerlerinin 0.503-0.738 arasında değiştiği görülmüştür. n değerlerinin 0.5 değerinin üstünde olması sebebiyle difüzyon mekanizmasının non-Fickian tipi mekanizma ile uyumlu olduğu söylenebilmektedir. CS1:F+ jelleri, destile su ve pH=7.4'de Fickian şişme davranışına daha yakındır. Genel

olarak incelendiğinde, yapıya HMA'nın girmesi ve miktarının artmasıyla non-Fickian şişme davranışından Fickian şişme davranışına geçiş olduğu gözlenmiştir.

Jellere yüklenen ilaç miktarının, jeldeki HMA konsantrasyonunun artması ile azaldığı görülmüştür. HMA'daki N-metilol gruplarından kaynaklanan çapraz bağlanma, çapraz bağ yoğunluğunda artışa neden olmakta ve bu da polimer zincirinin daha rijit olmasına yol açtığından polimer yapıdaki serbest hacmi azaltmaktadır. Bu durum jelde ilaç ile etkileşim yapacak fonksiyonel grup miktarının da azalmasına yol açmaktadır. Bu nedenle, jelde HMA içeriğinin artışı ilaç yükleme kapasitesi ve dolayısıyla ilacın % salım miktarının da azalmasına neden olmuştur (Sairam ve diğ., 2006; Babu ve diğ., 2006; Rao ve diğ., 2009). Bunun yanı sıra, CS miktarının artması ile yüklenen ilaç miktarının da arttığı görülmüştür.

CS:GA:F+ jellerinden farklı pH'lardaki ilaç salım yüzdesinin hemen hemen değişmediği görülmüştür. Bu durum, CS'in pH'a cevap veren NH₂ gruplarının GA ile reaksiyon vererek bloke olması ve bu nedenle ilaç salımının pH'dan bağımsız olmasına atfedilmiştir. CS0:F+ jelleri pH'a duyarlı olmadıklarından ilaç salımının bekleneceği gibi pH'dan bağımsız olduğu belirlenmiştir. Yapıya CS'in girmesi ile CS0:F+ jellerine göre hem yüklenen hem de salınan ilaç miktarı artmıştır. Bu artış CS içeriğinin daha fazla olduğu CS2:F+ jellerinde daha fazladır. CS içeren jellerde HMA içeriğinin artması yüklenen ve salınan ilaç miktarını düşürmüştür. Tüm jel bileşimleri için CS'in varlığı salınan ilaç miktarını CS içermeyen jelle göre 3-5 kat arttırmıştır. CS1:F+ jellerinin salım dengesine gelme süresi yaklaşık olarak 2-3 saat iken; CS2:A100:F+ jelinin dengeye gelme süresi yaklaşık olarak 3 saat, CS2:A75:H25:F+ ile CS2:A50:H50:F+ ürünü için 5 saat ve CS2:A25:H75:F+ ile CS2:H100:F+ ürünleri için yaklaşık 4 saat bulunmuştur. CS2:A100:F+ ürününün % salım değeri daha yüksek olmasına karşın çapraz bağlanma yoğunluğunun düşük olması salımın ani, hızlı ve fazla olmasına neden olduğu görülmüştür (Sairam ve diğ., 2006; Babu ve diğ., 2006; Rao ve diğ., 2009).

Jellerin elastik modülleri kendi içinde çapraz bağlanma derecesini arttıran HMA miktarının artmasıyla artmıştır. CS'in kendi zincirleri arasında ve IPN yapıda bulunan homopolimer ve kopolimer zincirleri arasında hidrojen bağı oluşmaktadır (Kim ve diğ., 2005). Bu nedenle CS içeren jellerin şişme denge değerleri CS içermeyen jellere göre

daha düşük bulunmuştur. CS içeren jellerde zincirler arası hidrojen bağlarının varlığı elastik modülü arttırmıştır. CS₂:F+ jellerinin elastik modülünün diğer jellere göre daha yüksek olması CS miktarının fazla olması ile yapıda daha fazla hidrojen bağı bulunmasına atfedilmiştir.

Doktora tezi olarak sunulan bu çalışmada pH'a duyarlı CS esaslı AAm/HMA veya AAm:HMA içeren CS:AAm, CS:HMA ve CS:AAm:HMA yarı-IPN jelleri ile karşılaştırma amacıyla CS içermeyen aynı bileşimdeki jeller sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. CS:AAm:HMA yarı-IPN jeli ilk kez bu çalışmada hazırlanmıştır, HMA bileşeninin şişmiş polimerin kuruması sırasında çapraz bağlar oluşturması nedeniyle çapraz bağlayıcı kullanmaksızın çapraz bağlı polimerlerin elde edilişi bu çalışmanın bir başka özgün yanıdır. Yapılan analizler sonucu polimerizasyon öncesinde besleme karışımına ilave edilen model ilaç 5-FU'nun polimer matriste homojen olarak dağıldığı tespit edilmiştir. Jel yapıda kullanılan monomerlerden HMA'nın kendi içinde çapraz bağlanabilme özelliğinden dolayı ek bir çapraz bağlayıcıya gerek olmaması kullanılacak NMBA gibi bir çapraz bağlayıcıdan kaynaklanabilecek toksik etkiyi ortadan kaldırmıştır. Ürünlerin özellikleri üzerinde gerek monomer türünün (AAm veya HMA) gerekse monomer (AAm/HMA) konsantrasyonundaki farklanmanın etkisi ortaya konmuştur. Ürünlerin şişme davranışları, salım sistemlerinde kullanılabilirliği ve mekanik dayanıklılığı incelenmiştir. Çalışmada görüldüğü gibi yapıya HMA'nın katılması ile ürünlerin şişme denge değerleri azalmış, ilaç salım dengesine ulaşma süresi artmış ve mekanik özelliklerinde iyileşme sağlanmıştır. Bunun yanı sıra GA ile çapraz bağlanmış CS jellerinde kuruma sonrası polimerin yüzeyinde ilaç kristallerinin varlığı tespit edilmiştir. Çalışmada ürünlerin ilaç salım dengesine gelme süresinin daha da arttırılması için jel bileşiminde yapılabilecek değişikliklerin araştırılması öngörülmektedir. Hazırlanan CS:AAm, CS:HMA ve CS:AAm:HMA yarı-IPN jellerinin farklı model ilaçların salımında kullanılması ve ilaç salım etkinliklerinin karşılaştırılması ile en uygun ilaç ve polimer çiftinin tespit edilmesi mümkün olacağından, tez çalışmasının bu yöndeki araştırmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdelaal, M.Y., Abdel-Razik, E.A., Abdel-Bary, E.M., El-Sherbiny, I.M., 2007, Chitosan-based interpolymeric pH-responsive hydrogels for in vitro drug release, *Journal of applied polymer science*, 103, 2864-2874.
- Abdelrazek, E.M., Elashmawi, I.S., Labeeb, S., 2010, Chitosan filler affects on the experimental characterization, spectroscopic investigation and thermal studies of PVA/PVP blend films, *Physica B*, 405, 2021-2027.
- Akbuga, J., Bergsad, N., 1996, 5-Fluorouracil-loaded chitosan microspheres: Preparation and release characteristics, *Microencapsulation*, 13 (2), 161-168.
- Al-Kahtani Ahmed, A., Bhojya Naik, H.S., Sherigara, B.S., 2009, Synthesis, characterisation of chitosan-based pH-Sensitive semi-interpenetrating network microspheres for controlled release of diclofenac sodium, *Carbohydrate research*, 344, 699-706.
- Alvarenga, E.S., Oliveira, C.P., Bellato, C.R., 2010, An approach to understanding the deacetylation degree of chitosan, *Carbohydrate polymers*, 80, 1155-1160.
- Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., Dubovik, A.S., Grinberg, N. V., Burova, T. V., Grinberg, V. Ya., 2005, Temperature-sensitive chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) interpenetrated networks with enhanced loading capacity and controlled release properties, *Journal of controlled release*, 102, 629-641.
- Anal, A. K., Stevens, W. F., 2005, Chitosan-alginate multilayer beads for controlled release of ampicillin, *International journal of pharmaceutics*, 290, 45-54.
- Anthonsen M.W., Varum, K.M., Smidsrod, O., 1993, Solution properties of chitosans: Conformation and chain stiffness of chitosans with different degrees of N-acetylation, *Carbohydrate polymers*, 22, 193-201.
- Arguelles-Monal, W., Goycoolea, F.M., Peniche, C., Higuera-Ciapara, I., 1998, Rheological study of the chitosan/glutaraldehyde chemical gel system, *Polymer gels and networks*, 6, 429-440.
- Arslan, A., 2006, *Akrilatların fotopolimerizasyonu ile hidrojellerin üretimi ve kontrollü ilaç salım sistemleri olarak kullanımları*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi.
- Babu, V.R., Hosamani, K.M., Aminabhavi, T.M., 2008, Preparation and in-vitro release of chlorothiazide novel pH-sensitive chitosan-*N,N'*-dimethylacrylamide semi-interpenetrating network microspheres, *Carbohydrate polymers*, 71 (2), 208-217.

- Babu, V.R., Sairam, M., Hosamani, K.M., Aminabhavi, T.M., 2006, Development of 5-fluorouracil loaded poly(acrylamide-co-methylmethacrylate) novel core-shell microspheres: In vitro release studies, *International journal of pharmaceutics*, 325, 55–62.
- Bajpai, A. K., Bajpai, J., Shukla, S., 2001, Water sorption through a semiinterpenetrating polymer network (IPN) with hydrophilic and hydrophobic chains, *Reactive and functional polymer*, 50, 9–21.
- Bajpai, A. K., Giri, A., 2002, Swelling dynamics of a macromolecular hydrophilic network and evaluation of its potential for controlled release of agrochemicals, *Reactive and functional polymer*, 53, 125-141.
- Bajpai, A.K., Shukla, S.K., Bhanu, S., Kankane, S., 2008, Responsive polymers in controlled drug delivery, *Progress in polymer science*, 33, 1088–1118.
- Baskar, D., Kumar, S.T.S., 2009, Effect of deacetylation time on the preparation, properties and swelling behavior of chitosan films, *Carbohydrate polymers*, 78, 767-772.
- Bazzo, G. C., Lemos-Senna, E., Pires, A. T. N., 2009, Poly(3-hydroxybutyrate)/chitosan/ketoprofen or piroxicam composite microparticles: Preparation and controlled drug release evaluation, *Carbohydrate polymers*, 77, 839–844.
- Beppu, M.M., Vieira, R.S., Aimoli, C.G., Santana, C.C., 2007, Crosslinking of chitosan membranes using glutaraldehyde: effect on ion permeability and water absorption, *Journal of membrane science*, 301, 126–130.
- Beppu, M.M., Vieira, R.S., Aimoli, C.G., Santana, C.C., 2007, Crosslinking of chitosan membranes using glutaraldehyde: effect on ion permeability and water absorption, *Journal of membrane science*, 301, 126-130.
- Berger, J., Reist, M., Mayer, J. M., Felt, O., Peppas, N. A., Gurny, R., 2004, Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications, *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 57, 19–34.
- Bernkop-Schnürch, A., Hornof, M., Zoidl, T., 2003, Thiolated polymers—thiomers: synthesis and in vitro evaluation of chitosan–2-iminothiolane conjugates, *International journal of pharmaceutics*, 260, 229–237.
- Bhat, A.H., Bhat, I.U.H., Abdul Khalil, H.P.S., Mishra, R.K., Datt, M., Banthia, A.K., 2011, Development and material properties of chitosan and phosphomolybdic acid-based composites, *Journal of composite materials*, 45, 39-49.
- Bhatarai, N., Gunn, J., Zhang, M., 2010, Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery, *Advances drug delivery reviews*, 62 (1), 83-99.

- Bikales, N.M., Kolondny, E.R., Standen, A., 1963, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, John Wiley Inc., New York, 1, 298-302.
- Bischoff, R., Cray, S.E., 1999, Polysiloxanes in macromolecular architecture, *Progress in polymer science*, 24, 185-219.
- Bonina, P., Petrova, T.S., Manolova, N., 2004, pH- sensitive hydrogels composed of chitosan and polyacrylamide-preparation and properties, *Journal of bioactive and compatible polymers*, 19, 101-116.
- Brack, H. P., TIRMIZI, S. A., RISEN, W. M., 1997, A spectroscopic and viscometric study of the metal ion-induced gelation of the biopolymer chitosan, *Polymer*, 38 (10), 2351-2362.
- Bromberg, L.E., Ron, E.S., 1998, Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery, *Advanced drug delivery reviews*, 31, 197-221.
- Bronsted, H., Kopecek, J., 1991, Hydrogels for site-specific oral drug delivery: Synthesis and characterization, *Biomaterials.*, 12, 584-592.
- Canoğlu, S., Yükseloğlu, M., 1999, *Sağlık tekstilleri 1: Biyomedikal uygulamalarda kullanılan tekstil*, Marmara Üniversitesi Yayınları, İstanbul.
- Carderilli, N.F., 1980, *Monolithic elastomeric materials*, Controlled Release Technologies, CRC Press, Florida, 1, 55-127.
- Chakrabarty, D., 1998, Interpenetrating polymer networks: engineering properties and morphology, *Polymers gels and networks*, 6, 191-204.
- Changez, M., Burugapallı, K., Koul, V., Choudhary, V., 2003, The effect of composition poly (acrylic acid)-gelatin hydrogel on gentamicin sulphate release in vitro, *Biomaterials*, 24, 527-536.
- Chemelir, M., Dahmen, K., Hoffman, G., Werner, G., 1983, Absorbents for blood and serous body fluids, *Chemical Abstract.*, 98, 11379r, 391.
- Chen, C.H., Wang, F.Y., Mao, C.F., Yang, C.H., 2007, Studies of chitosan. I. Preparation and characterization of chitosan/poly(vinyl alcohol) blend films, *Journal of applied polymer science*, 105, 1086-1092.
- Chen, J., Liu, M., Liu, H., Ma, L., 2009, Synthesis, swelling and drug release behaviour of poly(N,N-diethylacrylamide-co-N-hydroxymethyl acrylamide) hydrogel, *Materials science and engineering*, C 29, 2116-2123.
- Chen, S., Liu, M., Jin, S., Wang, B., 2008, Preparation of ionic-crosslinked chitosan-based gel beads and effect of reaction conditions on drug release behaviours, *International journal of pharmaceutics*, 349, 180-187.

- Chen, S., Wu, Y., Mi, F., Lin, Y., Yu, L., Sung, H., 2004, A novel pH-sensitive hydrogel composed of N,O-carboxymethyl chitosan and alginate cross-linked by genipin for protein drug delivery, *Journal of controlled release*, 96, 285–300.
- Chiou, S. H., Wu, W. T., Huang, Y. Y., Chung, T. W., 2001, Effects of the characteristics of chitosan on controlling drug release of chitosan coated PLLA microspheres, *J. Microencapsulation*, 18 (5), 613-625.
- Chouhan, R., Bajpai, A.K., 2009, An in vitro release study of 5-fluorouracil (5-FU) from swellable poly-(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA) nanoparticles, *Journal of materials science: materials in medicine*, 20, 1103–1114.
- Conti, B., Modena, T., Genta, I., Perugini, P., Pavanetto, F., 1998, a proposed new method for the crosslinking of chitosan microspheres, *Drug delivery*, 5, 87-93.
- Curotto, E., Aros, F., 1993, Quantitative determination of chitosan and the percentage of free amino groups, *Analytical biochemistry*, 211, 240–241.
- Çetin, M., 2006, *Krotonik asit-akril amid-akrilik asit içeren hidrojellerin şişme davranışları ve Pantoprazol-Na'nın kontrollü salımında kullanılabilirliğinin incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi.
- Dai, Y., Li, P., Zhang, J., Wang, A., Wei, Q., 2008-A, swelling characteristics and drug delivery properties of nifedipine-loaded pH sensitive alginate–chitosan hydrogel beads, *Journal of biomedical materials research. Part B: applied biomaterials*, 86B (2), 493–500.
- Dai, Y., Li, P., Zhang, J., Wang, A., Wei, Q., 2008-B, A novel pH sensitive N-succinyl chitosan/alginate hydrogel bead for nifedipine delivery, *biopharmaceutics and drug disposition*, 29, 173–184.
- Davis, T.P., Huglin, M.B., Yip, C.F., 1988, Properties of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogels crosslinked with ethylene glycol dimethacrylate, *Polymer*, 29, 701-706.
- Demir, A., Seventekin, N., 2009, Kitin, kitosan ve genel kullanım alanları, *Tekstil teknolojileri elektronik dergisi*, 3(2), 92-103.
- Demirkol, N., 2006, *Kitosan-Poliakrilamid-Polisitronik Asit İçeren Yarı-IPN Tipi Hidrojellerin Şişme Özellikleri Ve Lipaz Salım Davranışları*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi.
- Dong, Y., Ruan, Y., Wang, H., Zhao, Y., Bi, D., 2004, Studies on glass transition temperature of chitosan with four techniques, *Journal of applied polymer science*, 93, 1553-1558.
- Dong, Y., Xu, C., Wang, J., Wang, M., Wu, Y., Ruan, Y., 2001, Determination of degree of substitution for N-acylated chitosan using IR spectra, *Science in China (Series B)*, 44 (2), 216-224.

- Dos Santos, Z. M., Caroni, A.L.P.F., Pereira, M.R., Da Silva, D.R., Fonseca, J.L.C., 2009, Determination of deacetylation degree of chitosan: a comparison between conductometric titration and CHN elemental analysis, *Carbohydrate research*, 344, 2591-2595.
- Dragan, E.S., Perju, M.M., Dinu, M.V., 2012, Preparation and characterization of IPN composite hydrogels based on polyacrylamide and chitosan and their interaction with ionic dyes, *Carbohydrate polymers*, 88 (1), 270-281.
- Draget, K. I., Varum, K. M., Moen, E., Gynnild, H., Smidsrod, O., 1992, Chitosan cross-linked with Mo(VI) polyoxyanions: A new gelling system, *Biomaterials*, 13 (9), 635-638.
- Duran, S., Solpan, D., Guven, O., 1999, Synthesis and characterization of acrylamide-acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes, *Nuclear instruments and methods physics research*, 151(1), 196-199.
- Ekici, S., Saraydin, D., 2004, Synthesis, characterization and evaluation of IPN hydrogels for antibiotic release, *Drug delivery*, 11, 381-388.
- Elibol, M., 2008, Kabuklu katı deniz ürünleri atıklarından kitin, kitosan ve türevlerinin üretimi. Proje No: 106M241.
- El-Sherbiny, I. M., Lins, R. J., Abdel-Bary, E. M., Harding, D. R. K., 2005, Preparation, characterization, swelling and in vitro drug release behaviour of poly[N-acryloylglycine-chitosan] interpolymeric pH and thermally-responsive hydrogels, *European polymer journal*, 41, 2584-2591.
- Erdik, E., 1993, *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Gazi Büro Kitabevi, Ankara, 82-181.
- Eroglu, M., Irmak, S., Acar, A., Denkbaz, E. B., 2002, Design and evaluation of a mucoadhesive therapeutic agent delivery system for postoperative chemotherapy in superficial bladder cancer, *International journal of pharmaceutics*, 235, 51-59.
- Fahmy, H. M., Fouda, M.G., 2008, Crosslinking of alginic acid/chitosan matrices using polycarboxylic acids and their utilization for sodium diclofenac release, *Carbohydrate polymers*, 73, 606-611.
- Fang, J., Chen, J., Leu, Y., Hu, J., 2008, Temperature-sensitive hydrogels composed of chitosan and hyaluronic acid as injectable carriers for drug delivery, *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 68, 626-636.
- Ferfera-Harrar, H., Aiouaz, N., Dairi, N., Hadj-Hamou, A.S., 2014, Preparation of chitosan-g-poly(acrylamide)/montmorillonite superabsorbent polymer composites: studies on swelling, thermal and antibacterial properties, *Journal of applied polymer science*, 131 (1), 39747.
- Flory, P.J., 1969, *Principles of polymer chemistry*, 7th ed., Cornell University Press, Ithaca and London.

- Garrido, Q., Gonzalez, V.I., Mazo N-Arecherra, J.M., Barrales-Rienda, J.M., 2007, The role played by the interactions of small molecules with chitosan and their transition temperatures. Glass-forming liquids: 1,2,3-propantriol (glycerol) A, *Carbohydrate polymers*, 68, 173–186.
- Gehrke, S.H., Harsh, D.C., 1990, *Characterization of ionic water absorbent polymers: determination of ionic content and effective crosslink density*, Absorbent Polymer Technology, ed., Lisa Brannon-Peppas, Elsevier, Amsterdam, 103-124.
- Gonzalez-Rodriguez, M. L., Holgado, M. A., Sanchez-Lafuente, C., Rabasco, A. M., Fini A., 2002, Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release, *International journal of pharmaceutics*, 232, 225–234.
- Guo, B., Gao, Q., 2007, Preparation and properties of a pH/temperature-responsive carboxymethyl chitosan/poly(N-isopropylacrylamide)semi-IPN hydrogel for oral delivery of drugs, *Carbohydrate research*, 342, 2416–2422.
- Gupta K. C., Ravi Kumar, M. N. V., 2000, Preparation, characterization and release profiles of pH-sensitive chitosan beads, *Polymer international*, 49, 141-146.
- Gupta, K. C., Ravi Kumar, M. N. V., 2001, pH dependent hydrolysis and drug release behaviour of chitosan/poly(ethylene glycol) polymer network microspheres, *Journal of materials science: Materials in medicine*, 12, 753-759.
- Gupta, P., Vermani, K., Garg, S., 2002, Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery, *Drug discovery today*, 7, 569-579.
- Gurdag, G., Oz, G.M., 2009, A novel poly(N-isopropylacrylamide-co-N-hydroxymethyl acrylamide) gel: preparation in the absence/presence of a pore-forming agent and characterization, *Polymers of advanced technologies*, 20, 216–224.
- Gürsoy, A.Z., 2002, Kontrollü salım sistemleri, *Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, 21–75.
- Han, J., Wang, K., Yang, D., Nie, J., 2009, Photopolymerization of methacrylated chitosan/PNIPAAm hybrid dual-sensitive hydrogels as carrier for drug delivery, *International journal of biological macromolecules*, 44, 229–235.
- Hari, P. R., Chandy, T., Sharma, C. P., 1996, chitosan/calcium-alginate beads for oral delivery of insulin, *Journal of applied polymer science*, 59, 1795-1801.
- Harish, P.K.V., Kittur, F.S., Tharanathan, R.N., 2002, Solid state structure of chitosan prepared under different N-deacetylating, *Carbohydrate polymers*, 50, 27-33.
- Hejazi, R., Amiji, M., 2003, Chitosan-based gastrointestinal delivery systems, *Journal of controlled release*, 89, 151–165.
- Hennink, W.E., Van Nostrum, C.F., 2002, Novel crosslinking methods to design hydrogels, *Advanced drug delivery reviews*, 54, 13-36.

- Hoffman, A.S., 2002, Hydrogels for biomedical applications, *Advanced drug delivery reviews*, 43, 3-12.
- Ilavski, M., Mamytbekov, G., Bouchal, K., Hanyková, L., 1999, Phase transitions in swollen gels: 27. Effect of negative charge concentration on swelling and mechanical behaviour of poly(N-vinylcaprolactam) gels, *Polymer bulletin*, 43, 109-116.
- Jayakumar, R., Reis, R. L., Mano, J. F., 2007, Synthesis and Characterization of pH-Sensitive Thiol-Containing Chitosan Beads for Controlled Drug Delivery Applications, *Drug delivery*, 14, 9–17.
- Jeon, C., Holl, W.H., 2003, Chemical modification of chitosan and equilibrium study for mercury ion removal, *Water research*, 37, 4770-4780.
- Jiang, G., Quan, D., Liao, K., Wang, H., 2006, Novel polymer micelles prepared from chitosan grafted hydrophobic palmitoyl groups for drug delivery, *Molecular pharmaceutics*, 3 (2), 152-160.
- Jiang, X., Chen, L., Zhong, W., 2003, A new linear potentiometric titration method for the determination of deacetylation degree of chitosan, *Carbohydrate polymers*, 54, 457-463.
- Jiao, T.F., Zhou, J., Zhou, J.X., Gao, L.H., Xing, Y.Y., Li, X.H., 2011, Synthesis and characterization of chitosan-based schiff base compounds with aromatic substituent groups, *Iranian polymer journal*, 20 (2), 123-136.
- Kacmaz, A., Gurdag, G., 2006, Swelling behavior of N-t-butylacrylamide copolymer and terpolymers, *Macromolecular symposia*, 239, 138–151.
- Kamari, A., Pulford, I.D., Hargreaves, J.S.J., 2011, Chitosan as a potential amendment to remediate metal contaminated soil — a characterisation study, *Colloids and surfaces B: biointerfaces*, 82, 71-80.
- Karadag, E., Saraydin, D., Guven O., 1995, Behaviours of acrylamide itaconic acid hydrogels in uptake of uranyl ions from aqueous solutions, *Separation science and technology*, 30(20), 3747-3760.
- Kasaai, M.R., 2008-A, Calculation of viscometric constant, hydrodynamic volume, polymer-solvent interaction parameter and expansion factor for three polysaccharides with different chain conformations, *Carbohydrate research*, 343, 2266-2277.
- Kasaai, M.R., 2008-B, A review of several reported procedures to determine the degree of N-acetylation for chitin and chitosan using infrared spectroscopy, *Carbohydrate polymers*, 71, 497-508.
- Kasaai, M.R., Arul, J., Charlet, G., 2000, Intrinsic viscosity-molecular weight relationship for chitosan, *Journal of polymer science, part B: polymer physics*, 38, 2591-2598.

- Kasgoz, H., 2006, New sorbent hydrogels for removal of acidic dyes and metal ions from aqueous solutions, *Polymer bulletin*, 56, 517-528.
- Kasgoz, H., Aydın, I., Kasgoz, A., 2005, The effect of PEG(400)DA crosslinking agent on swelling behaviour of acrylamide-maleic acid hydrogels, *Polymer bulletin*, 54 (6), 387-397.
- Kasgoz, H., Durmus, A., Kasgoz, A., Aydın, I., 2012, Structurally enhanced hydrogel nanocomposites with improved swelling and mechanical properties, *Journal of macromolecular science, part A: pure and applied chemistry*, 49 (1), 92-99.
- Kasgoz, H., Ozgumus, S., Orbay, M., 2003, Modified polyacrylamide hydrogels and their application in removal of heavy metal ions, *Polymer*, 44, 1785-1793.
- Katchalsky, A., Lifson, S., Eisenberg, H., 1951, Equation of swelling for polyelectrolyte, *Journal of polymer science, part A*, 7, 571-574.
- Katchalsky, A., Lifson, S., Eisenberg, H., Errata, 1952, Equation of swelling for polyelectrolyte gels, *Journal of polymer science, part A*, 8, 476.
- Katchalsky, A., Michaeli, I., 1955, Polyelectrolyte gels in salt solutions, *Journal of polymer science, part A*, 15, 69-86.
- Katona, H., Maruyama, K., Sanui, K., Okano, T., Sakurai, Y., 1991, Thermoresponsive swelling and drug release switching of interpenetrating polymer networks composed of poly(acrylamide-co-butyl methacrylate) and poly(acrylic acid), *Journal of controlled release*, 16, 215-227.
- Kesgin, D., 2004, *pH' a duyarlı poli(vinileter) bazlı amfifilik hidrojellerden protein salım kinetiğinin incelenmesi*, Yüksek Mühendislik Tezi, Hacettepe Üniversitesi.
- Khan, T.A., Peh, K.K., Ching, H.S., 2002, Reporting degree of deacetylation values of chitosan: the influence of analytical methods, *Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 5, 205-212.
- Kılıçarslan, M., 1999, *Verapamil HCl in kontrollü salım yapan çok birimli oral ilaç şeklinin hazırlanması*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi.
- Kildeeva, N.R., Perminov, P.A., Vladimirov, L.V., Novikov, V.V., Mikhailov, S.N., 2009, About mechanism of chitosan cross-linking with glutaraldehyde, *Russian journal of bioorganic chemistry*, 35 (3), 360-369.
- Kim, S.J., Park, G.J., Shin, M-S., Lee, Y.H., Kim, N.G., Kim, K.I., 2002-B, Thermal characteristics of IPNs composed of polyallylamine and chitosan, *Journal of applied polymer science*, 85, 1956-1960.
- Kim, S.J., Park, S.J., Kim, S.I., 2004, Properties of smart hydrogels composed of poly(acrylic acid)/poly(vinyl sulfonic acid) responsive to external stimuli, *Smart materials and structures*, 13, 317-322.

- Kim, S.J., Park, S.J., Kim, Y., Shin, M.S., Kim, S.I., 2002-A, Electric stimuli responses to poly(vinyl alcohol) chitosan interpenetrating polymer network hydrogel in NaCl solution, *Journal of applied polymer science*, 86, 2285-2289.
- Kim, S.J., Shin, S.R., Kim, N.G., Kim, S.I., 2005, Swelling behavior of semi-interpenetrating polymer network hydrogels based on chitosan and poly(acrylamide), *Journal of macromolecular science, part A*, 42 (8), 1073-1083.
- Kim, S.W., Bae, Y.H., 2000, *Stimuli-modulated delivery systems*, Transport Processes in Pharmaceutical Systems, Marcel Dekker, New York, 547–573.
- Knaul, J.Z., Hudson, S.M., Creber, K.A.M., 1999, Crosslinking of chitosan fibers with dialdehydes: proposal of a new reaction mechanism, *Journal of polymer science: part B: polymer physics*, 37, 1079–1094.
- Ko, J.A., Park, H.J., Hwang, S.J., Park, J.B., Lee, J.S., 2002, Preparation and characterization of chitosan microparticles intended for controlled drug delivery, *International journal of pharmaceutics*, 249, 165- 174.
- Kotadiya, R., Patel, V., Patel, H., Koradiya, H., 2009, Effect of cross-linking on physicochemical properties of chitosan mucoadhesive microspheres: A factorial approach, *International journal of green pharmacy*, 3 (1), 58-62.
- Krauland, A.H., Alonso, M.J., 2007, Chitosan/cyclodextrin nanoparticles as macromolecular drug delivery system, *International journal of pharmaceutics*, 340, 134–142.
- Kumar, R., 2000, A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and functional polymers*, 46, 1-27.
- Kumari, K., 2010, Swelling properties of cross linked chitosan&L-alanine semi-Interpenetrating polymer network (semi-IPN), *Journal of chemical and pharmaceutical research*, 2 (4), 892-898.
- Kumari, K., Kundu, P. P., 2008, Studies on in vitro release of CPM from semi-interpenetrating polymer network (IPN) composed of chitosan and glutamic acid, *Bulletin of materials science*, 31 (2), 159–167.
- Kurita, K., 2001, Controlled functionalization of the polysaccharide chitin, *Progress in polymer science*, 26, 1921-1971.
- Kurita, K., 2006, Chitin and chitosan: functional biopolymers from marine crustaceans, *Marine biotechnology*, 8, 203-226.
- Lagutina, M.A., Dubrovskii, S.A., 1996, The swelling pressure of weakly ionic acrylamide gels, *Polymer science: series A*, 38(9), 1059-1064.
- Leane, M.M., Nankervis, R., Smith, A., Illum, L., 2004, Use of the ninhydrin assay to measure the release of chitosan from oral solid dosage forms, *International journal of pharmaceutics*, 271, 241–249.

- Lee, W.F., Chiang, W.H., 2004, Swelling and drug release behavior of the poly(AA-co-N-vinyl pyrrolidone)/chitosan interpenetrating polymer network hydrogels, *Journal of applied polymer science*, 91, 2135-2142.
- Li, L., Chen, D., Zhang, Y., Deng, Z., Ren, X., Meng, X., Tang, F., Ren, J., Zhang, L., 2007, Magnetic and fluorescent multifunctional chitosan nanoparticles as a smart drug delivery system, *Nanotechnology*, 18, 1-6.
- Li, M.C., Liu, C., Xin, M.H., Zhao, H., Wang, M., Feng, Z., Sun, X.L., 2005, Preparation and characterization of acylated chitosan, *Chemical research in chinese universities*, 21 (1), 114-116.
- Li, P., Wang, Y., Peng, Z., She, M.F., Kong, L., Physicochemical property and morphology of 5-Fluorouracil loaded chitosan nanoparticles, *2010 International Conference on Nanoscience and Nanotechnology (ICONN)*, 22-26 February 2010 Sydney, Australia, 248-250.
- Li, Y., Tanaka, T., 1992, Phase transitions of gels, *Annual Review Material Science*, 22, 243.
- Lin, C.C., Metters, A.T., 2006, Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling, *Advanced drug delivery reviews*, 58, 1379-1408.
- Lin, W., Yu, D., Yang, M., 2005, pH-sensitive polyelectrolyte complex gel microspheres composed of chitosan/sodium tripolyphosphate/dextran sulfate: swelling kinetics and drug delivery properties, *Colloids and surfaces B: biointerfaces*, 44, 143-151.
- Lin, Y., Chen, Q., Luo, H., 2007, Preparation and characterization of N-(2-carboxybenzyl)chitosan as a potential pH-sensitive hydrogel for drug delivery, *Carbohydrate research*, 342, 87-95.
- Lin, Y., Liang, H., Chung, C., Chen, M., Sung, H., 2005, Physically crosslinked alginate/N,O-carboxymethyl chitosan hydrogels with calcium for oral delivery of protein drugs, *Biomaterials*, 26, 2105-2113.
- Liu, Z., Jiao, Y., Zhang, Z., 2007, calcium-carboxymethyl chitosan hydrogel beads for protein drug delivery system, *Journal of applied polymer science*, 103, 3164-3168.
- Liu, Z.S., Rempel, G.L., 1997, Preparation of superabsorbent polymers by crosslinking acrylic acid and acrylamide copolymers, *Journal of applied polymer science*, 64, 1345-1353.
- Mahdavinia, G.R., Pourjavadi, A., Zohuriaan-Mehr, M.J., 2008, Synthesis and properties of highly swelling PAAM/chitosan semi-IPN hydrogels, *Macromolecular symposia*, 274, 171-176.

- Mallika, P., Himabindu, A., Shailaja, D., 2006, Modification of chitosan towards a Biomaterials with improved physico-chemical properties, *Journal of applied polymer science*, 101, 63-69.
- Martínez-Ruvalcaba, A., Sánchez-Díaz, J. C., Becerra, F., Cruz-Barba, L. E., González-Álvarez, A., 2009, Swelling characterization and drug delivery kinetics of polyacrylamide-co-itaconic acid/chitosan hydrogels, *Express polymer letters*, 3 (1), 25–32.
- Millar, J.R., 1960, Interpenetrating polymer networks. Styrene–divinylbenzene copolymers with two and three interpenetrating networks, and their sulphonates, *Journal of the chemical society*, 263, 1311-1317.
- Milosavljevic, N.B., Kljajevic, L.M., Popovic, I.G., Filipovic, J.M., Krusic, M.T.K., 2010, Chitosan, itaconic acid and poly(vinyl alcohol) hybrid polymer networks of high degree of swelling and good mechanical strength, *Polymer international*, 59, 686-694.
- Monteiro Jr, O.A.C., Airoldi, C., 1999, Some studies of crosslinking chitosan-glutaraldehyde interaction in a homogeneous system, *International journal of biological macromolecules*, 26, 119-128.
- Monvisade, P., Siriphannon, P., 2009, Chitosan intercalated montmorillonite: Preparation, characterization and cationic dye adsorption, *Applied clay science*, 42, 427-431.
- Moore, S., Stein, W.H., 1948, Photometric ninhydrin method for use in the chromatography of amino acids, *Journal of biological chemistry*, 176, 367–388.
- Muniz, E. C., Geuskens, G., 2001, Compressive elastic modulus of polyacrylamide hydrogels and semi-IPNs with poly(*N*-isopropylacrylamide), *Macromolecules*, 34, 4480-4484.
- Nam, S.Y., Lee, Y.M., 1997, Pervaporation and properties of chitosan poly(acrylic acid) complex membranes, *Journal of membrane science*, 135, 161-171.
- Neto, C.G.T., Giacometti, J.A., Job, A.E., Ferreira, F.C., Foseca, J.L.C., 2005, Thermal analysis of chitosan based networks, *Carbohydrate polymers*, 62, 97-103.
- No, H.K., Lee, S.H., Park, N.Y., Meyers, S.P., 2003, Comparison of physicochemical, binding, and antibacterial properties of chitosans prepared without and with deproteinization process, *Journal of agricultural and food chemistry*, 51, 7659-7663.
- Noel, S. P., Courtney, H., Bumgardner, J. D., Haggard, W. O., 2008, Chitosan films, a potential local drug delivery system for antibiotics, *clinical orthopaedics and related research*, 466, 1377–1382.
- Ohara, N., Sakai, N., 1985, Water-solvent polymer gels as controlled release agrochemical camers, *Chemical abstracts*, 103, 214P26q, 801.

- Okamoto, T., Saito, K., Toyama, S., 1987, Treatment of fabric product, *Chemical abstracts*, 106, 68691p, 74.
- Okay, O., Sayil, C., 2001, Macroporous poly(N-isopropylacrylamide) network formation conditions, *Polymer*, 42, 7639-7652.
- Olukman, M., Sanlı, O., Solak, E.K., 2012, Release of anticancer drug 5-fluorouracil from different ionically crosslinked alginate beads, *Journal of biomaterials and nanobiotechnology*, 3, 469-479.
- Orhan, E., 2004, *Poli(vinil alkol) / poli(vinil pirolidon) ve (PVA-aşı-1-vinil-2-pirolidon) salisilik asitin kontrollü salımı*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi.
- Özgarip, Y., 2004, *Application of silk fibroin in controlled-release of theophylline*, Yüksek Lisans Tezi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü.
- Padmanabh, C., Karel, D., Dong, W., Mirka, S., Pavla, K., Jindrich, K., 2006, Synthesis and characterization of novel aromatic azo bond-containing pH-sensitive and hydrolytically cleavable IPN hydrogels, *Biomaterials*, 27, 1140–51.
- Park, S., You, J., Park, H., Haam, S., Kim, W., 2001, A novel pH-sensitive membrane from chitosan - TEOS IPN; preparation and its drug permeation characteristics, *Biomaterials*, 22, 323-330.
- Park, T.G., Hoffman, A.S., 1990, Immobilization and characterization of β -galactosidase in thermally reversible hydrogel beads, *Journal of biomedical materials research*, 24 (1), 21-38.
- Pasparakis, G., Bouropoulos, N., 2006, Swelling studies and in vitro release of verapamil from calcium alginate and calcium alginate–chitosan beads, *International journal of pharmaceutics*, 323, 34–42.
- Patashnik, S., Laura Rabinovich, L., Golomb, G., 1997, Preparation and evaluation of chitosan microspheres containing bisphosphonates, *Journal of drug targeting*, 4 (6), 371-380.
- Patel, A., Mequanint, K., 2011, *Hydrogel Biomaterials*, edited by Reza Fazel-Rezai, Biomedical Engineering - Frontiers and Challenges, Chapter 14, CC BY-NC-SA 3.0 license, London Ontario, Canada, 275-296.
- Patel, R.H., Patel, P.K., Patel, D.A., Bharadia, P.D., Pandya, V.M., Modi, D.A., 2011, Hydrogel as a controlled drug delivery system, *IJPI's journal of pharmaceutics and cosmetology*, 1 (5), 52-59.
- Patel, V.R., Amiji, M.M., 1996, Preparation and characterization of freeze-dried chitosan-poly(ethylene oxide) hydrogels for site-specific antibiotic delivery in the stomach, *Pharmaceutical research*, 13 (4), 588-593.
- Patil, N.S., Dordick, J.S., Rethwisch, D.G., 1996, Macroporous poly(sucrose acrylate) hydrogel for controlled release of macromolecules, *Biomaterials*, 17, 2343-2350.

- Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., 2000, Hydrogels in pharmaceutical formulations, *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 50, 27-46.
- Peppas, N.A., Mikos, A.G., 1986, *Preparation methods and structure of hydrogels*, Hydrogels in Medicine and Pharmacy, CRC Press, Florida, vol:1.
- Perrin, D.D., Dempsey, B., 1973, *Buffers for pH and Metal Ion Control*, The Academic Publications, Canberra.
- Pinheiro, A.G., Pereira, F. F. M., Santos, M. R. P., Freire, F. N. A., Goes, J. C., Sombra, A. S. B., 2007, Chitosan-hydroxyapatite-BIT composite films: preparation and characterization, *Polymer composites*, 28 (5), 582-587.
- Pişkin, E., Gürsoy, A., Dortunç, B., Peppas, N.A., 1989, *Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler*, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.
- Prabaharan, M., Mano, J. F., 2005, hydroxypropyl chitosan bearing β -cyclodextrin cavities: synthesis and slow release of its inclusion complex with a model hydrophobic drug, *Macromolecular bioscience*, 5, 965-973.
- Prabaharan, M., Grailer, J. J., Steeber, D. A., Gong, S., 2008, Stimuli-responsive chitosan-graft-poly(N-vinylcaprolactam) as a promising material for controlled hydrophobic drug delivery, *Macromolecular bioscience*, 8, 843–851.
- Prabaharan, M., Reis, R. L., Mano, J. F., 2007-B, Carboxymethyl chitosan-graft-phosphatidylethanolamine: Amphiphilic matrices for controlled drug delivery, *Reactive and functional polymers*, 67, 43–52.
- Prabaharan, M., Rodriguez-Perez, M. A., Saja, J. A., Mano, J. F., 2007-A, Preparation and characterization of poly(L-lactic acid)-chitosan hybrid scaffolds with drug release capability, *Journal of biomedical materials research, part B: applied biomaterials*, 81, 427–434.
- Prochazkova, S., Varum, K.M., Ostgaard, K., 1999, Quantitative determination of chitosans by ninhydrin, *Carbohydrate polymers*, 38, 115-122.
- Puoci, F., Iemma, F., Cirillo, G., Picci, N., Matricardi, P., Alhaique, F., 2007, Molecularly imprinted polymers for 5-fluorouracil release in biological fluids, *Molecules*, 12, 805-814.
- Qian, F., Cui, F., Ding, J., Tang, C., Yin, C., 2006, Chitosan graft copolymer nanoparticles for oral protein drug delivery: preparation and characterization, *Biomacromolecules*, 7, 2722-2727.
- Qiu, Y., Park, K., 2001, Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Advanced drug delivery reviews*, 53, 321–339.

- Rao, B. S., Ramana Murthy, K. V., 2000, Preparation and in vitro evaluation of chitosan matrices cross-linked by formaldehyde vapors, *Drug development and industrial pharmacy*, 26 (10), 1085–1090.
- Rao, K.S.V., Chung, I., Reddy, K.M., Ha, C., 2009, PMMA-based microgels for controlled release of an anticancer drug, *Journal of applied polymer science*, 111, 845–853.
- Rao, K.S.V., Kumar, A.B.V.K., Rao, K.M., Subha, M.C.S., Lee, Y., 2008, Semi-IPN hydrogels based on poly(vinyl alcohol) for controlled release studies of chemotherapeutic agent and their swelling characteristics, *Polymer bulletin*, 61, 81-90.
- Rao, K.S.V., Rao, K.M., Kumar, P.V.N., Chung, I., 2010, Novel chitosan-based pH sensitive micro-networks for the controlled release of 5-fluorouracil, *Iranian polymer journal*, 19 (4), 265-276.
- Rao, K.S.V.K., Ha, C.S., 2009, pH Sensitive hydrogels based on acryl amides and their swelling and diffusion characteristics with drug delivery behavior, *Polymer bulletin*, 62, 167-181.
- Rao, M.S., Stevens, W. F., 2005, Chitin production by *Lactobacillus* fermentation of shrimp biowaste in a drum reactor and its chemical conversion to chitosan, *Journal of chemical technology and biotechnology*, 80, 1080-1087.
- Refojo, M. F., 1972, A critical review of properties and applications of soft hydrogel contact lenses, *Survey of ophthalmology.*, 16, 223-246.
- Rim, Y.J., Choi, S., Koh, U., Lee, M., Ko, K.S., Kim, S.W., 2001, Controlled release of insulin from injectable biodegradable triblock copolymer, *Pharmaceutical research*, 18, 548-550.
- Risbud, M. V., Hardikar, A. A., Bhat, S. V., Bhonde R. R., 2000, pH-sensitive freeze-dried chitosan–polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery, *Journal of controlled release*, 68, 23–30.
- Ritschel, W.A., 1989, Biopharmaceutics and pharmacokinetic aspects in the design of controlled release peroral drug delivery systems, *Drug development and industrial pharmacy*, 15, 1073-1103.
- Rokhade, A. P., Patil, S. A., Aminabhavi, T. M., 2007, Synthesis and characterization of semi-interpenetrating polymer network microspheres of acrylamide grafted dextran and chitosan for controlled release of acyclovir, *Carbohydrate polymers*, 67, 605–613.
- Roseman, T. J., Cardarelli, N. F., 1980, *Monolithic polymer devices, Controlled Release Technology: Methods, Theory, and Applications*, A.F. Kydonieus (Ed.), CRC Press, Florida, 21-71.

- Rubinstein, C.R.H., Dobrynin, A.V., Joanny, J.F., 1996, Elastic modulus and equilibrium swelling of polyelectrolyte gels, *Macromolecules*, 29, 398-426.
- Rueda, D.R., Secalla, T., Bayer, R.K., 1999, Differences in the interaction of water with starch and chitosan films as revealed by infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry, *Carbohydrate polymers*, 40, 49-56.
- Ruel-Gariepy, E., Chenite, A., Chaput, C., Guirguis, S., Leroux, J., 2000, Characterization of thermosensitive chitosan gels for the sustained delivery of drugs, *International journal of pharmaceutics*, 203, 89-98.
- Saeed, A., Georget, D.M.R., Mayes, A.G., 2010, Synthesis, characterisation and solution thermal behaviour of a family of poly (N-isopropyl acrylamide-co-N-hydroxymethyl acrylamide) copolymers, *Reactive and functional polymers*, 70, 230-237.
- Sahoo, S., Sasmal, A., Nanda, R., Phani, A. R., Nayak, P. L., 2010, Synthesis of chitosan-polycaprolactone blend for control delivery of ofloxacin drug, *Carbohydrate polymers*, 79, 106-113.
- Saifulla, M., 2013, 5-fluorouracil matrix tablets, Result and discussion. [Ziyaret Tarihi:13.01.2014]
http://shodhganga.inflibnet.ac.in:8080/jspui/bitstream/10603/9141/14/14_chapter%206.3.pdf
- Sairam, M., Babu, V.R., Naidu, B.V.K., Aminabhavi, T.M., 2006, Encapsulation efficiency and controlled release characteristics of crosslinked polyacrylamide particles, *International journal of pharmaceutics*, 320, 131-136.
- Sakurai, K., Maegawa, T., Takahashi, T., 2000, Glass transition temperature of chitosan and miscibility of chitosan/poly(N-vinyl pyrrolidone) blends, *Polymer*, 41, 7051-7056.
- Saraydin, D., Karadag, E., Guven, O., 1995, Adsorption of some heavy metal ions in aqueous solutions by acrylamide/maleic acid hydrogels, *Separation science and technology*, 30 (17), 3291-3302.
- Sayil, C., Okay, O., 2001, Macroporous poly(N-isopropyl)acrylamide networks: formation conditions, *Polymer*, 42, 7639-7652.
- Schroder, U.P., Oppermann, W., 1996, *Properties of Polyelectrolyte Gels, Physical Properties of Polymeric Gels*, John Wiley & Sons, New York, 19-38.
- Sekhar, E.C., Rao, K.S.V., Raju, R.R., 2011, Chitosan/guargum-g-acrylamide semi IPN microspheres for controlled release studies of 5-fluorouracil, *Journal of applied pharmaceutical science*, 01 (08), 199-204.
- Sen, M., Uzun, C., Guven, O., 2000, Controlled Release of Terbinafine Hydrochloride from pH Sensitive poly(acrylamide/maleic acid) Hydrogels, *International journal of pharmaceutics*, 203, 149-157.

- Sen, M., Yakar, A., 2001, Controlled release of terbinafine hydrochloride from pH sensitive poly(N-vinyl 2-pyrrolidone/itaconic acid) hydrogels, *International journal of pharmaceutics*, 228, 33-41.
- Shanta, K.L., Harding, D.R.K., 2000, Preparation and in vitro evaluation of poly[N-vinyl-2-pyrrolidone-polyethylene glycol diacrylate]-chitosan interpolymeric pH-responsive hydrogels for oral drug delivery, *International journal of pharmaceutics*, 207, 65-70.
- Shi, J., Alves, N. M., Mano, J. F., 2008, Chitosan coated alginate beads containing poly(N-isopropylacrylamide) for dual-stimuli-responsive drug release, *Journal of biomedical materials research, part B: applied biomaterials*, 84B, 595-603.
- Shibana, K., 1987, Highly water-absorbing polymer, *Chemical abstracts*, 106, 33625t, 11.
- Shu, X. Z., Zhu, K. J., 2002, Controlled drug release properties of ionically cross-linked chitosan beads: the influence of anion structure, *International journal of pharmaceutics*, 233, 217-225.
- Siegel, R.A., Firestone, B.A., 1988, pH-dependent equilibrium swelling properties of hydrophobic polyelectrolyte gels, *Macromolecules*, 21, 3254-3259.
- Sinko, P., Kohn, J., 1993, *Polymeric Drug Delivery Systems: An Overview, Polymeric Drug Delivery Systems: Properties and Application*, American Chemical Society, Washington DC, 18-21.
- Sokker, H. H., Abdel Ghaffar, A. M., Gad, Y. H., Aly, A. S., 2009, Synthesis and characterization of hydrogels based on grafted chitosan for the controlled drug release, *Carbohydrate polymers*, 75, 222-229.
- Soppimath, K.S., Aminabhavi, T.M., Dave, A.M., Kumbar, S.G., Rudzinski, W.E., 2002, Stimulus-responsive "smart" hydrogels as novel drug delivery systems, *Drug development and industrial pharmacy*, 28 (8), 957-974.
- Sperling, L.H., 1985, Recent advances in interpenetrating polymer networks, *Polymer engineering and science*, 25 (9), 517-520.
- Sperling, L.H., Hu, R., 2003, *Polymer Blends Handbook*, Kluwer Academic Publishers, 417-447.
- Sperling, L.H., Klemperer, D., Utracki, L.A., 1994, *Interpenetrating polymer networks: An overview*, American Chemical Society, Washington, 3-38.
- Tasdelen, B., Kayaman, N., Guven, O., Baysal, B.M., 2005, Anticancer drug release poly(N-isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels, *Radiation physics and chemistry*, 73, 340-345.
- Teng, S., Lee, E., Wang, P., Jun, S., Han, C., Kim, H., 2009, Functionally Gradient Chitosan/Hydroxyapatite Composite Scaffolds for Controlled Drug Release,

- Journal of biomedical materials research, part B: applied biomaterials*, 90B, 275-282.
- Tetraj, P., Morales, M., Verdoguer, S., Carreno, T., Serna, C.J., 2003, The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine, *Journal of physics D: applied physics*, 36, 182-197.
- Tokuyama, T., Murata, M., Senba, K., 1985, Studies on the purification of waste oils with highly water-absorbent polymers, *Chemical abstracts*, 102, 169314r, 153.
- Torre, P.M., Enobakhare, Y., Torrado, G., Torrado, S., 2003, Release of amoxicillin from polyionic complexes of chitosan and poly(acrylic acid). study of polymer/polymer and polymer/drug interactions within the network structure, *Biomaterials*, 24, 1499–1506.
- Tran, P.H.L., Tran, T.T.D., Park, J.B., Lee, B.J., 2011, Controlled release systems containing strategies and mechanisms, *Pharmaceutical research*, 28, 2353-2378.
- Ubaidulla, U., Sultana, Y., Ahmed, F. J., Khar, R. K., Panda, A. K., 2007, Chitosan phthalate microspheres for oral delivery of insulin: preparation, characterization, and in vitro evaluation, *Drug delivery*, 14, 19–23.
- Vaghani, S.S., Patel, M.M., Satish, C.S., 2012, Synthesis and characterization of pH-sensitive hydrogel composed of carboxymethyl chitosan for colon targeted delivery of ornidazole, *Carbohydrate research*, 347, 76-82.
- Vieria, R.S., Beppu, M.M., 2006, Interaction of natural and crosslinked chitosan membranes with Hg(III) ions, *Colloids and surfaces A: physicochemical and engineering aspects*, 279, 196-207.
- Vilchez, S., Jovancic, P., Manich, A.M., Julia M. R., Erra P., 2005, Chitosan application on wool before enzymatic treatment, *Journal of applied polymer science*, 98, 1938-1946.
- Wan Ngah, W.S., Ghani, S.Ab, Kamari, A., 2005, Adsorption behaviour of Fe(II) and Fe(III) ions in aqueous solution on chitosan and cross-linked chitosan beads, *Bioresource technology*, 96, 443-450.
- Wang, L., Chen, X., Zhong, D., Xu, Q., 2007-C, Study on poly(vinyl alcohol)/carboxymethyl-chitosan blend film as local drug delivery system, *Journal of materials science: materials in medicine*, 18, 1125–1133.
- Wang, N., Chen, Y., Kim, J., 2007, Electroactive paper actuator made with chitosan-cellulose films: effect of acetic acid, *Macromolecular materials and engineering*, 292, 748-753.
- Wang, Q., Du, Y., Fan, L., 2005, Properties of chitosan/poly(vinyl alcohol) films for drug-controlled release, *Journal of applied polymer science*, 96, 808–813.

- Wang, Q., Zhang, N., Hu, X., Yang, J., Du, Y., 2007-A, Chitosan/starch fibers and their properties for drug controlled release, *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 66, 398–404.
- Wang, X., Du, Y., Luo, J., Lin, B., Kennedy, J. F., 2007-B, Chitosan/organic rectorite nanocomposite films: Structure, characteristic and drug delivery behaviour, *Carbohydrate polymers*, 69, 41–49.
- Win, P.P., Shin-Ya, Y., Hong, K., Kajiuchi, T., 2003, Formulation and characterization of pH sensitive drug carrier based on phosphorylated chitosan (PCS), *Carbohydrate polymers*, 53, 305–310.
- Wu, J., Wei, W., Wang, L., Su, Z., Ma, G., 2007, A thermosensitive hydrogel based on quaternized chitosan and poly(ethylene glycol) for nasal drug delivery system, *Biomaterials*, 28, 2220–2232.
- Wu, S.X., Hoffmann, S.A., Yager, P., 1992, Synthesis and characterization of thermally reversible macroporous poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels, *Journal of polymer science, part A, polymer chemistry*, 30, 2121–2129.
- Wu, T., Zivanovic, S., 2008, Determination of the degree of acetylation (DA) of chitin and chitosan by an improved first derivative UV method, *Carbohydrate polymers*, 73 (2), 248–253.
- Xia, Y.Q., Guo, T.Y., Song, M.D., Zhang, B.H., Zhang, B.L., 2005, Hemoglobin recognition by imprinting in semi-interpenetrating polymer network hydrogel based on polyacrylamide and chitosan, *Biomacromolecules*, 6, 2601–2606.
- Xu, Y., Du, Y., 2003, Effect of molecular structure of chitosan on protein delivery properties of chitosan nanoparticles, *International journal of pharmaceuticals*, 250, 215–226.
- Xu, Y., Zhan, C., Fan, L., Wang, L., Zheng, H., 2007, Preparation of dual crosslinked alginate–chitosan blend gel beads and in vitro controlled release in oral site-specific drug delivery system, *International journal of pharmaceuticals*, 336, 329–337.
- Yao, K. D., Peng, T., Feng, H. B., He, Y. Y., 1994, Swelling kinetics and release characteristic of crosslinked chitosan: polyether polymer network (semi-IPN) hydrogels, *Journal of polymer science: part A, polymer chemistry*, 32, 1213–1223.
- Yu, C., Yin, B., Zhang, W., Cheng, S., Zhang, X., Zhuo, R., 2009, Composite microparticle drug delivery systems based on chitosan, alginate and pectin with improved pH-sensitive drug release property, *Colloids and surfaces B: biointerfaces*, 68, 245–249.
- Yuan, H., Qiao, X., Ren, J., 2008, Synthesis and application of chitosan-g-PLLA copolymers, *Journal of macromolecular science, part A: pure and applied chemistry*, 45, 754–760.

- Yuan, Y., Chesnutt, B. M., Utturkar, G., Haggard, W. O., Yang, Y., Ong, J. L., Bumgardner, J. D., 2007, The effect of cross-linking of chitosan microspheres with genipin on protein release, *Carbohydrate polymers*, 68, 561–567.
- Zhang, X.Z., Yang, Y.Y., Chung, T.S., Ma, K.X., 2001, Preparation and characterization of response macroporous poly(N-isopropyl acrylamide) hydrogels, *Langmuir*, 17, 6094-6099.
- Zheng, Y., Wang, A., 2009, Enhanced adsorption of ammonium using hydrogel composites based on chitosan and halloysite, *Journal of macromolecular science, part A*, 47, 33-38.
- Zhou, Y., Ma, G., Shi, S., Yang, D., Nie, J., 2011, Photopolymerized water-soluble chitosan-based hydrogel as potential use in tissue engineering, *International journal of biological macromolecules*, 48, 408-413.
- Zhou, Y., Yang, D., Ma, G., Tan, H., Jin, Y., Nie, J., 2008, A pH-sensitive water-soluble N-carboxyethyl chitosan/poly(hydroxyethyl methacrylate) hydrogel as a potential drug sustained release matrix prepared by photopolymerization technique, *Polymers for advanced technologies*, 19, 1133-1141.
- Zhou, Y.G., Yang, Y.D., Guo, X.M., Chen, G.R., 2003, Effect of molecular weight and degree of deacetylation of chitosan on urea adsorption properties of copper chitosan, *Journal of applied polymer science*, 89, 1520-1523.

ÖZGEÇMİŞ



Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Zehra ÖZBAŞ
Uyruğu	T.C.
Doğum tarihi, Yeri	21.07.1979, Stuttgart/Almanya
Telefon	
e-mail	zehraozbas@hotmail.com

Eğitim

Derece	Kurum/Anabilim Dalı/Programı	Yılı
Doktora	İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü/Kimya Müh. ABD./Kimyasal Teknolojiler Programı	2014
Yüksek Lisans	İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü/Kimya Müh. ABD./Kimyasal Teknolojiler Programı	2003
Lisans	İ.Ü. Mühendislik Fakültesi/Kimya Müh. Bölümü	2000
Lise	Bahçelievler Lisesi	1995

Makaleler / Bildiriler

Makaleler

H. Kaşgöz, Z. Özbaş, E. Esen, C.P. Şahin, G. Gürdağ, "Removal of copper(II) ions with a thermoresponsive cellulose-g-poly(*N*-isopropyl acrylamide) copolymer", 2013, *Journal of Applied Polymer Science*, 130 (6), 4440-4448.

A. Kaşgöz, Z. Özbaş, H. Kaşgöz, İ. Aydın, "Effects of monomer composition on the mechanical and machinability properties of gel-cast alumina green compacts", 2005, *Journal of the European Ceramic Society*, 25 (16), 3547-3552.

Uluslararası Dergilerde Yayınlanan Bildiriler

E. Esen, Z. Özbaş, H. Kaşgöz, G. Gürdağ, “Thermoresponsive cellulose-g-N,N'-diethyl acrylamide copolymers”, European Biotechnology Congress 2011, *Current Opinion in Biotechnology*, 22, 150-152.

Kongreler

Z. Özbaş, G. Gürdağ, “Drug delivery and swelling characteristics of 5-fluorouracil-loaded pH-sensitive chitosan based semi-interpenetrating network hydrogels”, Advanced Materials World Congress, 16-19 September 2013, Izmir.

Z. Özbaş, C.P. Şahin, E. Esen, G. Gürdağ, H. Kaşgöz, “Metal iyonlarının sulardan uzaklaştırılmasında çevre dostu bir yaklaşım: Sıcaklığa duyarlı polimerler”, 10. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi 3-6 Eylül 2012, İstanbul.

S. Demir, Z. Özbaş, H. Kaşgöz, “Sıcaklığa duyarlı PVA-g-PNIPAM kopolimerleri”, 10. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi 3-6 Eylül 2012, İstanbul.

C.P. Şahin, E. Esen, Z. Özbaş, G. Gürdağ, H. Kaşgöz, “A green technology for the removal of heavy metal ions from aqueous solutions”, International Conference on Recycling and Reuse 2012, 4-6 June 2012, İstanbul.

E. Esen, Z. Özbaş, C.P. Şahin, G. Gürdağ, H. Kaşgöz, “Cu(II) ion removal by thermosensitive polymers”, International Conference on Recycling and Reuse 2012, 4-6 June 2012, İstanbul.

Z. Özbaş, C.P. Şahin, E. Esen, G. Gürdağ, H. Kaşgöz, “Removal of Cu(II) ions from aqueous solution by thermosensitive cellulose”, International Conference on Recycling and Reuse 2012, 4-6 June 2012, İstanbul.

Z. Özbaş, E. Esen, G. Gürdağ, H. Kaşgöz, “Sıcaklığa duyarlı selüloz-g-poli(N-izopropil akrilamid)’in sentezi ve karakterizasyonu”, 25. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi 27.06-02.07.2011, Erzurum.

Z. Özbaş, G. Gürdağ, “pH’a duyarlı kitosan-poli(N-hidroksimetil akrilamid) IPN jellerinin sentezi ve karakterizasyonu”, 25. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi 27.06-02.07.2011, Erzurum.

N. Sökmen Bedel, Z. Özbaş, E. Esen, G. Gürdağ, H. Kaşgöz, “Hidrojel ve kontrollü ilaç salım sistemleri”, I.Ulusal Kimya Eğitim-Öğretim Kongresi, 21-24 Haziran 2011, İstanbul.

H. Kaşgöz, Z. Özbaş, Ü. Şahin, T.Y. Temelli, A. Kaşgöz, C. Bayat, “Akrilamid-maleik asit hidrojellerinin Cu(II) ve Pb(II) iyonlarının uzaklaştırılmasında kullanımı”, XVII. Ulusal Kimya Kongresi 8-11 Eylül 2003, İstanbul.

H. Kaşgöz, Z. Özbaş, A. Kaşgöz, “Akrilamid-maleik asit hidrojellerinin şişme davranışlarının pH’a bağlı olarak incelenmesi”, XVII. Ulusal Kimya Kongresi 8-11 Eylül 2003, İstanbul.

Z. Özbaş, H. Kaşgöz, A.M. Eroğlu, İ. Aydın, A. Kaşgöz, “Seramik çamurlarının jel-döküm yöntemiyle şekillendirilmesi”, XVII. Ulusal Kimya Kongresi 8-11 Eylül 2003, İstanbul.