



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**POLİVİNİL ALKOL ESASLI İÇ İÇE GEÇMİŞ AĞ YAPILI
POLİMERLERİN HAZIRLANMASI VE BAZI
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Kimya Müh. Gamze ÇETİN
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Kimyasal Teknolojiler Programı

Danışman
Prof. Dr. Ahmet KAŞGÖZ

Mayıs, 2012

İSTANBUL

Bu çalışma 30/05/2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Kimyasal Teknolojiler programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



Prof. Dr. Ahmet Kaşgöz (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Cemal ÖZEROĞLU
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Doç. Dr. Selva ÇAVUŞ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Yrd. Doç. Dr. Ali DURMUŞ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet KAŞGÖZ 'e gösterdiği her türlü yardım ve destekten dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda her zaman ilgili ve yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Sayın Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ, Sayın Dr. Nevra ERCAN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ali DURMUŞ, Sayın Ar. Gör. Serkan EMİK'e ve değerli bölüm hocalarıma en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Zehra ÖZBAŞ, Canan Püren ŞAHİN, Alper KAŞGÖZ, Dinçer AKIN, Koray YURDAKUL, Emine ESEN, Nazlı SÖKMEN BEDEL'e ve ismini yazamadığım tüm arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Ayrıca bana her daim destek olan sevgili dostum Tuğçe TUĞLU'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca yüksek lisans eğitimim boyunca vermiş olduğu maddi destekten dolayı Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

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

Mayıs, 2012

Gamze ÇETİN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ	x
SEMBOL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xiii
SUMMARY	xiv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR.....	4
2.1. HİDROJELLER.....	4
2.1.1. Hidrojellerin Hazırlanış Yöntemleri	7
2.1.2. Hidrojellerde Suyun Konumu	9
2.1.3. Hidrojellerin Şişmesi.....	10
2.1.3.1. Nötral Hidrojellerin Şişmesi	11
2.1.3.2. İyonik Hidrojellerin Şişmesi.....	12
2.1.4. İç İçe Geçmiş Polimer Ağ Yapılar (Interpenetrating Networks, IPN).....	12
2.1.4.1. Karakterizasyon Metotları	14
2.1.4.2. Morfolojik Karakteristikleri.....	15
2.1.5. Uyarıya Duyarlı (Akıllı) Hidrojeller	15
2.1.5.1. pH'a Duyarlı Hidrojeller	16

2.1.5.2. Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller	18
2.1.5.3. Elektriksel Alana Duyarlı Hidrojeller.....	19
2.1.5.4. Manyetik Alana Duyarlı Hidrojeller.....	19
2.1.5.5. Glikoza Duyarlı Hidrojeller	19
2.1.6. Hidrojellerin Kullanım Alanları.....	20
2.2. KİLLER	21
2.2.1. Kil Minarellerinin Yapısı	21
2.2.2. Montmorillonit	23
2.2.3. Halloysit	24
2.3. POLİMER-KİL NANOKOMPOZİTLERİ	24
2.3.1. Polimer-Kil Nanokompozitlerin Yapısı	25
2.3.2. Polimer-Kil Nanokompozitlerin Sentezi.....	26
2.3.3. Polimer-Kil Nanokompozitlerin Karakterizasyonu	27
2.3.4. Hidrojel Nanokompozitleri	28
2.4. KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ	28
2.4.1. Kontrollü İlaç Salımı Yapan Polimerik Sistemlerin Sınıflandırılması	30
2.4.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler.....	31
2.4.1.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler	33
2.4.1.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler.....	34
2.4.1.4. Modüle Sistemler.....	36
2.4.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları Ve Dezavantajları.....	36
2.4.3. Hidrojellere Etken Maddenin Yüklenmesi.....	37
2.5. ÇALIŞMADA KULLANILAN TEMEL KİMYASAL MADDELER	39
2.5.1. Poli(vinil alkol) (PVA).....	39
2.5.2. Akrilik Asit	40

2.6. POLİ(VİNİL ALKOL) ESASLI NANOKOMPOZİT HİDROJELLERİN ELDE EDİLMESİ VE UYGULAMALARI İLE İLGİLİ LİTERATÜR ÇALIŞMALARI.....	41
3. MALZEME VE YÖNTEM	44
3.1. KİMYASAL MADDELER	44
3.2. KULLANILAN CİHAZ VE ALETLER	45
3.3. YÖNTEMLER.....	46
3.3.1. PVA-Kil Nanokompozit Filmlerinin Hazırlanması	46
3.3.2. Ürünlerin Karakterizasyonu	49
3.3.2.1. <i>Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) Analizi</i>	49
3.3.2.2. <i>X-Ray Diffraction (XRD) Analizi</i>	49
3.3.2.3. <i>DSC Analizi</i>	49
3.3.2.4. <i>% Jelasyon Tayini</i>	49
3.3.2.5. <i>Sudaki Şişme Değerlerinin Belirlenmesi</i>	51
3.3.2.6. <i>Farklı pH'taki Tampon Çözeltilerdeki Şişme Değerlerinin Belirlenmesi</i> ...	51
3.3.2.7. <i>İlaç Yükleme ve Salım Özelliklerinin İncelenmesi</i>	51
4. BULGULAR	53
4.1. FOURIER TRANSFORM INFRARED SPEKTROSKOPİSİ ANALİZİ SONUÇLARI.....	53
4.1.1. Cloisite-Na ile Sentezlenen Nanokompozitlerin FTIR Analizi	55
4.1.2. Halloysite ile Sentezlenen Nanokompozitlerin FTIR Analizi	58
4.2. X-RAY DIFFRACTION (XRD) SPEKTROSKOPİSİ ANALİZİ SONUÇLARI ...	60
4.3. % JELASYON TAYİNİ	63
4.4. DSC ANALİZİ SONUÇLARI.....	65
4.5. ÖRNEKLERİN DESTİLE SU İÇİNDEKİ ŞİŞME ANALİZLERİ.....	67

4.6. ÖRNEKLERİN FARKLI pH'TAKİ TAMPON ÇÖZELTİLER İÇİNDEKİ ŞİŞME ANALİZLERİ	68
4.7. İLAÇ YÜKLEME VE SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ.....	78
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	84
KAYNAKLAR	88
ÖZGEÇMİŞ.....	96

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Hidrojel malzemelere örnekler	4
Şekil 2.2 Çapraz bağlı bir jelin yapısı	5
Şekil 2.3 Hidrojellerin içindeki dört temel moleküler etkileşimin sistematik olarak gösterilmesi	7
Şekil 2.4 Serbest radikal polimerizasyonu ile oluşan çapraz bağlı hidrojeller	8
Şekil 2.5 Şişmiş bir hidrojeldeki suyun bulunma çeşitleri.....	9
Şekil 2.6 Art arda IPN Sentezi.....	13
Şekil 2.7 Eş Zamanlı IPN Sentezi.....	13
Şekil 2.8 IPN yapıların şematik gösterimi	14
Şekil 2.9 Akıllı polimerlerin uyarıcı etkileri.....	16
Şekil 2.10 Polielektrolit hidrojellerin pH-bağımlı iyonizasyonu	17
Şekil 2.11 pH'a duyarlı (a) anyonik, (b) katyonik hidrojellerin şişmesi	17
Şekil 2.12 (a) tek silisyum tetrahedrali, (b) bağlanmış silisyum tetrahedralleri	21
Şekil 2.13 (a) tek alüminyum oktahedrali, (b) bağlanmış alüminyum oktahedralleri	22
Şekil 2.14 Montmorillonitin tabakalı yapısı	23
Şekil 2.15 Polimer/kil nanokompozitlerinin yapısı	25
Şekil 2.16 Geleneksel ve kontrollü salım sistemlerinin salım profilleri.....	29
Şekil 2.17 Polimer matriksten kontrollü ilaç salım mekanizmaları.....	31
Şekil 2.18 Difüzyon kontrollü membran sistemden ilaç salımı.....	32
Şekil 2.19 Difüzyon kontrollü matriks sistemden ilaç salımı	33
Şekil 2.20 Vücutta aşınan sistemlerden ilaç salımı.....	33
Şekil 2.21 Zincire takılı sistemlerden ilaç salımı.....	34
Şekil 2.22 Şişme kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı	35
Şekil 2.23 Ozmotik kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı	36
Şekil 2.24 Hidrojellerin hazırlanması ve etkin madde yüklenmesi	38

Şekil 2.25 Poli(vinil alkol)'ün molekül yapısı.....	39
Şekil 4.1 50:50 ve 75:25 bileşiminde hazırlanmış PVA:AA hidrojenlerinin FTIR spektrumları.....	53
Şekil 4.2 50:50 bileşiminde glutaraldehit ile hazırlanmış PVA:AA hidrojeninin FTIR spektrumu.....	54
Şekil 4.3 Cloisite Na'a ait FTIR spektrumu	55
Şekil 4.4 50:50 PVA:AA bileşiminde farklı Cloisite-Na miktarları ile hazırlanmış ürünlerin FTIR spektrumları	56
Şekil 4.5 75:25 PVA:AA bileşiminde farklı Cloisite-Na miktarları ile hazırlanmış ürünlerin FTIR spektrumları	57
Şekil 4.6 Halloysite'e ait FTIR spektrumu	58
Şekil 4.7 50:50 PVA:AA bileşiminde farklı halloysit miktarları ile hazırlanmış ürünlerin FTIR spektrumları.....	59
Şekil 4.8 75:25 PVA:AA bileşiminde farklı halloysit miktarları ile hazırlanmış ürünlerin FTIR spektrumları.....	59
Şekil 4.9 Cloisite-Na ve 50:50 PVA:AA bileşiminde farklı Cloisite-Na miktarları ile hazırlanmış ürünlerin X ışını kırınım desenleri	60
Şekil 4.10 Cloisite-Na ve 75:25 PVA:AA bileşiminde farklı Cloisite-Na miktarları ile hazırlanmış ürünlerin X ışını kırınım desenleri	61
Şekil 4.11 Halloysit ve 50:50 PVA:AA bileşiminde farklı halloysit miktarları ile hazırlanmış ürünlerin X ışını kırınım desenleri	62
Şekil 4.12 Halloysit ve 75:25 PVA:AA bileşiminde farklı halloysit miktarları ile hazırlanmış ürünlerin X ışını kırınım desenleri	63
Şekil 4.13 Lineer PVA ve bazı ürünlere ait DSC eğrileri.....	66
Şekil 4.14 Farklı kil bileşikleri ve kil miktarları ile ürünlerin denge şişme değerlerinin değişimi.....	68
Şekil 4.15 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı glutaraldehit oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi	69
Şekil 4.16 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi	69

Şekil 4.17 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı halloysit oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi	70
Şekil 4.18 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı glutaraldehit oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi	71
Şekil 4.19 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi	71
Şekil 4.20 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı halloysit oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi	72
Şekil 4.21 PVA/AA IPN hidrojjellerinin ve hidrojel nanokompozitlerinin pH 7,4 tampon çözeltisindeki kıyaslamalı denge şişme değerleri	73
Şekil 4.22 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı glutaraldehit oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi	74
Şekil 4.23 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi	74
Şekil 4.24 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı Halloysite oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi	75
Şekil 4.25 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı glutaraldehit oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi	76
Şekil 4.26 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi	76
Şekil 4.27 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı halloysit oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi	77
Şekil 4.28 PVA/AA IPN hidrojjellerinin ve hidrojel nanokompozitlerinin pH 2,1 tampon çözeltisindeki kıyaslamalı denge şişme değerleri	78
Şekil 4.29 Diklofenak Sodyum (DC-NA) kalibrasyon eğrisi (Destile su içindeki).....	79
Şekil 4.30 Diklofenak Sodyum (DC-NA) kalibrasyon eğrisi (pH 7,4 tampon çözeltisi içindeki).....	79
Şekil 4.31 Farklı PVA:AA bileşiminde ve GA oranında sentezlenen ürünlerin zamana bağlı % salım grafiği	81
Şekil 4.32 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin zamana bağlı % salım grafiği	82

Şekil 4.33 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin zamana bağlı % salım grafiği	82
Şekil 4.34 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı halloysit oranında sentezlenen ürünlerin zamana bağlı % salım grafiği	83
Şekil 4.35 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı halloysit oranında sentezlenen ürünlerin zamana % salım grafiği	83

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Akrilik asitin kimyasal yapısı ve bazı özellikleri.....	40
Tablo 3.1 Kullanılan bazı kimyasalların molekül formülleri ve molekül ağırlıkları	45
Table 3.2 PVA-AA hidrojel ve hidrojel nanokompozitlerin bileşimleri.....	48
Table 4.1 Ürünlere ait % jelasyon değerleri.....	64
Tablo 4.2 PVA ve Bazı ürünlerin T_g değerleri.....	65
Tablo 4.3 Ürünlerin destile su içerisindeki denge şişme değerleri.....	67
Tablo 4.4 Ürünlere yüklenen ve ürünlerden salınan DC-Na miktarları	80

SEMBOL LİSTESİ

π : Toplam şişme basıncı

$^{\circ}\text{C}$: Sıcaklık

g: Kütle

t: Zaman

d_{001} : Paralel tabakalar arası mesafe

λ : Dalga boyu

θ : Geliş açısı

2θ : Kırınım açısı

n: Kırınımın mertebesi

$S_{\text{örnek}}$: Örnek için NaOH sarfiyatı

$S_{\text{şahit}}$: Şahit için NaOH sarfiyatı

N: NaOH çözeltisinin normalitesi

F: NaOH çözeltisinin faktörü

V_1 : Tayin yapılan yıkama suyu hacmi

V_2 : Toplam yıkama suyu hacmi

M_A : Akrilik asit molekül ağırlığı

M_1 : Başlangıçtaki akrilik asit miktarı

M_2 : Reaksiyona girmeyen akrilik asit miktarı

W_s : Şişmiş jelin ağırlığı

W_d : Kuru jelin ağırlığı

C_i : İyonun molar konsantrasyonu

Z_i : İyonun yükü

Q= Gram polimer başına adsorplanan ilaç miktarı

C_i = Dozlanan ilaç çözeltisinin konsantrasyonu

C_e = İlaç madde çözeltisinin dengedeki

V= Çözelti hacmi

M= Kuru disk ağırlığı

T_g= Camsı geçiş sıcaklığı

ÖZET

POLİVİNİL ALKOL ESASLI İÇ İÇE GEÇMİŞ AĞ YAPILI POLİMERLERİN HAZIRLANMASI VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışma kapsamında poli(vinil alkol)/akrilik asit IPN hidrojelleri (PVA/AA), PVA/AA/Na-montmorillonit IPN nanokompozitleri ve PVA/AA/Halloysit IPN nanokompozitleri sentezlenmiştir. Ürünlerin özellikleri üzerinde PVA:AA bileşiminin, farklı killerin ve kil oranlarının etkisi incelenmiştir. Kil bileşiği olarak Na-montmorillonit ve halloysit, toplam monomer miktarının ağırlıkça %5, 10, 15 ve 25'i olacak şekilde kullanılmıştır. Ayrıca aynı PVA:AA bileşimlerindeki ürünler, farklı oranlarda glutaraldehit ilavesi ile çapraz bağlanarak da sentezler tekrarlanmıştır.

Elde edilen nanokompozit ürünler FTIR analizleri, DSC analizleri ve XRD analizleri yapılarak karakterize edilmiş, ürünlerin PVA ve AA % jelasyon değerleri, destile su ve farklı pH değerlerine sahip tampon çözeltilerdeki şişme davranışları incelenmiştir. Bunun yanı sıra sentezlenen ürünlere diklofenak sodyum yüklemesi yapılmış ve ürünlerin ilaç salım sistemlerinde kullanılabilirliği incelenmiştir.

FTIR analizleri sonucunda tüm bileşenlerin yapıya katıldığı gözlenmiştir. XRD analizleri sonucunda, Na-montmorillonit ile sentezlenen ürünlerde yüksek kil oranlarında bile dağılmış tabakalı yapının oluştuğu, halloysit ile sentezlenen ürünlerde dağılmamış kil de içeren bir ürün gözlenmiştir. DSC analizleri sonucunda ürünlerin T_g değerlerinin PVA:AA bileşimine ve ürünün içerdiği kil miktarına bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir. Ürünlerin içerdiği kil miktarının ya da kimyasal çapraz bağlayıcının artması ile akrilik asit jelasyonu ve yapıya katılan PVA miktarı artmıştır. Şişme davranışları incelendiğinde ise ürünlerin denge şişme değerlerinin kil ve çapraz bağlayıcı miktarına bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir. Ürünlerdeki akrilik asit içeriğinin artması pH duyarlılığının artmasını sağlamıştır. İlaç salım deneyleri sonucunda ise, ürünlerin kil ve glutaraldehit içeriğine bağlı olarak salım değerlerinin değiştiği görülmüştür. Diklofenak sodyumun yükleme ve salım deneyleri sonucunda, kil ile sentezlenen ürünlerin glutaraldehit ile sentezlenen ürünlere benzer performans gösterdikleri, tüm ürünlerin ilaç yükleme kapasitelerinin artan çapraz bağ yoğunluğuna bağlı olarak azaldığı görülmüştür.

SUMMARY

PREPARATION OF POLYVINYL ALCOHOL BASED INTERPENETRATING NETWORKS AND INVESTIGATION OF THEIR SOME PROPERTIES

In the extension of this study, poly(vinyl alcohol)/ acrylic acid interpenetrating hydrogel networks (PVA/AA), PVA/AA/Na-montmorillonite IPN nanocomposites and PVA/AA/Halloysite IPN nanocomposites were synthesized. The effects of PVA:AA composition, clay type and ratio on the properties of products were investigated. Na-montmorillonite and halloysite was used as clay substance with ratio of 5,10,15 and 25 % by the weight of total monomer amount. The products were also synthesized with different glutaraldehyde contents at the same PVA:AA ratios.

The obtained nanocomposite products were characterized by FTIR, DSC and XRD analyses and the gelation ratios of PVA and AA, the swelling behaviors of products in distilled water and buffer solutions with different pH values were investigated. Furthermore, diclofenac sodium was loaded into the products and the usability of the products in drug release systems was investigated.

From FTIR analysis results, it was observed that all components participated in the structure. XRD analysis showed that exfoliated structure was observed in the products synthesized with Na-montmorillonite even in the high clay ratios and unexfoliated structure was also observed in the products synthesized with halloysite. From DSC analysis results, it was observed that T_g values of the products depend on the PVA:AA ratios and the amount of clay contained in the product. The gelation ratio of acrylic acid and the PVA content of the IPNs increased with increasing amount of clay or chemical crosslinker in the product. When the swelling behaviours of the products were investigated, it was observed that equilibrium swelling values were changed by depending on the clay and cross-linker amounts. Increasing of acrylic acid content of the products led to the increase of pH sensitivity. As a result of drug release experiments, it was observed that the releasing of drugs was changed by depending on the clay and glutaraldehyde contents of the products. It was seen from the diclofenac sodium loading and releasing studies that the products synthesized with glutaraldehyde and clay have similar performance and drug loading capacities of all products decreased with the increasing of crosslinking density.

1.GİRİŞ

Hidrojeller; insan vücudu ile biyouyumluluk göstermeleri, doğal dokuya benzer özellik sergilemeleri, yüksek su tutma kapasiteleri, uyarıya duyarlılık gibi özellikleri nedeniyle biyosensörler, kataterler, yapay deri uygulamaları, kontakt lensler, kontrollü ilaç salım sistemleri gibi ilaç ve biyomedikal uygulamalar için geniş kullanım alanı bulan ve giderek önem kazanan malzemelerdir.

Hidrojellerin sağladığı önemli bir avantaj, uyarıya karşı duyarlılık gösteren polimerlerin eldesine olanak sağlamalarıdır. Sıcaklık, pH, manyetik alan gibi belirli uyarıcı etkilere cevap verebilme yeteneğine sahip hidrojellerin kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanımı ile ilaç, vücut içerisinde ortam değişikliklerine karşı korunabilmektedir. İyonlaşabilen fonksiyonel grupları sayesinde pH'a duyarlı hidrojeller kontrollü salım sistemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaçla, hedef bölgede ilaç salımının gerçekleştirilmesi için anyonik ya da katyonik yapıya sahip monomerler kullanılarak hidrojeller, kompozit ya da ağ yapılar hazırlanabilmektedir.

Hidrojellerin önemli dezavantajlarından biri mekanik dayanımlarının düşük olmasıdır. Gelişen nanoteknolojiyle birlikte nano boyutta malzemelerin üstün özellik gösterdiği gözlenmiş ve hidrojellerin de hem mekanik özelliklerinin hem de adsorpsiyon özelliklerinin iyileştirilmesi amacıyla polimerik yapıya kil gibi nanopartiküller ilave edilerek nanokompozit yapıların sentezlenmesi ile ilgili çalışmalar hızlanmıştır.

Killer tarihten bu yana ucuz maliyetleri, kolay ve bol miktarlarda bulunabilmeleri nedeniyle endüstride çok kullanılan malzemeler olmuşlardır. Killer toksik özellik taşımayan bir yapıya sahip olmaları nedeni ile de gıda, ilaç, kozmetik, sağlık hizmetlerinde rahatlıkla kullanılabilirler. Kil mineralleri düzgün tabakalı yapılara sahip, genelde potasyum,

sodyum, kalsiyum, magnezyum veya demir gibi küçük miktarda safsızlık içeren sulu alüminyum silikatlardır ve kaolinit, smektit ve illit gibi farklı türde bulunabilmektedir. Sodyum montmorillonit hidrofilik karaktere sahip, 2:1 tabakalı yapıda bir smektit kilidir. Halloysit ise içi boş silindirik bir yapıya sahip, 1:1 tabakalı yapıda bir alümina silikattır. Killerin kullanımı ile polimer ve kil tabakaları arasında fiziksel çapraz bağlanmalarla suda çözünmeyen polimer-kil nanokompozitleri hazırlanabilmektedir.

Çapraz bağlı poliakrilik asit en bilinen ve yaygın hidrojeldir. Yüksek miktarda su absorplayabilme özelliğine sahiptir. Yapısındaki karboksil grubu akrilik asit monomerinin hidrofilik ve iyonik hidrojel üretiminde sıklıkla kullanılmasını sağlamaktadır. Poli(vinil alkol) ise, suda çözünebilen ve aynı zamanda bünyesinde bulunan hidroksil grupları sayesinde de çapraz bağlanabilme özelliğine sahip hidrofilik bir polimerdir. Kağıt kaplamalarında ve esnek ambalaj filmlerinde kullanıldığı gibi; toksik olmaması, kanserojen olmaması, biyouyumluluğunun iyi olması ve sulu çözeltilerde yüksek derecede şişebilmesi gibi fiziksel özellikleri nedeniyle biyomedikal ve biyoteknik uygulamalarda da rahatlıkla kullanılabilir. Kolayca polimerleşebilmeleri, kopolimer oluşturabilmeleri, biyouyumlulukları bu polimerlerin tercih edilmesine yol açmaktadır.

Akrilik asit ve poli(vinil alkol) farmasötik uygulamalarda, özellikle kontrollü salım sistemlerinde sıklıkla tercih edilen malzemelerdir. Geleneksel yöntemlerin aksine kontrollü salım sistemleri ile istenilen miktarda ilacın, belirli salım hızlarında hedef bölgelere iletimi sağlanabilmektedir. Ayrıca bu sistemler ilaç dozunun azaltılması, dozlama aralığının uzatılması, yan ve zararlı etkilerin azaltılması gibi avantajlara da sahiptir.

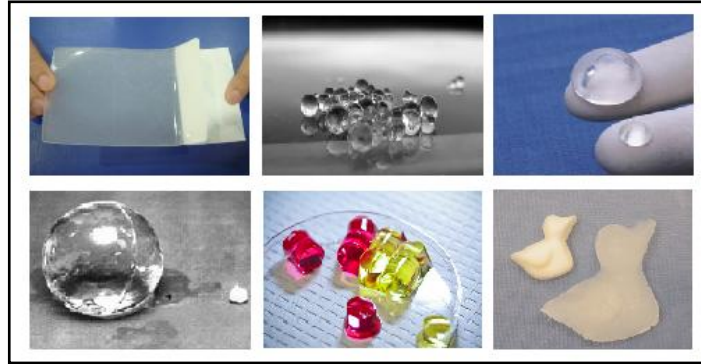
Çalışmada, bu esaslardan yola çıkılarak, akrilik asit monomeri ve poli(vinil alkol) polimerinin farklı bileşimlerinde, hem organik bir çapraz bağlayıcı (glutaraldehit) hem de farklı kil mineralleri kullanılarak hidrojellerin ve hidrojel nanaokompozitlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Değişen PVA:AA bileşimlerinin, farklı kil minerallerinin ve farklı kil oranlarının ürünlerin özellikleri üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra ürünlerin, ilaç salım sistemlerinde kullanımının incelenmesi de hedeflenmiştir.

Tez kapsamında öncelikle konuya ilişkin genel bilgiler ve literatür bilgileri verilmiş, takiben malzeme ve yöntem kısmında sentez yöntemleri ve kullanılan cihazlara ilişkin bilgiler verilmiştir. Bu kısımda sentezi ayrıntılı olarak anlatılan ürünlerin FTIR spektroskopisi ve XRD analizleri, destile sudaki ve farklı pH çözeltileri içindeki şişme davranışları incelenmiş ve gerek çapraz bağlayıcı oranının gerekse kil tipinin ve oranının etkileri analiz sonuçları ile birlikte bulgular kısmında verilmiştir. Bunun yanı sıra ilaç yüklü ürünlerin salım davranışları yine bulgular kısmında açıklanmıştır. Tartışma ve sonuç kısmında ise elde edilen bulgular her grup deneme için kendi içinde ve birbiri ile karşılaştırılmış ve tez çalışmasında elde edilen kazanımlar ve çalışmanın geliştirilmesi için yapılması gereken araştırmalar ortaya konmuştur.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. HİDROJELLER

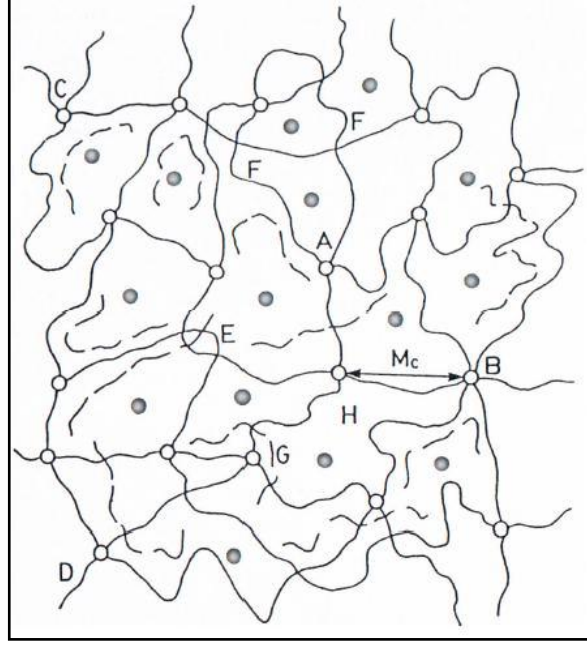
Hidrojeller, üç boyutlu, hidrofilik, büyük miktarlarda su veya biyolojik sıvıları absorplayabilen polimerik ağ yapılarıdır (Peppas ve diğ., 2000). Bir jelin hidrojel olarak adlandırılabilmesi için kendi ağırlığının en az %20'si kadar su absorplayabilmesi gerekirken, bu miktar ağırlıklarınının 1000 katına kadar çıkabilmektedir (Hoffman, 2002). Hidrojeller, ana zincirler arasındaki kimyasal ve fiziksel çapraz bağların varlığı nedeniyle çözünmezler. Yüksek su tutma kapasiteleri, yumuşak ve esnek yapıları nedeniyle canlı dokulara benzerlik gösterirler. Bu nedenle de kontakt lensler, biyosensörler, yüzey örtü malzemeleri, ilaç salım sistemleri gibi medikal alanlarda geniş kullanım alanına sahiptirler (Peppas ve diğ., 2000; Peppas ve diğ., 1998). Şekil 2.1'de hidrojel malzeme örnekleri görülmektedir.



Şekil 2.1 Hidrojel malzemelere örnekler

Çapraz bağlı bir jelin yapısı Şekil 2.2.'de verilmiştir. Şekilde; A, dört fonksiyonlu B; çok fonksiyonlu çapraz bağları göstermektedir. C ve D zincir uçlarıdır. E; dolaşmış (birbirine karışmış) zincirleri göstermektedir. F; iki zincir takılmasını göstermektedir. G; çapraz bağlanmamış küçük zincirleri göstermektedir. Mc; iki çapraz bağ arası zincirin molekül

ağırlığıdır. H; difüzyon için uygun olan gözenektir. ●; çapraz bağlar arası gözeneklere difüzyonmuş sıvıyı göstermektedir (Üzüm, 2008).



Şekil 2.2 Çapraz bağlı bir jelin yapısı

Hidrojeller, hazırlanma yöntemine, içerdikleri yan gruplara, fiziksel yapılarına, çapraz bağlanma durumlarına, kaynaklarına ve kimyasal kararlılıklarına göre aşağıda belirtildiği şekilde sınıflandırılabilirler (Peppas ve diğ., 2000; Hamidi ve diğ., 2008).

✧ Hazırlanma Yöntemine Göre Hidrojeller

- Homopolimer hidrojeller
- Kopolimer hidrojeller
- Çoklu polimer (multipolimer) hidrojeller
- IPN (İç içe geçmiş ağ yapılı, Interpenetrating network) hidrojeller

✧ İçerdikleri Yan Gruplara Göre Hidrojeller

- İyonik olmayan (nötral) hidrojeller
- İyonik hidrojeller
 - Anyonik (negatif yüklü) hidrojeller
 - Katyonik (pozitif yüklü) hidrojeller
 - Poliamfolitik (amfoterik) hidrojeller

- ✦ Fiziksel Yapısına Göre Hidrojeller
 - Amorf
 - Yarı-kristal
 - Hidrojen bağlı
- ✦ apraz Bağlanma Durumlarına Göre Hidrojeller
 - Fiziksel hidrojeller
 - Kimyasal hidrojeller
- ✦ Kaynağına Göre Hidrojeller
 - Doğal hidrojeller
 - Sentetik hidrojeller
 - Yarı sentetik hidrojeller
- ✦ Kimyasal Kararlılıklarına Göre Hidrojeller
 - Biyobozunabilen hidrojeller
 - Biyobozunamayan hidrojeller

Homopolimer Hidrojeller: Tek bir hidrofilik monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşmuş yapılarıdır.

Kopolimer Hidrojeller: İki monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşmuş yapılarıdır. Ancak monomerlerden birinin hidrofilik yapıda olması gerekmektedir.

Çoklu Polimer Hidrojeller: İki ya da daha fazla sayıda komonomerin reaksiyonu ile oluşmuş yapılarıdır.

IPN (İ içe geçmiş ağ yapılı, Interpenetrating network) Hidrojeller: Çapraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesiyle oluşmuş yapılarıdır.

İyonik Olmayan Hidrojeller: İyonik olmayan hidrojeller yapılarında yüklü gruplar bulundurmayan homopolimerik veya kopolimerik hidrojellerdir.

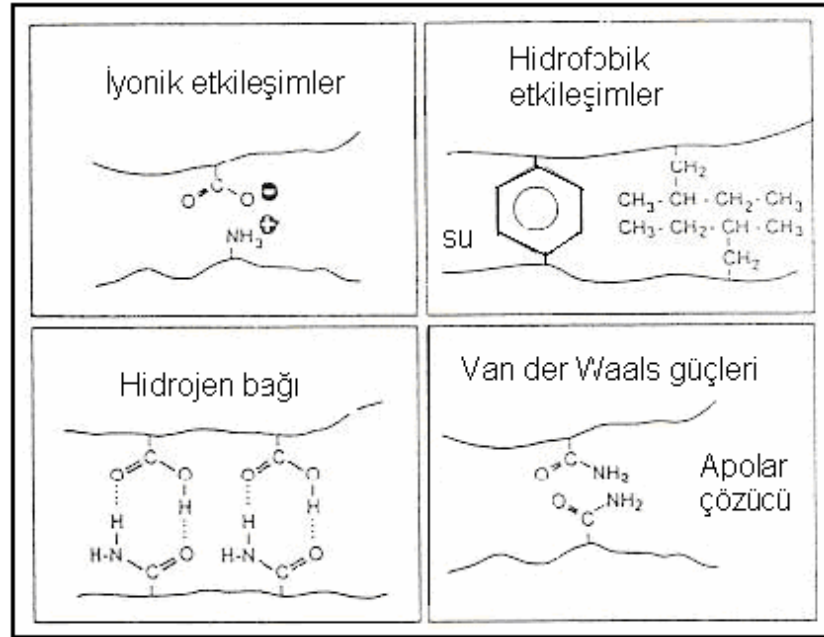
Anyonik Hidrojeller: Negatif yüklü anyonik monomerlerin homopolimerizasyonundan ya da bir anyonik monomerle bir noniyonik monomerin kopolimerizasyonundan oluşan, karboksilik asit, sülfonik asit gibi asidik gruplar içeren negatif yüklü hidrojellerdir.

Katyonik Hidrojeller: Pozitif yüklü katyonik monomerlerin homopolimerizasyonundan ya da bir katyonik monomerle bir noniyonik monomerin kopolimerizasyonundan oluşan, amin gibi bazik gruplar içeren pozitif yüklü hidrojellerdir.

Hidrojeller ortam koşullarına duyarlılıkları açısından da sıcaklığa duyarlı hidrojeller, pH'a duyarlı hidrojeller, elektriksel alana duyarlı hidrojeller, manyetik alana duyarlı hidrojeller vb. olarak sınıflandırılabilirler.

2.1.1. Hidrojellerin Hazırlanış Yöntemleri

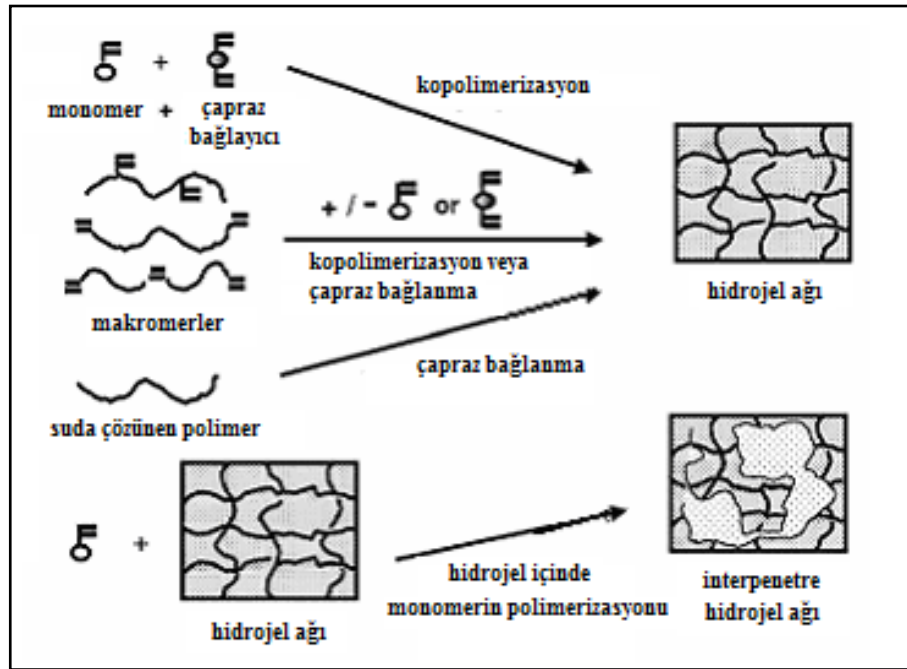
Hidrojellerin sınıflandırılmasında bahsedildiği gibi çapraz bağlanma durumlarına göre hidrojeller; fiziksel hidrojeller ve kimyasal hidrojeller olmak üzere iki grup altında tanımlanmaktadır. Fiziksel hidrojellerde zincirler; iyonik etkileşimler, hidrojen bağları, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi ikincil güçlerle ya da zincir dolanması gibi kovalent olmayan etkileşimlerle birarada tutulmaktadır. Bu etkileşimler Şekil 2.3'te sunulmuştur (Duran ve diğ., 2000; Özgündüz,2006; Çavuşoğlu, 2010). Fiziksel hidrojeller kalıcı değildir ve genellikle sıcaklık, pH, çözücü bileşimi değişimiyle homojen çözeltilere dönüşürler ve başlangıç şartlarına geri dönülmesiyle tekrar jelleşirler. Bu davranışları nedeniyle fiziksel jeller tersinir jeller olarak da bilinirler (Yaşar, 2010).



Şekil 2.3 Hidrojellerin içindeki dört temel moleküler etkileşimin sistematik olarak gösterilmesi

Kimyasal hidrojeller, kovalent bağlarla çapraz bağlı zincirlerden oluşmuştur. Kovalent çapraz bağlar kırılmadığı müddetçe su veya diğer organik çözücülerde çözünmezler. Kimyasal hidrojel üretiminde en sık kullanılan yöntem monomerlerin, başlatıcının ve

çapraz bağlayıcının bulunduğu ortamda polimerleştirilmesidir. Sık karşılaşılan diğer bir yöntem ise düz zincirli polimerlerin çapraz bağlama bileşikleriyle ya da yüksek enerjili ışınlarla ağ yapılı polimere dönüştürülmesidir. Özellikle polimerizasyon şartları güç olan monomerlerden üretilecek olan hidrojel için sonradan çapraz bağlama daha uygun bir yöntemdir (Siyam, 1999). Hidrojellerin hazırlanması kimyasal başlatıcılı serbest radikal polimerleşmesi ile veya yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikal zincir polimerleşmesi ile gerçekleştirilir. Kimyasal yolla hidrojel hazırlanması başlama, zincir büyümesi ve çapraz bağlanma, birleşme veya disproporsiyonlanma ile sonlanma olmak üzere dört basamakta oluşur. İlk önce çapraz bağlayıcılar varlığında birbirine kimyasal olarak bağlanan monomerler polimerleri oluşturur ve daha sonra monomerlerin bazılarının çapraz bağlayıcı ile yer değiştirip polimer zincirlerinin birbirine bağlanmasıyla da hidrojel oluşur (Hennik 2002; Basan, 2001). Şekil 2.4'te serbest radikal polimerizasyonu ile oluşan çapraz bağlı hidrojel oluşumu şematik olarak gösterilmektedir (Hoffman, 2002).



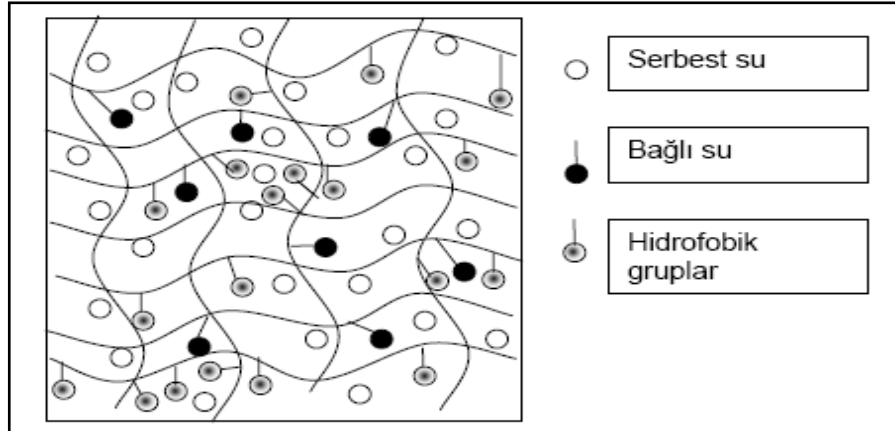
Şekil 2.4 Serbest radikal polimerizasyonu ile oluşan çapraz bağlı hidrojel

Çapraz bağlayıcı olarak, iki ya da daha fazla fonksiyonel grup içeren maddeler kullanılır. En çok kullanılan çapraz bağlayıcılara gluteraldehit, formaldehit ve asetaldehit gibi aldehitler, maleik asit, okzalik asit, dimetilüre, poliakrolein, diizosiyanatlar, divinilsülfat, etilen glikol dimetakrilat, etilenbisakrilamid, seryum içeren redoks sistemler, 1,3- butandiol

diakrilat, N,N-metilen bisakrilamid örnek olarak verilebilir. Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanmasında başlatıcı olarak anyonik ve radikalik başlatıcıların her ikisi de kullanılabilir. En yaygın kullanılan başlatıcılar, azobisisobutironitril (AIBN) ile benzoil ya da kümül peroksit gibi peroksitlerdir (Peppas ve Mikos, 1986).

2.1.2. Hidrojellerde Suyun Konumu

Çapraz bağlı homopolimerik veya kopolimerik yapıların hidrojel olarak tanımlanabilmesi için yapısında $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-COOR$ vb. gibi hidrofilik grupların bulunması gerekir. Bu gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağlarını oluştururlar. Hidrofilik grupların varlığı nedeniyle bağlı duruma geçen su ile çevrilen jelin hacmi ve kütlesi artar ve jel şişmeye başlar. Bir jeldeki su sever grupların fazlalığı şişmeyi daha da artırır (Basan, 2001). Şişmiş bir hidrojelde Şekil 2.5' de gösterildiği gibi üç tür su bulunmaktadır (Ayman, 1994).



Şekil 2.5 Şişmiş bir hidrojeldeki suyun bulunma çeşitleri

- 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: Polimerin gözeneklerini dolduran sudur. Bir bağ olmaksızın su molekülleri fiziksel olarak gözenek içinde yer alır (Hoffman, 2002).

2.1.3. Hidrojellerin Şişmesi

Çözücünün polimerik yapıya difüzlenerak polimerin hacmini arttırması olayı şişme olarak tanımlanır (Kiatkamjornwong ve Phunchareon, 1999). Şişme sınırlı veya sınırsız olabilir. Sınırsız şişme polimerin çözücü içinde çözünmesidir. Sınırlı şişme ise çapraz bağlar nedeniyle polimerik şebekenin çözücü varlığında çözünmeyip belirli bir limite kadar çözücüü absorplamasıdır. Düz zincirli polimerler bir çözelti içinde çözünürler. Eğer polimer kimyasal bağlardan meydana gelen bir ağ yapıya sahipse, polimerin ısısız bozunma sıcaklığının altındaki herhangi bir sıcaklıkta zincirler birbirinden ayrılamaz. Bu nedenle, çapraz bağlı polimerler doğal olarak çözünmez ama jel oluşturarak şişebilirler.

Şişme, polimerik ağ yapılarının karakteristik bir özelliğidir. Hidrojeli oluşturan monomerin yada monomerlerin, miktarı ve tipi, hidrojeli oluşturan monomerin ya da monomerlerin üzerlerinde bulunan hidrofilik ya da hidrofobik gruplar, polimerizasyon reaksiyonunda kullanılan başlatıcı-hızlandırıcı çiftinin miktarı ve tipi, kullanılan çapraz bağlayıcının miktarı ve tipi, polimerizasyon reaksiyonunun sıcaklığı ve süresi hidrojelin şişme davranışlarını doğrudan veya dolaylı yoldan etkiler.

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 sıktır ve bunlar düşük çapraz bağ oranlarına sahip olanlara nazaran daha az şişerler. Çapraz bağlanma polimer zincirinin hareketini engellemekte ve bunun sonucunda da hidrojelin şişme oranı azalmaktadır (Ekşi, 2006).

Polimerin kimyasal yapısı hidrojellerin şişme oranını etkileyen bir başka etkendir. Hidrofilik gruplara sahip olan hidrojeller, hidrofobik grup içerenlerle kıyaslandığında daha yüksek derecede şişerler. Hidrofobik gruplar, suyun bulunduğu ortamlarda kendi içlerine kapanarak su moleküllerinin yapıya nüfuz etmesine engel olurlar (Ekşi, 2006).

2.1.3.1. Nötral Hidrojellerin Şişmesi

Nötral hidrojellerin 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).

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

Düz zincirli bir polimer çözücü içine daldırıldığında zincirlerin çözücüye olan ilgisine bağlı olarak çözünme eğilimi göstermektedir. Bu durum hidrojeller 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 yapısında 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.

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

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.

2.1.3.2. 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 basıncı 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., 1955):

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

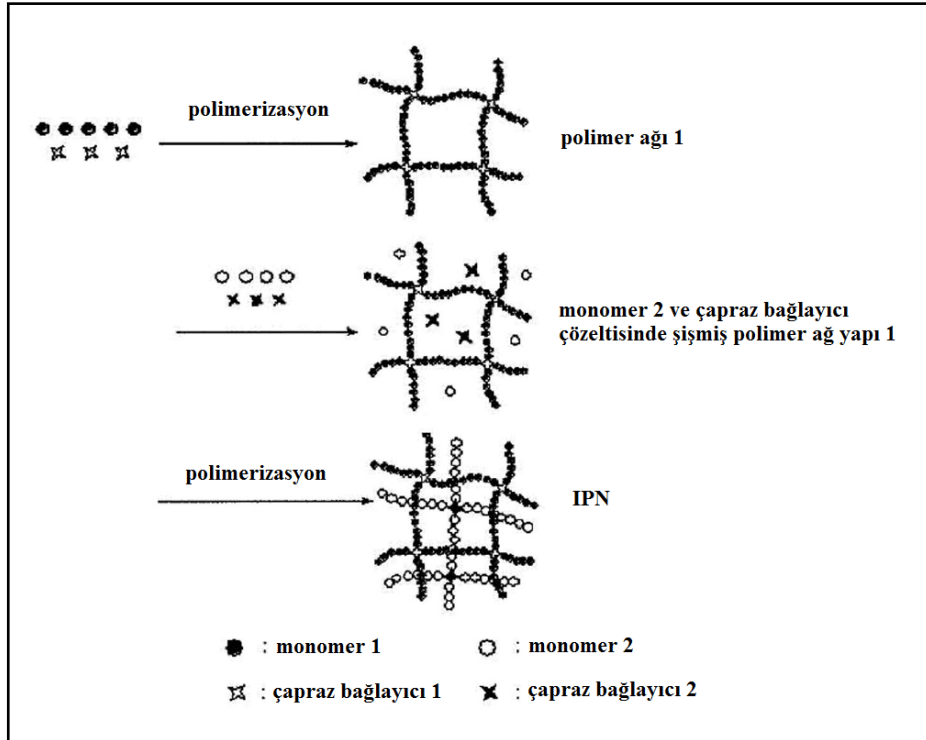
İyonik jellerdeki osmotik basınç hem şebekeden hem de zıt yüklerden kaynaklanmaktadır. Zayıf yüklü şebekeler için elektrostatik basıncın etkisi iyonik osmotik basınçla kıyaslandığında çok küçüktür ve genellikle ihmal edilmektedir (Schröder ve Opperman, 1996; Lagutina ve Dubrovskii, 1996, Çavuşoğlu, 2010).

2.1.4. İç İç Geçmiş Polimer Ağ Yapılar (Interpenetrating Networks, IPN)

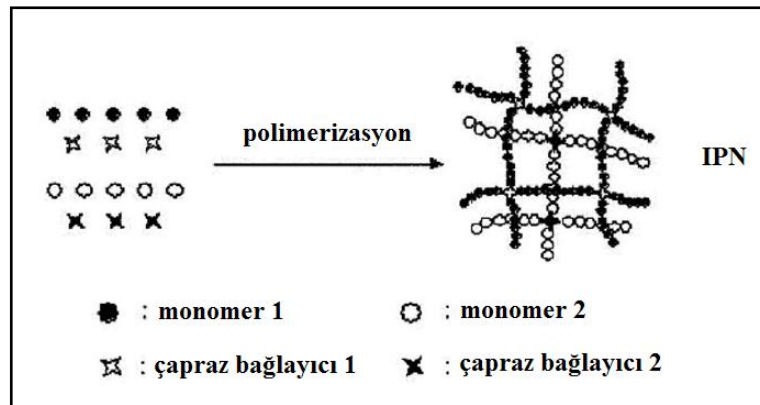
İç içe geçmiş ağ yapı (interpenetrating network, IPN), doğal veya sentetik iki bileşenden en az bir bileşenin diğerinin varlığında çapraz bağlı olduğu yapılardır. IPN yapılar, içerdiği bileşenlerin normal polimer karışımları ile kıyaslandığında daha gelişmiş fiziksel özelliklere sahiptir (Bajpai ve diğ., 2008). Bu yöntem ile üstün özelliklere sahip biyomateryaller elde edilebilir.

IPN'ler Şekil 2.6 ve Şekil 2.7'de görüldüğü gibi ardışık polimerizasyon ya da eş zamanlı polimerizasyon ile sentezlenebilirler. Art arda gerçekleşen IPN sentezinin ilk basamağında, monomerlerden biri çapraz bağlanır ve ardından bu çapraz bağlı yapı; ikinci monomer, bu

monomerin başlatıcısı ve çapraz bağlayıcısı varlığında şişerken ikinci monomer polimerleşir. Eş zamanlı gerçekleşen IPN sentezinde ise; her iki monomer, bu monomere özgü olan polimerizasyon başlatıcıları ve çapraz bağlayıcıları varlığında farklı sentez yöntemleriyle (basamak ve zincir polimerizasyonu) eş zamanlı olarak polimerleşirler (Sperling, 1994). Şekil 2.6' da, ardı ardına ve Şekil 2.7'de eş zamanlı gerçekleştirilen iç içe geçmiş ağ yapı sentezi şematik olarak verilmektedir (Demirtaş, 2007).

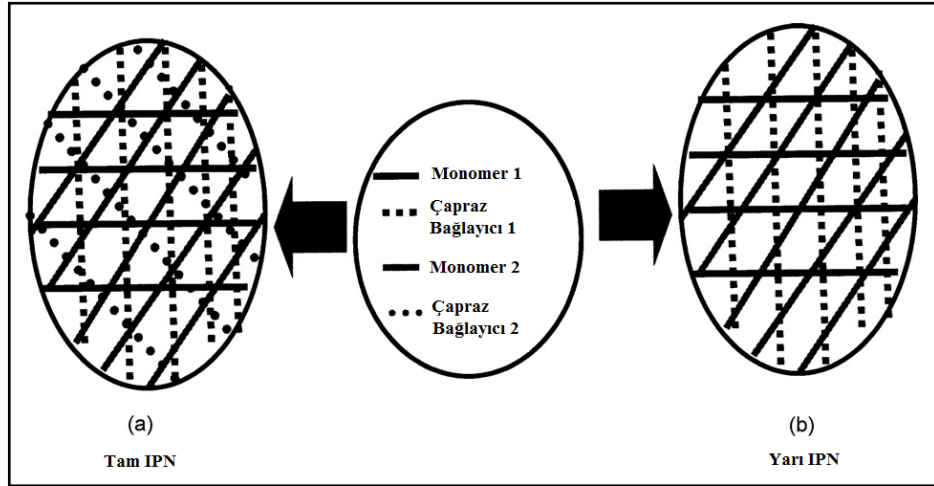


Şekil 2.6 Art arda IPN Sentezi



Şekil 2.7 Eş Zamanlı IPN Sentezi

İç içe geçmiş ağ yapılı polimerler yapılarına göre tam IPN, yarı IPN, termoplastik IPN ve lateks IPN olmak üzere 4 şekilde de sınıflandırılabilir. Tam IPN'ler her iki polimerin çapraz bağlandığı yapılardır. 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. R. and Cray, S.E. 1999). Tam IPN yapının özel bir türü olarak kabul edilen homo IPN sentezinde ise her iki polimer eşdeğerdir. Tam IPN ve yarı IPN yapılar Şekil 2.8'de gösterilmiştir (Bajpai ve diğ., 2008).



Şekil 2.8 IPN yapılarının şematik gösterimi

2.1.4.1. Karakterizasyon Metotları

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 spektroskopisi (IR), elektron mikroskobu, X-ışınları ve nötron saçılması gibi polimerik malzemeler için kullanılan geleneksel metotlardır. Elektron mikroskobu, IPN'lerin mikro yapılarının incelenmesinde yaygın olarak kullanılan metotlardan biridir (Bischoff. R. and Cray, S.E. 1990; Sperling, 1985).

2.1.4.2. Morfolojik Karakteristikleri

Bir malzemenin morfolojisi, polimerlerin birbiriyle kimyasal uyumluluğunun, ara yüzey geriliminin, polimerizasyon metodunun, çapraz bağlanma yoğunluğunun ve IPN bileşenlerinin kütle kesirlerinin bir sonucudur. IPN bileşenlerinin uyumluluğu, morfoloji incelemesinde önemli bir faktördür. Daha uyumlu bileşenler, düşük boyutlarda faz alanlarına sahip ağ yapılar oluştururlar.

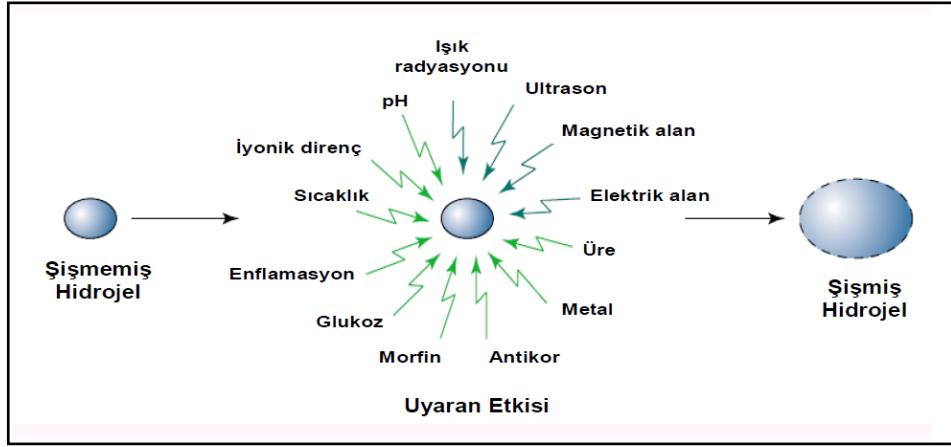
Çapraz bağlanma yoğunluğu, IPN morfolojisinin incelenmesinde önemli bir faktördür. IPN komponentlerinden birinin çapraz bağlanma yoğunluğunun artmasıyla, ikinci polimer komponentinin faz alanı boyutu kısıtlanmaktadır. Morfoloji üzerinde çapraz bağlanma yoğunluğunun etkisini belirlemek için, faz ayırımının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

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 (Sperling, 1994).

2.1.5. Uyarıya Duyarlı (Akıllı) Hidrojeller

Dış ortamdan gelen herhangi bir uyarı sonucunda yapısal değişime uğrayarak tersinir fiziksel veya kimyasal özellikler gösteren polimerlere “uyarıya duyarlı” ya da “akıllı” polimerler adı verilmektedir (Bajpai ve diğ., 2008; Qui ve Park, 2001). Bu çevresel uyarılar; sıcaklık, manyetik alan, elektriksel alan, ışık, basınç, çözücü bileşimi, ses, gibi fiziksel uyarılar ve pH, iyonlar, spesifik moleküler tanıma olayları gibi kimyasal-biyokimyasal uyarılar olmak üzere ikiye ayrılırlar (Qui ve Park, 2001). Bir polimerin uyarıya cevap verme durumu, üzerinde taşıdığı fonksiyonel gruplar vasıtasıyla olur. Bu tip hidrojeller bu özelliklerinden dolayı kontrollü ilaç salımı, yapay organ eldesi ve doku mühendisliği başta olmak üzere yapay kas, kimyasal valf, hücre ve enzim immobilizasyonu

gibi biyomedikal ve biyoteknolojik birçok alanda kullanılabilirler (Yaşar, 2010). Çeşitli uyarıcılar ve hidrojel üzerindeki etkileri Şekil 2.9'da görülmektedir (Gupta ve diğ., 2002).



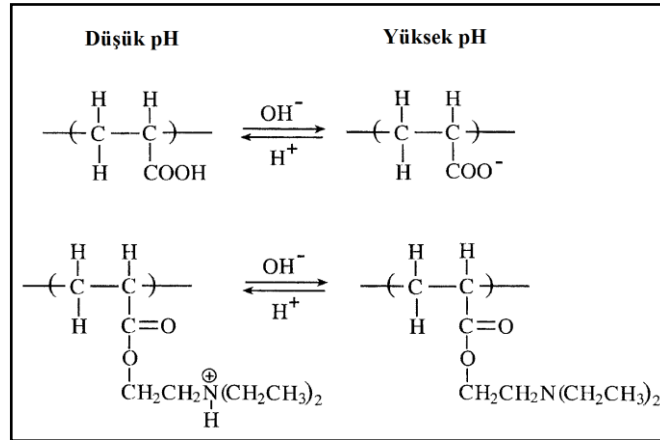
Şekil 2.9 Akıllı polimerlerin uyarıcı etkileri

Polimerlerden üretilen uyarıya duyarlı hidrojeller uyarı türüne göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler:

- pH' a duyarlı hidrojeller
- Sıcaklığa duyarlı hidrojeller
- Elektrik alana duyarlı hidrojeller
- Manyetik alana duyarlı hidrojeller
- Glikoza duyarlı hidrojeller

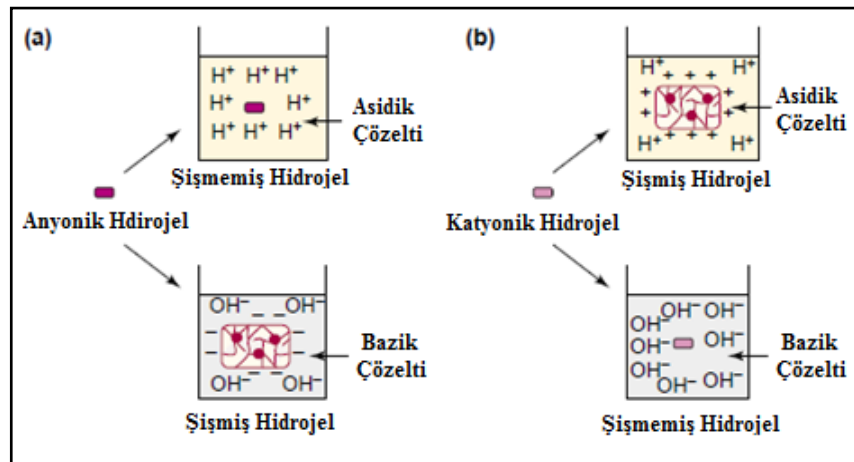
2.1.5.1. pH'a Duyarlı Hidrojeller

pH'a duyarlı jeller, akıllı jellerin önemli bir grubudur ve pH değişimiyle şişme ya da büzülme davranışının gözlemlendiği iyonik ağ yapılarıdır. Bu yapılar proton alan ya da veren asidik (karboksilik asit, sülfonik asit) veya bazik (primer amin, kuaterner amonyum tuzları) gruplar içermektedirler (Qui ve Park, 2001, Gupta ve diğ., 2002). Anyonik ve katyonik gruplar içeren hidrojeller ortam pH'ına göre iyonize ve nötr durumda bulunabilirler.



Şekil 2.10 Polielektrolit hidrojenlerin pH-bağımlı iyonizasyonu (Üstte poli(akrilik asit); altta poli (N,N' – dietilaminoetil metakrilat) görülmektedir.)

Şekil 2.10'da iyonik hidrojenlerin pH'a bağlı olarak iyonizasyon durumları görülmektedir (Qui ve Park, 2001). –COOH, –SO₃H gibi asidik yan gruplar içeren anyonik hidrojenlerde, ortam pH'sı iyonlaşabilir grubun pK_a'sı üzerinde ise yan gruplar iyonlaşır ve jel üzerinde negatif elektriksel yüklerin oluşmasına neden olur. Bu elektrostatik kuvvetler, polimer zincirleri arasında itici güç oluşturarak ağ içine çözücü girişi artmasına ve hidrojenin şişmesine neden olur. Sekonder veya tersiyer amin gibi bazik yan grupları içeren katyonik hidrojenlerde ise durum tam tersidir. Fonksiyonel gruplar pK_a değerlerinin altında iyonize, üstünde de iyonize vaziyettedir (Qui ve Park, 2001). Anyonik ve katyonik hidrojenlerin pH'a göre şişmeleri Şekil 2.11'de görülmektedir (Gupta ve diğ., 2002).



Şekil 2.11 pH'a duyarlı (a) anyonik, (b) katyonik hidrojenlerin şişmesi

pH'a duyarlı hidrojellerin kontrollü salım proseslerinde kullanılması öngörülmektedir. Bu tip hidrojeller enzimlerden, mide asidinden etkilenen protein ve peptidlerin salımı için ideal bir çözüm oluşturmaktadır. Katyonik hidrojeller mide pH'sında 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. Kolon hedefli ilaç salımlarında poliakrilik asit (PAAc), polimetilakrilik asit (PMAA) içerikli polimerlerle başarı sağlandığı belirtilmektedir (Beba, 2007).

2.1.5.2. Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller

Sıcaklık jellerin faz davranışını etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller ilaç salımı araştırmalarında çevreye duyarlı polimer sistemlerinin en çok çalışılan sınıflarından biridir. Sıcaklık-duyarlı polimerlerin yaygın karakteristik özelliği, metil, etil, propil gibi hidrofobik grupların varlığıdır (Güveli, 2011). Sıcaklık-duyarlı hidrojeller aynı zamanda sıcaklığa duyarlı bir çapraz bağlayıcı ajan kullanılarak da yapılabilir. Birçok polimerin suda çözünürlüğü sıcaklık artışı ile artar. Sıcaklığa duyarlı hidrojellerde sıcaklık belli bir değerin üstüne çıktığında faz ayrımı meydana gelir ve polimer suda şişer. Bu sıcaklık değerine “Üst kritik çözelti sıcaklığı (Upper Critical Solution Temperature) (UCST)” denir ve UCST'ye sahip polimerlerden sentezlenen hidrojeller pozitif sıcaklığa bağımlılık gösterirler. Alt kritik çözelti sıcaklığına (Lower Critical Solution Temperature) sahip polimerlerin ise suda çözünürlüğü sıcaklık artışı ile azalır. LCST özelliğine sahip polimerlerden sentezlenen hidrojeller sıcaklık LCST değerinin üzerine çıktığında büzülürler. Bu tür şişme davranışı “ters (negatif) sıcaklığa bağımlılık” olarak bilinir (Bajpai ve diğ., 2008; Yaşar, 2010).

Sıcaklığa duyarlı hidrojellerin, hidrofilik ve hidrofobik grupları arasında bir denge mevcuttur. Sıcaklık değişimi ile hidrofilik ve hidrofobik gruplar arasındaki dengenin değişmesiyle hidrojelleri oluşturan hidrofilik ve hidrofobik grupların su ile etkileşimi sıcaklığa bağlı olarak hacim-faz değişmelerine sebep olmaktadır. Düşük sıcaklıklarda, polimer zincirinin hidrofilik grupları arasındaki hidrojen bağı ve su molekülleri suda çözünmeyi iyileştirmeye yardımcı olur. Sıcaklığın artmasıyla hidrojen bağları zayıflarken

hidrofobik etkileşimler kuvvetlenir. Sonuç olarak hidrofobik etkileşimlerle polimerler arası zincir ayrışmasından ötürü hidrojel büzülür. Polimerlerin hidrofilik içeriği arttıkça LCST yükselmektedir (Qui ve Park, 2001).

Isıya duyarlı polimerlerden N-izopropilakrilamid P(NIPAAm) faz geçiş sıcaklığının vücut sıcaklığına yakın olması nedeniyle en yaygın olarak kullanılan polimerdir.

2.1.5.3. Elektriksel Alana Duyarlı Hidrojeller

Elektrik alan duyarlı hidrojel, uygulanan bir elektrik alana karşı şişme ya da büzülme davranışı gösteren, polielektrolitlerden oluşan jellerdir. Hidrojel büzüldüğünde zardaki gözenekler zorunlu olarak genişleyerek sıvıların ve çözünmüş moleküllerin zardan geçişine izin verirler. Hidrojel şiştiği zaman ise gözenekler büzülür ve akış durur. Elektrik alan-duyarlı hidrojel başlıca; ilaç salımı, yapay kas, mikrovanalar ve mikrokannallardaki akışkan kontrolü gibi alanlarda kullanılır. En yaygın olarak kontrollü ilaç salım uygulamalarında kullanılırlar (Qui ve Park, 2001).

2.1.5.4. Manyetik Alana Duyarlı Hidrojeller

Çevreden gelen manyetik uyarılara cevap veren hidrojel (ferrojeller), çapraz bağlı polimer ağı içerisine demir oksit (Fe_3O_4) gibi manyetik partiküller eklenerek manyetik alana duyarlı hale getirilirler. Bu tip hidrojel kolloidal haldeki manyetik parçacıkların çapraz bağlı NIPA ve PVA hidrojelinin içine yerleştirilmesiyle oluşturulurlar. Hidrojel manyetik alana girdiğinde ısınırken, manyetik alan kaldırıldığında soğuyarak başlangıç haline geri döner (Bajpai ve diğ., 2008; Qui ve Park, 2001)

2.1.5.5. Glikoza Duyarlı Hidrojeller

İnsülin salımında kullanılacak sistemin glikozu algılama özelliği ve otomatik aç-kapa mekanizması olmalıdır. Bu nedenle glikoza duyarlı moleküller, pH'a duyarlı moleküllerle ve akıllı insulin salımının sağlanabilmesi için glikozla özel olarak bağlantı kuran glikoz oksidaz enzimi kullanılarak hazırlanmaktadır. Bu enzim glikoz varlığında glikozu glukonik aside oksitler ve ortamın pH'ı düşer. Jel şişer ve açılan porlardan insulin salımı gerçekleşir. Glikoz seviyesi düştüğünde jel eski halini alır (Ravaine ve diğ., 2008).

2.1.6. Hidrojellerin Kullanım Alanları

Hidrojeller iyonik şiddet, elektromanyetik alan, pH, sıcaklık gibi çevresel faktörlerdeki değişikliklere hacimlerini arttırıp azaltarak cevap verebilmeleri sayesinde biyomedikal, farmasötik, teknoloji ve tarımsal alanda geniş kullanım alanları bulmuştur (Peppas ve diğ., 1998; Hoffman, 2002; Zhang ve diğ., 2006).

Hidrojeller yüksek oranda su tutma yeteneklerinden ötürü, adsorpsiyon için çok uygundur. Bu sebeple hidrojeller; su saflaştırma, ağır metal/boyarmadde uzaklaştırılması, tarımda gübre ve tarım ilaçlarının çevreye denetimli salımları, iyon değişim uygulamaları, kromatografik uygulamalar, çözücü ekstraksiyon işlemleri, petrol ve yağ içerikli endüstriyel atık karışımlardan suyun uzaklaştırılması, su içerikli hastane atıklarının, boya ve ağır metal içerikli endüstriyel atık suların denetlenmesi, telekomünikasyonda korozyonun önlenmesi gibi alanlarda adsorban olarak kullanılırlar (Üzüm, 2008).

Hidrojeller; başarılı biyomalzemelerdir. Biyouyumlu, yani “vücutla uyuşabilir” bir biyomalzeme, kendisini çevreleyen dokuların normal değişimlerine engel olmayan ve dokuda istenmeyen tepkiler (iltihaplanma, pıhtı oluşumu, v.b.) meydana getirmeyen malzemelerdir. Biyomalzemeler, insan vücudunun değişken koşullara sahip olan ortamlarında kullanılırlar. Bu nedenle bu malzemelerin değişik pH değerlerindeki vücut sıvıları, kemik ve tendonlara uygulanan gerilim ve yükler gibi değişken koşullara dayanıklı olması gerekmektedir (Gümüşderelioğlu, 2002). Hidrojeller canlı dokularla benzerlikleri, içerdikleri yüksek su oranının, kendilerini çevreleyen dokuya zarar verme yüzdesini azaltması, toksik olmayışları, alerjik olmayışları, tahriş edici olmayışları, kimyasal kararlılıkları, osmotik özellikleri, yumuşaklığı, şeffaflığı, elastik davranışları vb. özellikleri nedeniyle polimerik biyomalzemelerin önemli bir sınıfını oluştururlar. Biyomalzeme özelliğine sahip hidrojeller biyotıp, eczacılık, veterinerlik gibi alanlarda; yapay organ yapımı, kontakt lens yapımı, enzim tutuklama sistemleri, yapay kornea, kemik hastalıkları tedavisi için materyal, kulak içi uygulamalar, sentetik kıkırdak, safra kesesi ve yemek

borusu yapımında, yara örtü/zarı-ameliyat ipliği ve buna benzer pek çok uygulamada etkin olarak kullanılırlar.

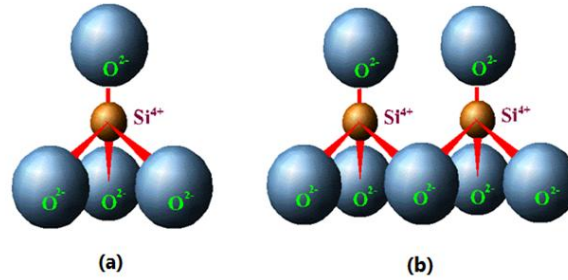
Yüksek çözücü geçirgenliği sayesinde hidrojeller, kontrollü ilaç salımı alanında da ideal materyallerdir.

2.2. KİLLER

Kil mineralleri toprakların, sedimentlerin ve kayaların koloidal fraksiyonunu oluşturan, ince taneli, kristal bünyesine sahip doğal malzemelerdir. Killer hidroksi alümina silikat tabakalı bileşikleridir. Genel formülleri $mAl_2O_3 \cdot nSiO_2 \cdot xH_2O$ 'dir. Ayrıca yapılarında Na, K, Ca, Mg ve Fe gibi katyonları da içerirler. İçerdikleri bu katyonlar aynı zamanda iyon değiştirebilmelerinin de bir ölçüsüdür. Killer zehirsiz ve doğal olarak bolca bulunabilen bir mineral olmasından ve adsorplama, plastiklik, katyon değiştirme gibi özelliklerinden dolayı gıda, ilaç, kozmetik ve sağlık alanında yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

2.2.1. Kil Minarellerinin Yapısı

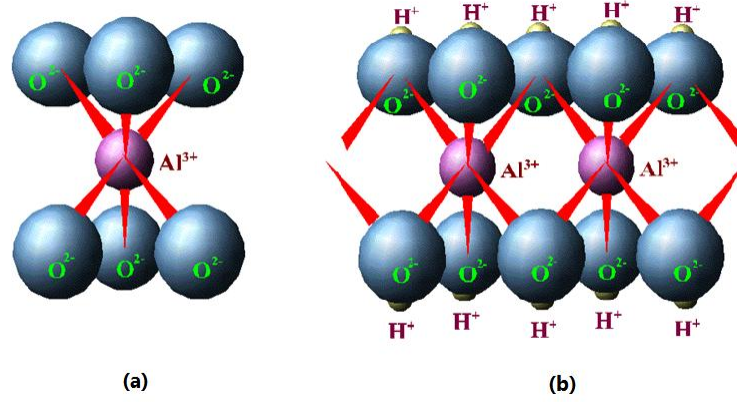
Kil mineralinin yapısı iki tip atomik kristal yapıdan oluşur. Bunlardan biri oktahedral (düzgün altı yüzlü) yapıda diğeri tetrahedral (düzgün dört yüzlü) yapıdadır. Kil mineralleri bu iki tip yapının üst üste dizilmesiyle meydana gelirler. Tetrahedral ve oktahedral yapılar Şekil 2.12'de ve Şekil 2.13'de gösterilmiştir.



Şekil 2.12 (a) tek silisyum tetrahedrali, (b) bağlanmış silisyum tetrahedralleri

Tetrahedral birim, merkezinde bir silisyum atomu bulunan ve bu atomun dört oksijen atomuyla çevrilmesiyle oluşmuş düzgün dörtyüzlü şeklidir. Merkez atomu olan silisyum, yükünü oksijen atomlarıyla eşit olarak paylaşarak kendisini çevreleyen atomların negatif

yüklü olmalarını sağlamaktadır. Oluşan SiO_4^{4-} anyonu, alkali ve toprak alkali iyonlarıyla etkileşime açıktır. Köşede bulunan oksijen iyonları bir silisyum atomuyla bağ yaparak yapıyı iki yönde genişletir ve silikat tetrahedral tabakanın oluşmasını sağlar.



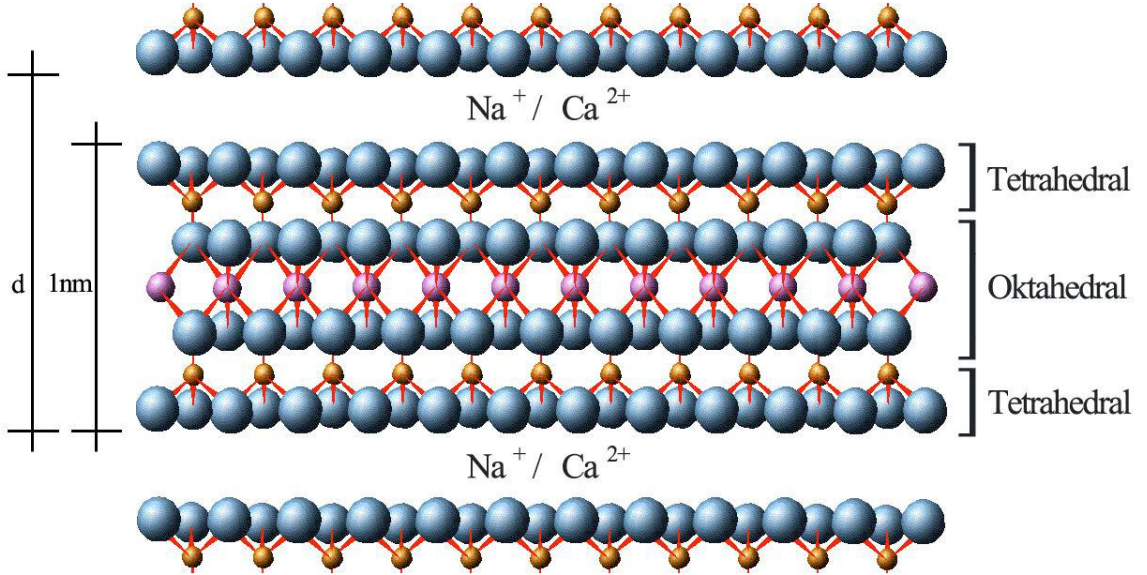
Şekil 2.13 (a) tek alüminyum oktahedrali, (b) bağlanmış alüminyum oktahedralleri

Oktahedral birim, merkezinde bir alüminyum atomu bulunan ve bu atomun altı oksijen atomuyla çevrilmesiyle oluşmuş düzgün sekizyüzlü şeklidir. Birleşmiş oktahedral birimlerin yapısında bulunan negatif yükler pozitif yüklü hidrojen iyonlarıyla dengelenebildiği gibi, oktahedral tabakanın iki yüzeyindeki oksijenlerin silikat tabakasındaki oksijenlerle ortak kullanımıyla da dengelenebilmektedir.

Kil minerallerinin kristal yapıları; bu temel birimlerin oluşturdukları örgü tabakalarının değişik kombinasyonlarla üst üste gelmeleri ile oluşur. Kil mineralleri bu oluşumlara göre sınıflandırılırlar. Oluşan tabakalar bir tetrahedral, bir oktahedral ise 1:1 tabakalı, iki tetrahedral, bir oktahedral ise 2:1 tabakalı, iki oktahedral, bir tetrahedral ve bir oktahedral ise 2:1+1 tabakalı olarak adlandırılır (Grim, 1953; Searle ve Grimshaw, 1960). 1:1 tabakalı killere örnek olarak kaolin ve haloysit verilebilir. 2:1 tabakalı killere örnek olarak da smektit ve illit verilebilir. Montmorillonite smektit grubuna dahildir. Smektit grubu killer yapılarında alüminyum ve silisyumun yanı sıra sodyum, magnezyum, demir, kalsiyum gibi elementler de içerirler. İllit grubu (mika grubu) killer ise smektit grubundan farklı olarak yapılarında potasyum elementi barındırırlar.

2.2.2. Montmorillonit

Smektit grubu killerden nanokompozit hidrojel hazırlamada en çok tercih edilen doğal kil minerali olan montmorillonitin (MMT) tabaka kalınlığı yaklaşık 1 nm boyutundadır. Tabakalar arası bağ enerjisinin zayıftır ve kolay ayrışabilir. Bu nedenle polimer matris arasında iyi dağılım gösterir.



Şekil 2.14 Montmorillonitin tabakalı yapısı

Montmorillonit iki silisyum tetrahedralinin arasında bir alüminyum oktahedraliyle oluşan 2:1 tabaka yapısında bir kil mineralidir. Tetrahedral ve oktahedral temel birimleri birbirine iyonik bağlarla bağlıdır ve birim katmanlar zayıf Van der Waals kuvvetleri ile birbirine bağlıdır. Çok sayıda birim hücrenin bir araya gelmesiyle MMT tanecikleri, bu taneciklerin gelişi güzel bir araya toplanması ile de MMT minerali meydana gelir (Çavuşoğlu, 2010; Kaplan, 2009).

MMT tabakalarının kolay ayrışabilmesi için iki ve daha yüksek değerlikli katyonlardan arındırılması gerekir, çünkü bu katyonlar komşu tabakalarla etkileşim halindedir ve fiziksel çapraz bağlayıcı gibi davranırlar. Bu durum katyon değiştirme ile giderilebilir. Yani iki veya daha fazla değerlikli katyonlar bir değerliğe sahip Na⁺ gibi bir katyonla değiştirilir. Na⁺ iyonu katmanlar arasına çok miktarda suyun girerek mineralin çok şişmesine yol

açarken, Ca^{2+} iyonu daha az miktarda suyun girmesine ve mineralin daha az şişmesine neden olmaktadır (Akçay, 2006; Dalaran, 2009).

2.2.3. Halloysit

Halloysit bir tetrahedron ve bir oktahedron tabakasının üst üste gelmesi ile oluşan iki tabakalı (1:1) bir kil mineralidir. Ortalama 0,5-10 mikrometre boyunda ve 30nm çapında silidir şeklinde bir yapıya sahiptir. Genellikle hidrate ve dehidrate olmak üzere iki formda bulunur. Hidrate durumda kil tabakaları arasındaki mesafe 1nm, dehidrate durumda ise 0,7nm'dir. 0,7nm olan esas kalınlık su alıp şişerek 10,1nm 'ye kadar artabilir. Halloysitler su alıp şişebildiği için toprakta suyun tutulmasında kullanılır. Ayrıca seramik ve porselen sanayinde, döküm sanayinde ve petrol ve yağ endüstrisinde katalizör olarak kullanılabilir (Brindley, 1952).

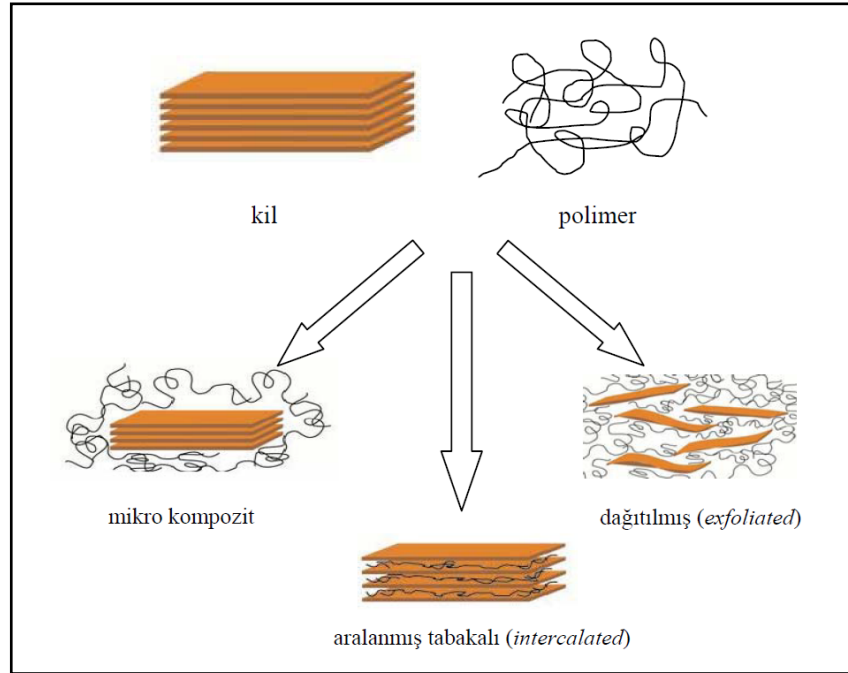
2.3. POLİMER-KİL NANOKOMPOZİTLERİ

Kompozitler genel olarak, iki veya daha fazla sayıda malzemenin, en iyi özelliklerini bir araya toplamak ya da ortaya yeni bir özellik çıkarmak amacıyla, makro seviyede birleştirilmesiyle oluşan malzemelerdir. Nanokompozit eldesi için ise en az bir bileşeni nanometre boyutunda olan maddelerin kullanılması gerekmektedir. Kil bileşikleri de bu amaçla yaygın olarak kullanılabilir.

Nanokompozitler mekanik, termal, optik ve fizikokimyasal özellikleri ile kompozitlere ve saf polimerlere üstünlük sağlamaktadır (Kojima ve diğ., 1993). Nanokompozitlerin malzemeye getirdiği diğer üstünlükler de elastik modülü artırması, malzemeyi güçlendirmesi, ısı direncini artırması, gaz geçirgenliğini ve yanıcılığı azaltması olarak sıralanabilir (Alexandre ve Dubois, 2000). Polimer-kil nanokompozitleri çok düşük oranda kil ilavesinde bile polimerik malzemenin özelliklerini yüksek kil ihtiva eden kompozitlere nazaran çok daha fazla iyileştirirler.

2.3.1. Polimer-Kil Nanokompozitlerin Yapısı

Kil dağılımına bağlı olarak polimer/kil nanokompozitlerinde gözlenen üç farklı yapı bulunmaktadır. Bunlar mikro-kompozit yapı, tabakalar arası ya da aralanmış tabakalı nanokompozit yapı (*intercalated*) ve dağılmış ya da dağıtılmış (*exfoliated*) nanokompozit yapılarıdır. Ayrıca dağılmış ve aralanmış tabakalı yapıların birlikte gözleendiği karışık yapı da bulunmaktadır. Kil tabakalarının dağılım derecesine göre gözlenen bu yapıların şematik gösterimi Şekil 2.15’de görülmektedir (Durmuş, 2006).



Şekil 2.15 Polimer/kil nanokompozitlerinin yapısı

Mikro-kompozit yapı, kil tabakalarının polimer yapı içinde dağılımının en düşük olduğu ve kil partikülleri ile polimer arasında faz ayrışmalarının bulunduğu kompozit yapıdır. Dağılmış (*exfoliated*) nanokompozit yapı, polimer-kil ara yüzey etkileşimlerinin yüksek olduğu ve kil tabakalarının polimer fazı içinde, düzenli yığılım yapısının tamamen bozularak maksimum dağılım gösterdikleri durumdur. Aralanmış tabakalı (*intercalated*) yapı ise polimer zincirlerinin kil tabakaları arasına girdiği ve kil tabakaları arasındaki mesafeyi bir miktar genişlettiği fakat tabakaların kristal düzenlerinin halen tam olarak bozulmadığı morfolojik yapıdır. Aynı oranda kil içeren polimer/kil nanokompozit bileşimleri için, dağılmış polimer/kil nanokompozitlerinin fiziksel özelliklerindeki

iyileşmeler aralanmış tabakalı nanokompozit yapıları olanlara göre daha fazladır. Bu sebeple dağılmış yapıları nanokompozitlerin eldesi genellikle çoğu polimer/kil nanokompoziti için hedeflenen durumdur.

2.3.2. Polimer-Kil Nanokompozitlerin Sentezi

Polimer/kil nanokompozitleri eş-anlı polimerizasyon, çözeltide harmanlama ve eriyik harmanlama olmak üzere üç farklı yolla hazırlanmak mümkündür.

Eş-anlı (in-situ) polimerizasyon: Bu yöntemde, öncelikle monomer veya monomerlerin uygun ortamda ve şartlarda (çözelti fazı vs.) kil tabakaları arasında difüzyonu sağlanır. Daha sonra kil tabakaları arasındaki monomer veya monomerlerin uygun reaksiyon şartları (sıcaklık, radyasyon vs.) ve/veya kimyasallar (başlatıcı sistemleri vs.) etkisiyle polimerizasyonu sağlanır. Böylece elde edilen polimerin, zincir büyüme reaksiyonları sırasında kil tabakalarını zorlayarak açması sağlanarak kil tabakalarının polimer matris içinde dağıtılması mümkün olmaktadır (Can ve diğ., 2007; Durmuş, 2006; Tekin, 2007).

Çözeltide harmanlama: Çözeltide harmanlama yöntemi, polimerin çözünür ve kilin şişebilir olduğu çözücü sisteminin esas alındığı bir yöntemdir. Bu yöntem, polimer çözeltisi içinde kilin karıştırılması, takiben çözücünün uzaklaştırılarak polimer/kil nanokompozitinin eldesine dayanır. Polimer çözeltisinin konsantrasyonu, viskozitesi, karıştırma şartları, kilin çözücüye karşı davranışı gibi parametreler kilin dispersiyonu ve elde edilen nanokompozitin fiziksel özellikleri üzerinde etkilidir. Ancak bu yöntem çevresel açıdan zararlı olan çözücülerin çok fazla miktarda kullanılmasını içerir (Durmuş, 2006; Tekin, 2007; Pan ve diğ., 1997).

Eriyikte harmanlama: Bu yöntemde genellikle plastik eriyiklerinin şekillendirildiği ekstrüzyon, enjeksiyonla kalıplama gibi çok kullanılan ticari prosesler ile polimer ve kilin harmanlanması, aynı zamanda da şekillendirilmesi gerçekleştirilmektedir. Polimer-kil nanokompozitlerinin eriyik şekillendirme prosesleri ile hazırlanması, endüstriyel polimer işleme yöntemlerine uygunluğu açısından en fazla tercih edilen nanokompozit hazırlama

yöntemidir ve plastik ve kompozit malzemelerin şekillendirme süreçleri için oldukça pratiktir.

2.3.3. Polimer-Kil Nanokompozitlerin Karakterizasyonu

Polimer-kil nanokompozitlerinin yapısal karakterizasyonunda en çok kullanılan yöntemler XRD (X-ray diffraction) ve TEM (transmission electron microscopy) analizleridir.

XRD yöntemi nanokompozit yapıyı aydınlatmada kullanılan en yaygın yöntemdir. XRD yöntemi ile nanokompozit hidrojelde kullanılan dolgu maddesinin yerleşimi belirlenebilir (Li ve diğ., 2008). XRD yönteminde; yüksek enerjili X-ışını demetlerinin nanokompozit malzemeye doğru yönlendirilir, bu ışınların kırılma ve dağılma verilerinden X-ışını kırınım desenleri elde edilir. Bu desen sayesinde yapının kristalinitesi ya da tabakalar arasındaki uzaklık hesaplanabilir. XRD analizi vasıtasıyla kil tabakaları arasındaki mesafe (d), Denklem 2.4'te gösterilen Bragg bağıntısı yardımıyla hesaplanarak kilin polimer içindeki dispersiyon derecesi tanımlanır.

$$n \times \lambda = 2d \times \sin \theta \quad (2.4)$$

n: Kırınımın mertebesi (n=1)

λ : Gelen ışının dalga boyu (nm)

d: Tabakalar arası uzaklık (nm)

θ : Kırınım açısı

Geleneksel kompozitlerde kil tabakaları aralanmadığından tabakalar arasındaki mesafe (d) değişmemektedir. Ayrılmış nanokompozitlerde kil tabakaları aralandığından d değeri artar ve kilin orijinal XRD desenine göre daha düşük şiddette pik gözlenirken, dağılmış nanokompozitlerde ise kil tabakaları tamamen düzensiz hale geldiğinden XRD analizinde pik gözlenmez. XRD analizini kullanışlı yapan şey kristal yapılarında parmak izi hassasiyetinde veri toplayabilmesi ve güvenilir olmasıdır.

TEM dağılımları ve kusurları görüntülemekte, farklı fazları belirlemekte kullanılır.

2.3.4. Hidrojel Nanokompozitleri

Çeşitli alanlarda gelişmekte olan nanoteknolojiyle birlikte hidrojel nanokompozitlerin eldesi ve bu gaye ile hidrojellerin birtakım özelliklerinin iyileştirilmesi alanında çalışmalar hızlanmıştır. Nanoteknoloji, mekanik dayanım, esneklik, ısıl dayanım gibi birçok yönde özellikleri geliştirilmiş ürün eldesini mümkün kılmıştır.

Hidrojellerin yüksek su absorblama kapasiteleri, adsorban olarak kullanılabilme, uyarıya duyarlılık ve bunun gibi daha birçok mükemmel özellikleri yanı sıra en önemli dezavantajları mekanik dayanımlarının düşük olmasıdır. Bu sorunu gidermek için yapılabilecek işlemlerden biri nanokompozit hazırlamadır.

Hidrojel nanokompozitler de ana matris hidrojel yapısındaki bir polimer, destekleyici bileşik ise doğal veya sentetik killer, nano boyutta metaller ve tuzları, amorf silika, karbon siyahı ve mika gibi çok çeşitli olabilir. Bunların arasında en çok kullanılanları doğal mineraller olan killerdir (Thomas ve diğ., 2008). Nanopartiküllerin hidrojelere kazandırdığı en önemli özellik mekanik dayanımdır. Özellikle çok yüksek miktarlarda su absorplayabilen poli(akrilik asit) gibi hidrojellerde boyut ve şekil kararlılığını %1-2 gibi oranlarda nanoparçacık ilavesi ile sağlamak mümkündür. Bunun yanı sıra killer hidrojellerin polimer zincirleri ile ikincil kuvvetlerle etkileşerek fiziksel çapraz bağlayıcı görevi de görürler (Schexnaider ve Schmdit, 2009; Dalaran, 2009).

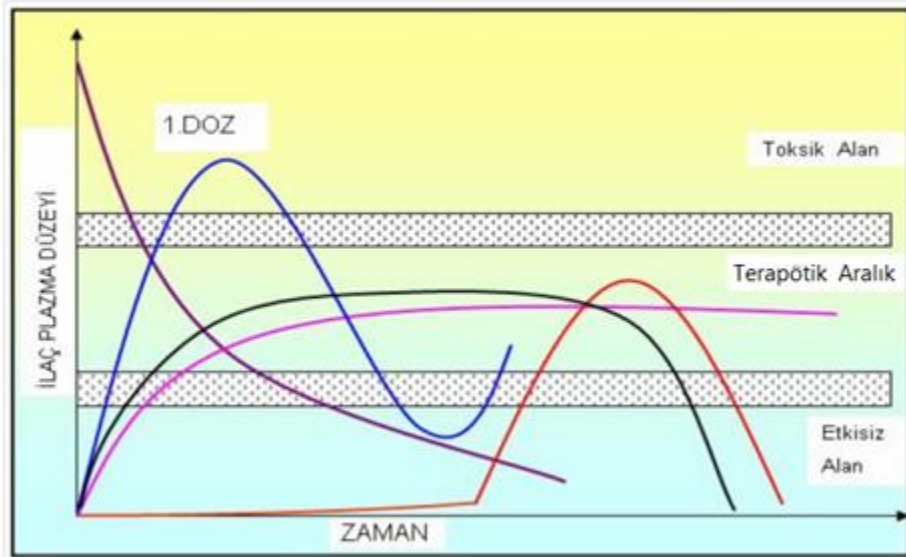
Nanokompozit hidrojeller; hijyenik pedlerde, çocuk bezlerinde, tarım alanında süperabsorban olarak, biyouyumlu malzeme yapımında, biyobozunur ürün eldesinde ve atık sulardan boyar maddelerin ve ağır metal iyonlarının uzaklaştırılmasında sorbent olarak vb. bir çok alanda kullanım üstünlüğü sağlamaktadır.

2.4. KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

Gelişen teknoloji ile birlikte farmasötik uygulamalarda hastanın tedavisini esas alan yeni ilaç molekülleri geliştirmenin yanı sıra yaşam kalitesini arttırmaya yönelik araştırmalar da önem kazanmıştır. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde doğal veya sentetik polimerlerin, ilaç

veya aktif bir ajanla birleştirilip, bu ilaç veya aktif ajanın önceden tasarlanan formlardan kontrollü olarak “etkin ilaç seviyesinde” salınması söz konusudur. Kontrollü salım sistemlerinde taşıyıcı polimer, ilacın salım mekanizmasını ve hızını uzun süre kontrol eder. Polimerin yapısı değiştirilerek salım mekanizması ve hızı ayarlanabilir. Kontrollü ilaç salım sistemleri ilaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkileri en aza indirme, hatta ilacı hedef bölgeye gönderme gibi geleneksel salım sistemlerinin karşılayamadığı ihtiyaçları karşılamaktadır (Albayrak, 2011).

Her ilacın terapötik aralığı denilen ve minimum ve maksimum kan konsantrasyonu aralığını tanımlayan bir aralık vardır. İlaç maksimum kan konsantrasyonu üzerinde toksik etki gösterirken, minimum kan konsantrasyonu altında ise yetersiz kalmaktadır. Konvansiyonel (geleneksel) ilaç şekilleri, etkin maddeyi aniden salıveren sistemlerdir. Bu ilaç şekilleri kısa zamanda maksimum kan konsantrasyonu düzeyine ulaşır ve hemen plazma düzeyi düşmeye başlar. Kontrollü ilaç salım sistemleri ile düzenli bir dozlama aralığı ile, ilacın uygulaması sırasında sürekli olarak terapötik aralıkta kalması sağlanmaya çalışılır. Şekil 2.16’da geleneksel ve kontrollü salım sistemlerinin salım profilleri gösterilmiştir (Bajpai ve diğ., 2008; Tuncel, 2006; Beba, 2007).



Şekil 2.16 Geleneksel ve kontrollü salım sistemlerinin salım profilleri. Enjeksiyon (█), standart dozaj (█), kontrollü salım (█), sürekli salım (█), geciktirilmiş salım (█)

Geleneksel yöntemlerden farklı olan salım sistemleri, geciktirilmiş salım sistemleri ve uzatılmış salım sistemleri olmak üzere iki grup altında toplanır. Uzatılmış salım sistemleri ise kontrollü salım sistemleri ve sürekli salım sistemleri olmak üzere iki alt başlık altında toplanabilir. Geciktirilmiş salım sistemlerinde etken maddenin sistemden salımı belli bir bölgede olmaktadır. Bunlar genellikle mide sıvısından etken maddeleri korumak için intestinal bölgede salım yapabilen enterik kaplı ürünlerdir. Sürekli salım sistemlerde ise etken maddenin plazma veya doku düzeyi alışılmış şekillere göre daha uzun devam ettirilebilir. Ancak sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilenebildiği için salım mekanizmasını önceden belirlemek güçtür. Genelde salım hızı birinci derecede kinetik ile uyumludur. Kontrollü salım sistemleri; ideal olarak istenen farmakolojik etkiyi mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde oluşturmak üzere etkin maddeyi vücuda veren, yükleme dozu kısmı ile etkin maddeyi daha yavaş ve sabit hızla vücuda vererek, farmakolojik etkinin uzun süre devamını sağlayan, sürdürme kısmını içerir. Kontrollü salım sistemlerinin salım hızlarının önceden planlanabilmesi ve sıfırıncı derece kinetikle etken madde salımını gerçekleştirebilmesi sürekli etkili sistemlerden ciddi farkları olduğunu gösterir (Özgündüz, 2006; Gürsoy, 2002; Kılıçaslan, 1999; Lazarus ve diğ., 1961).

2.4.1.Kontrollü İlaç Salımı Yapan Polimerik Sistemlerin Sınıflandırılması

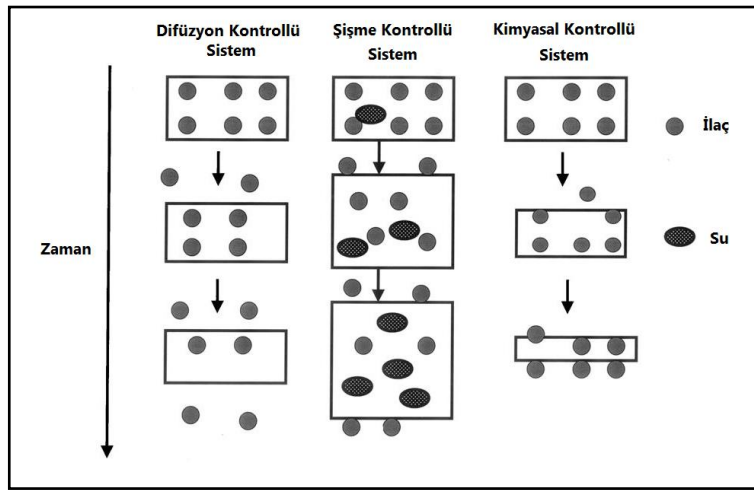
Kontrollü salım yapan sistemler çok çeşitli uygulama yolları ile tedaviye sunulmaktadır. Oral, intravenöz, intramuskuler, bukkal, sublingual, nazal, rektal, vajinal, pulmonar, intrauterin, oküler, transdermal, implant sistemleri gibi pek çok yolla kontrollü salım sağlayan sistemlerin uygulanması mümkündür.

Bu sistemlerin tümünde etken maddenin salımı için uygulanan çeşitli mekanizmalar vardır (Bajpai, 2008). Bu mekanizmalara göre de kontrollü salım yapan sistemler genel olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır:

- ❖ Difüzyon kontrollü sistemler
 - Membran (rezervuar) sistemler
 - Matriks (monolitik) sistemler
- ❖ Kimyasal kontrollü sistemler
 - Vücutta aşınan sistemler

- Zincire takılı sistemler
- ❖ Çözücünün harekete geçirdiği sistemler
- Şişme kontrollü sistemler
- Ozmotik kontrollü sistemler
- ❖ Modüle edilmiş sistemler

Difüzyon kontrollü, şişme kontrollü ve kimyasal kontrollü sistemlerdeki zamana bağlı ilaç salımının şematik gösterimi Şekil 2.17’de gösterilmektedir.



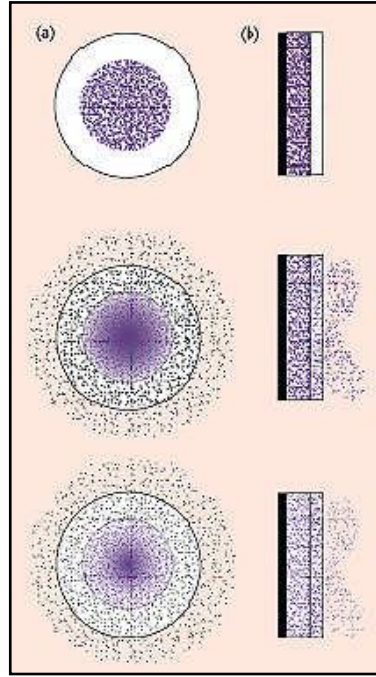
Şekil 2.17 Polimer matriksten kontrollü ilaç salım mekanizmaları

2.4.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Difüzyon kontrollü sistemler en yaygın olarak kullanılan sistemlerdir. Bu sistemlerde etkin maddenin salım hızı, etkin maddenin suda çözünmeyen polimerlerden difüzyonuyla kontrol edilir. Membran ve matriks olmak üzere iki farklı şekilde hazırlanırlar.

Membran (Rezervuar) Sistemler: Bu tip preparatlarda etkin madde bir polimer membran ile kaplıdır (Şekil 2.18). Membran gözenekli veya gözeneksiz olabilir. Bu sistemlerde polimerden etkin maddenin difüzyonu hızı sınırlayan ve kontrol eden basamaktır. Gözeneksiz membranlardan geçiş etkin maddenin bu polimerde çözünebilir olmasını gerektirir. İlaç önce membran yapısında çözünür, daha sonra konsantrasyonun yüksek olduğu bölümden düşük olduğu yöne doğru, polimer molekülleri arasından difüze olur, membranın diğer yüzeyinden doğru salınırlar. Gözenekli membranlarda ise transfer

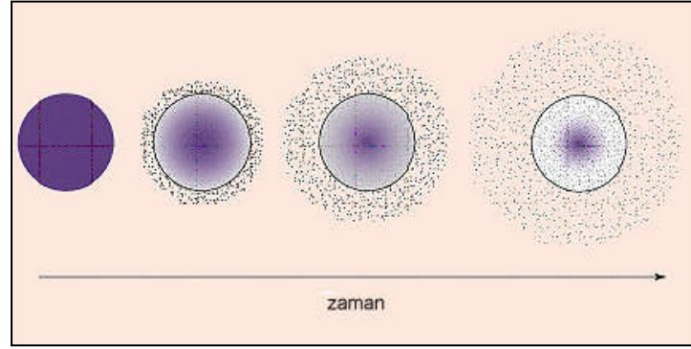
tamamen farklıdır. İlaç genellikle polimer matriksle etkileşmez, yapıdaki gözenekler içinden difüze olarak membranı geçer. Membran sistemler film, kapsül, mikrokapsül vb. gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilir. Membran sistemlerin farmasötik açıdan en önemli avantajı, salımlarının sıfırcı dereceden kinetiğe kolaylıkla ulaşabilmesidir (Brannon-Peppas, 1997; Arslan, 2006).



Şekil 2.18 Difüzyon kontrollü membran sistemden ilaç salımı

a)implante edilebilen ya da oral sistemler, b) transdermal sistemler

Matriks (Monolitik) Sistemler: Bu sistemlerde etkin madde, çözünmeyen bir polimer içinde çözülmüş ya da partiküller şeklinde disperse edilmiştir. Etkin madde başlangıçta polimer matriksin yüzey tabakalarından kolayca salınırken, daha sonra matriksin derin tabakalarındaki maddenin salımı gerçekleşir. Etkin maddenin salımı için kat ettiği difüzyon mesafesi birbirinden farklı olduğundan salım sıfırcı derece kinetikle gerçekleşmemektedir. Membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını kontrol eden basamak etkin maddenin polimer matriks içindeki difüzyonudur (Tuncel, 2006; Karaca, 2006). Şekil 2.19'da matriks sistemlerden ilaç salımı görülmektedir (Brannon-Peppas, 1997).

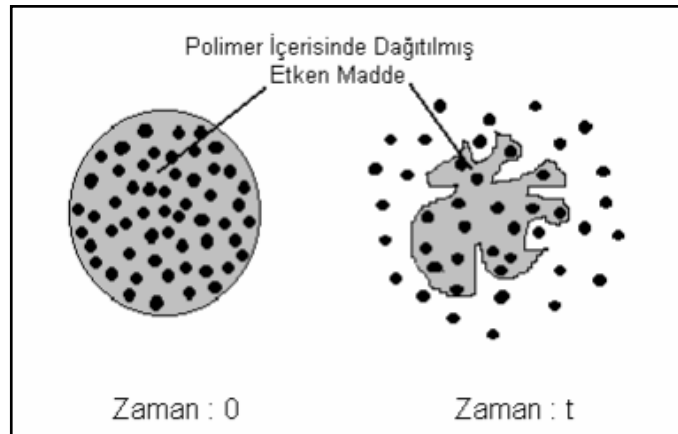


Şekil 2.19 Difüzyon kontrollü matriks sistemden ilaç salımı

2.4.1.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler

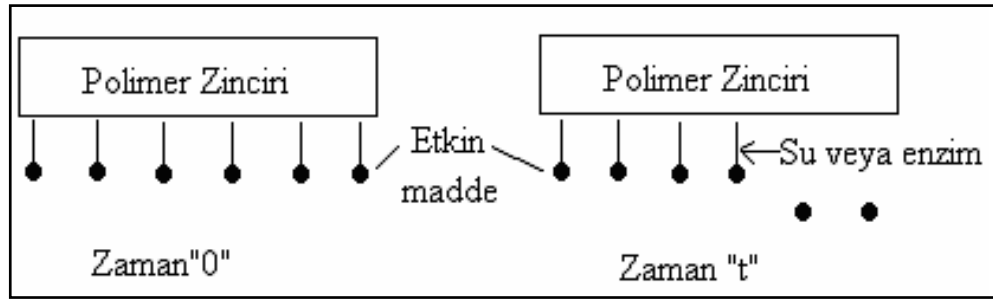
Kimyasal kontrollü ilaç salım sistemleri vücutta aşınan sistemler ve polimer zincirine takılı sistemler olmak üzere ikiye ayrılır.

Vücutta Aşınan Sistemler: Vücutta aşınan sistemlerde etken madde polimer içerisinde homojen olarak dağıtılmıştır. Etken maddenin difüzyonu sırasında polimer faz vücut tarafından aşındırılarak yok olmaktadır. Bu özellik aşınmaya uğramayan sistemlere göre önemli bir üstünlük sağlar. Aşınmaya uğrayan polimer matriks vücut tarafından absorbe edildiği için bu tür implantların kullanımında cerrahi işlem gerekmez. Ancak parçalanma ürünlerinin toksik, immunojenik veya kanser yapıcı olabilecekleri göz önünde tutulmalıdır. Biyolojik olarak aşınabilen polimerler özellikle ilaç salım sistemlerinde olmak üzere biyomedikal uygulamalarda günümüzde kullanılmaktadır (Peppas ve diğ., 2000, Tuncel, 2006). Şekil 2.20.'de vücutta aşınan sistemlerden ilaç salımı görülmektedir (Ekşi, 2006).



Şekil 2.20 Vücutta aşınan sistemlerden ilaç salımı

Zincire Takılı Sistemler: Zincire takılı sistemlerde etkin madde polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmıştır ve aradaki bağın hidrolitik ya da enzimatik olarak kopması sonucunda etkin madde salınmaktadır. Polimer çözünen veya çözünmeyen tipte olabilir. Çözünür olanlar genellikle hücrelere hedeflemedeki gibi taşıyıcı amaçla, çözünür olmayanlar ise daha uzun süreli uygulamalar için hazırlanan kontrollü serbestleşme yapan implantlarda uygulanır. Ana polimer zinciri vücutta parçalanabilir veya parçalanmaz (Tuncel, 2006). Zincire takılı sistemlerin diğer kontrollü salım sistemlerine göre bir üstünlüğü, sistemin ağırlıkça %80'inin etkin madde olmasıdır. Geleneksel birçok taşıyıcı sistemde yapının ağırlıkça %70-90'ının polimer faz olduğu göz önünde tutulursa bunun ekonomik yönden önemli bir üstünlüğü olduğu söylenebilir (Kılıçarslan, 1999; Ekşi, 2006). Şekil 2.21.'de zincire takılı sistemlerden ilaç salım mekanizması görülmektedir (Langer ve Peppas, 1981).



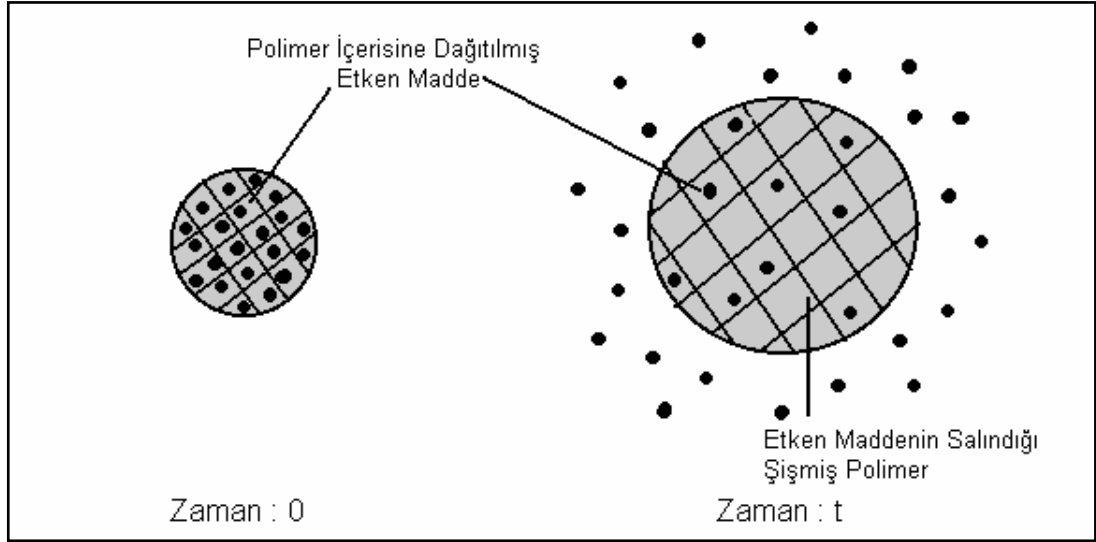
Şekil 2.21 Zincire takılı sistemlerden ilaç salımı

2.4.1.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği ilaç salım sistemleri şişme kontrollü ve ozmotik kontrollü sistemler olmak üzere ikiye ayrılır.

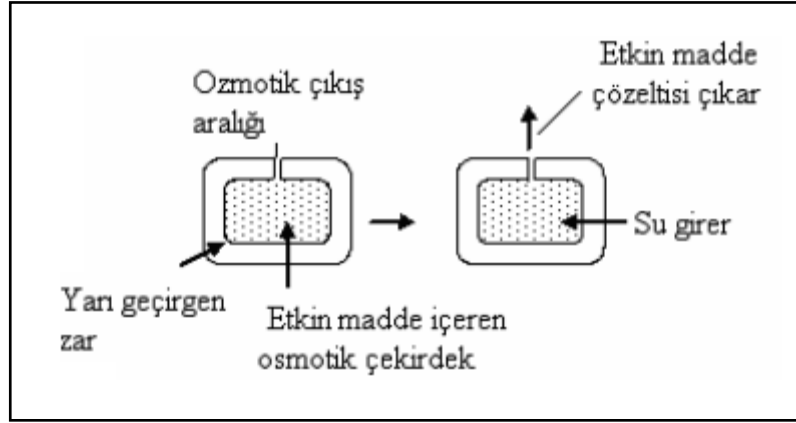
Şişme Kontrollü Sistemler: Şişme kontrollü sistemlerde salım, polimerin bir çözücü varlığında camsı durumdan kauçuğumsu duruma geçişi ve bu durumda ortaya çıkan makromoleküller gevşeme sonucu gerçekleşir. Bu sistemlerde etkin madde bir polimer çözeltisinde çözülür veya dağıtılır. Daha sonra çözücü uzaklaştırılarak çözücsüz camsı polimer matriks elde edilir. Bu sistem tipik şişebilen kontrollü salım sistemidir (Korsmeyer ve Peppas, 1983; Edwards, 1996; Çavuşoğlu, 2006). Bu polimer-ilaç bileşimi çözünme ortamına konulunca, çözücünün polimer matriks içine girişi baslar, polimer şişer ve camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer. Şişmiş polimer kauçuğumsu durumdadır ve

ilaç bu durumdaki polimer içinden difüze olarak dışarı doğru salınır. Şişmenin neden olduğu, camsı ve kauçuğumsu bölgeleri ayıran hareketli yüzeyin yakınındaki jelimsi bölgede görülen makromoleküler gevşeme ve salım ortamının polimer içindeki derişimi bu sistemlerde salım hızını kontrol eder (Tuncel, 2006; Bajpai, 2008). Şekil 2.22.'de şişme kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı görülmektedir (Ekşi, 2006).



Şekil 2.22 Şişme kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı

Ozmotik Kontrollü Sistemler: Ozmotik kontrollü salım sistemlerinde ilaç yarı geçirgen bir membran içindedir. Genellikle ilaç konsantrasyonu doygunluk sınırının üstündedir ve ozmotik işlemi yürüten bir tuz içerebilir. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarı geçirgen membranın gözeneklerinden içeri girer ve ilacı çözmeye başlar. İlaç bu membrandan difüze olamayacağı için tek çıkış yolu olan sistemin uygun bir yerine, lazer ile açılmış olan delikten salınır. Bu sistemlerde salım genellikle sıfırıncı derecedendir ve yalnızca ozmoz olayı ile kontrol edilir (Arslan, 2006). Şekil 2.23'de ozmotik kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı görülmektedir (Tuncel, 2006).



Şekil 2.23 Osmotik kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı

2.4.1.4. Modüle Sistemler

pH, sıcaklık, manyetik alan, elektrik alan, iyonik şiddet vb. gibi ortam koşulları değiştirilerek ilaç taşıyan polimer yapının şişme-büzülme davranışlarının değiştirildiği ve ilaç salımının kontrol edildiği ortam duyarlı sistemlerde mevcuttur.

2.4.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları Ve Dezavantajları

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin avantajları şöyle sıralanabilir:

- Hastada uzun süre ve uygun farmakolojik cevap sağlayan sürekli etken madde terapötik kan düzeylerini sağlamaktadır.
- Kandaki etken madde düzeyinde iniş-çıkışları elimine etmekte ve böylece vücutta eşit düzeyde etken madde konsantrasyonu sağlamaktadır.
- Hastanın günde birkaç kez ilaç alma gereksinimi ortadan kalkmakta, dozların sayısı ve sıklığı azalmaktadır.
- Derhal salım yapan klasik preparatlar verildiğinde ortaya çıkabilen pik konsantrasyonların sebep olabildiği istenmeyen yan etkilerin şiddeti ve sıklığını azaltabilmektedir.
- Kullanılan toplam etken madde miktarını azaltmaktadır.
- Uzun süreli kullanımda, etken maddenin birikimini minimuma indirmektedir.
- Yüksek konsantrasyonlarda dokuları tahriş edebilen etken maddelerin gastrointestinal sistem mukozasındaki zararlı etkilerini azaltabilmekte veya önleyebilmektedir.

- Hastaneler açısından ilaç dağıtımı ve süresini minimuma indirmekte, reçete hazırlama işlemleri azalmakta, dolayısıyla ekonomik avantajlar sağlamaktadır.

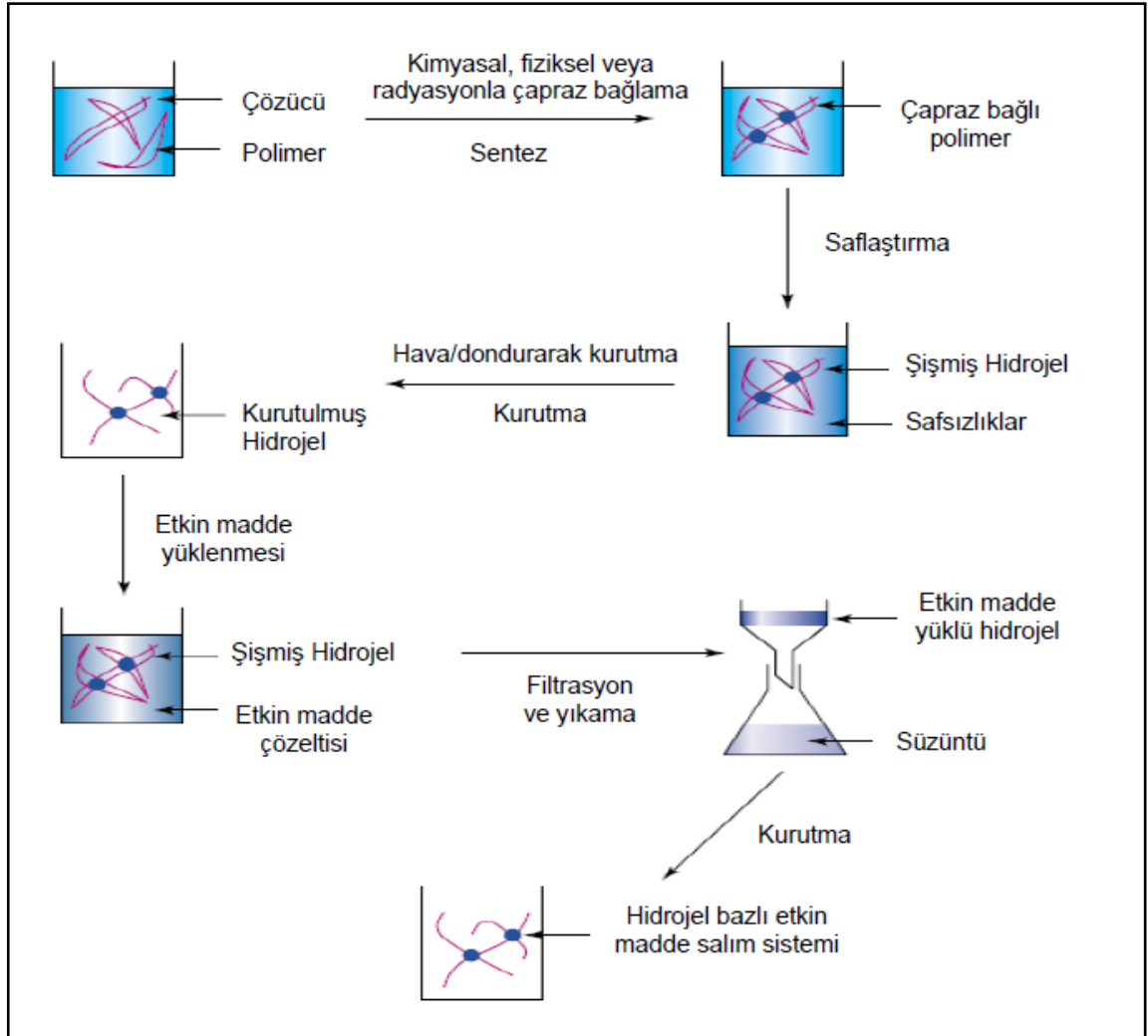
Ancak kontrollü salım sistemlerinin yararları yanı sıra doğabilecek zararları da göz önüne alınmalıdır. Bu sistemlerin dezavantajları şöyle sıralanabilir:

- Bu tip ilaçların geliştirilmesi ve üretimi daha pahalı olmaktadır.
- Formülasyonlarda kullanılan etkin madde miktarı yüksek olduğundan hızlı salım olduğunda, vücutta toksik düzeyler oluşabilmektedir.
- Uzun süre etkili preparatların formülasyonu özellikle önemlidir. Eşer ilaç, gastrointestinal sistemi geçiş sırasında yararlanabilecek şekilde formüle edilmemişse, tedavi sağlanamayabilir
- Dozaj seçimi, tek bir yararlı doz veya bunun katları olması nedeniyle sınırlıdır.
- Sürekli etkili ilaçların formülasyonlarının kompleks oluşu, beklenenden daha hızlı veya yavaş salımla sonuçlanan stabilite problemlerine yol açabilmektedir.
- Bu tip ilaçlarla tedavi sırasında, istendiğinde veya gerektiğinde tedavi hemen kesilememektedir. Özellikle implantlar ancak ikinci bir cerrahi işlemle çıkartılabilmektedir, oral olarak alınanlarda bile ilacın salım süresi uzun olduğu için tedavinin kesilmesi zaman almaktadır.
- İmplant formlarının cerrahi işlemle vücuda yerleştirilmesi ağırlı olabilir.
- Kullanılan polimer maddenin toksikliği ve biyolojik açıdan uyumsuzluğu olabilmektedir.

2.4.3. Hidrojellere Etken Maddenin Yüklenmesi

Etken maddeler, hidrojellere iki yöntem ile yüklenebilir. Birinci yöntemde etken madde monomer karışımına ilave edilir ve uygun başlatıcı ilavesiyle polimerizasyon gerçekleştirilir. Böylelikle etken madde jel matriksi içine hapsedilmiş olur. Ancak hidrojellerin, güvenli bir şekilde taşıma sistemi olarak kullanılabilmesi için, polimerizasyon sonunda mevcut kalıntı monomerlerin ve yan ürünlerin ekstrakte edilmesi şarttır. Ayrıca bu yöntemin etken maddenin fonksiyonel gruplarının polimer sentezinden etkilenebilmesi, polimerizasyonun inhibe edilebilmesi, stabilitesinin bozulabilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle ikinci yöntem olan, fiziksel ya da kimyasal çapraz bağlı

hidrojelin, uygun konsantrasyondaki ve fiziki şartlardaki etken madde çözeltisi içinde dengeye ulaşana kadar şişmesinin sağlanması daha avantajlı bir yöntemdir. Çözeltisi hazırlanan etken maddenin hangi ortamda ve ne kadar çözündüğünün önceden bilinmesi ve kullanılan çözücünün hidrojellerin şişmesine uygun olacak şekilde seçilmesi önemli bir noktadır. Şekil 2.24’de hidrojellere etken madde yüklenmesi basamakları halinde görülmektedir (Gupta ve diğ., 2002).



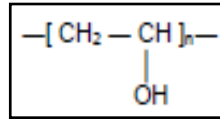
Şekil 2.24 Hidrojellerin hazırlanması ve etken madde yüklenmesi

Kullanışlı bir hidrojel ilaç taşıma sistemi geliştirebilmek için, polimere yüksek miktarda ilaç yüklemeyi başarırken aynı zamanda biyolojiksel isteklere uygun salım hızı ve sürekliliğini sağlamak gerekir.

2.5. ÇALIŞMADA KULLANILAN TEMEL KİMYASAL MADDELER

2.5.1. Poli(vinil alkol) (PVA)

Poli(vinil alkol) (PVA), suda çözünebilir, biyobozunur ve sentetik bir polimerdir. Kokusuz ve zehirsiz olması, mükemmel film oluşturabilme özelliği, yüksek çekme dayanımına sahip ve esnek olması, oksijen ve aroma geçirmez olması ve kolay işlenebilmesi sayesinde PVA ilaç sektöründe, yara örtülerinde, ambalaj filmlerinde, biyomedikal uygulamalarda, kağıt kaplamalarında ve daha birçok sektörde yaygın olarak kullanılmaktadır (Tang ve Alavi, 2011, Albayrak, 2011).



Şekil 2.25 Poli(vinil alkol)'ün molekül yapısı

PVA'nın vücuda alınmasının etkileri F.D.A. tarafından (U.S. Food Drug Administration) henüz tam aydınlatılmamış olmasına rağmen fazla toksik bir madde olmadığı görülmektedir. Fareler üzerindeki beslenme çalışmalarında, düşük molekül ağırlıklı PVA'nın yüksek molekül ağırlıklı PVA dan daha fazla karaciğer ve böbrekler tarafından absorblandığı ortaya çıkmıştır. Kozmetiklerde, bakteriostatik ajan olarak ve haricen uygulanan ilaçların bileşiminde kullanılmaktadır (Karaca, 2006).

PVA'nın uygulama alanını genişletmek amacıyla glutaraldehit, asetaldehit, formaldehit çapraz bağlayıcılarla çapraz bağlanması gerekmektedir. Fakat kimyasal çapraz bağlayıcıların kullanılması çeşitli toksik kalıntılara sebep olacağından özellikle medikal uygulamalarda tercih edilmemektedir. PVA, ısıtma-soğutma döngüleri ile ya da kil ilavesi yapılarak fiziksel olarak çapraz bağlanabilir. Fiziksel çapraz bağlanma hem toksik kalıntı bulunmaması hem de daha iyi mekanik özellikler eldesi sebebiyle diğer yöntemlere üstünlük göstermektedir. Özellikle çapraz bağlayıcı olarak kil bileşiklerinin kullanılması malzeme hem hafiflik, esneklik gibi organik maddelere özgü, hem de mekanik, termal ve kimyasal dayanıklılık gibi inorganik bileşenlere özgü özelliklerin bir arada bulunmasını sağlar. Kilin yapıya katılması tüm bu avantajlarının yanı sıra malzemenin daha ekonomik

olmasına da olanak tanımaktadır (Mc Gann ve diğ., 2009; Chang ve diğ., 2003; Albayrak, 2011).

PVA-kil nanokompozitlerinin hazırlanmasında en çok kullanılan yöntem soğutma-ısıtma (freezing-thawing) yöntemidir. Bu yöntemde polimerizasyon, polimerin belirli bir çözücü içerisinde çözüldükten ve kil ilave edildikten sonra belirli bir sıcaklığa soğutulup tekrar ısıtılması döngüleri ile gerçekleşir. Bu soğutma-ısıtma döngüsü içerisinde polimerde kristalleşme ve polimer-kil arasında fiziksel etkileşimler meydana gelir (Hassan ve Peppas, 2000; Mc Gann ve diğ., 2009).

2.5.2. Akrilik Asit

Akrilik asit oda şartlarında renksiz ve kokulu bir sıvıdır. Su ve birçok organik çözücü ile karışabilir. Isı, ışık veya metallerle maruz bırakıldığında çok kolay polimerleşir. Bu yüzden kuvvetli bir ekzotermik polimerleşmeden korunmak için ticari akrilik asit içerisinde polimerleşme inhibitörü eklenir. Akrilik asitin kimyasal yapısı ve bazı özellikleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Akrilik asitin kimyasal yapısı ve bazı özellikleri

Kimyasal yapısı	$\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$
Molekül ağırlığı (g/mol)	72,06
Donma noktası ($^{\circ}\text{C}$)	13,5
Yoğunluk (g/mL)	1,045 (25,0 $^{\circ}\text{C}$)
Normal kaynama noktası ($^{\circ}\text{C}$)	141,0
Kinematik viskozitesi (cks)	1,1 (25,0 $^{\circ}\text{C}$)

Akrilik asit kolayca polimerleşebilmesi ve hidrofilik özelliği nedeni ile pek çok uygulama alanına sahiptir. Akrilik asitin kullanım alanlarına; tekstil materyallerinin modifiye edilmesi, plastikler, kâğıt imalatı, dış cephe boya ları, zemin cilaları, zemin ve duvar kaplamaları, otomobil, araç-gereç ve mobilya vernikleme gibi alanlar örnekler verilebilir. Bu alanların yanı sıra eczacılıkta kontrollü ilaç salım sistemlerinde de akrilik asitten

faýdalanılmaktadır. Poliakrilik asit içerikli polimerlerle pH duyarlı ürünlerin elde edilmesi ile özellikle kolon hedefli ilaç salımlarında istenilen başarı sağlanabilmektedir.

2.6. POLİ(VİNİL ALKOL) ESASLI NANOKOMPOZİT HİDROJELLERİN ELDE EDİLMESİ VE UYGULAMALARI İLE İLGİLİ LİTERATÜR ÇALIŞMALARI

Poli(vinil alkol)'ün uygulama alanını genişletmek, daha gelişmiş yapısal ve mekanik özelliklere sahip ürün elde etmek amacıyla PVA/Kil nanokompozitleri ve PVA içerikli IPN hidrojel sentezleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Strawhecker ve Manias (2000), PVA ve kilin sulu çözeltisinden çözelti döküm yöntemi ile PVA/Na⁺-MMT nanokompozitleri hazırlamışlardır. Elde edilen nanokompozitler hem aralanmış hem de dağılmış yapıda kil tabakaları içermektedirler. Ayrıca elde edilen nanokompozitlerin mekanik, termal ve su buharı geçirgenlik özelliklerinin saf PVA'ya göre çok daha iyi olduğunu gözlemlemişlerdir.

Viçosa ve arkadaşları (2009), rifampicin dozlanmış PVA/Sepiyolit nanokompozit hidrojelleri sentezlemiş, sepiyolit miktarının hidrojellerin absorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Yüksek miktarda sepiyolit içeren örneklerin absorpsiyon kapasitesinin azaldığı; ancak kristalinite derecesini arttırdığı görülmüştür.

Kokabi ve arkadaşları (2007), freezing-thawing yöntemi ile PVA/organo-MMT nanokompozitleri sentezlemiş ve organo kilin yapısal özellikler, şişme değerleri, mekanik ve fiziksel özellikler üzerine etkisini incelemişleridir. Elde edilen nanokompozitlerin yüksek absorpsiyon değerlerine sahip olduğu, yara örtüsü olarak kullanılmaya uygun şekilde su buharı geçirgenlik özelliği gösterdiği ve mikroplara karşı mükemmel bariyer görevi gördüğü belirlenmiştir.

Soundrarajah ve Karunaratne (2010), çözelti döküm yöntemi ile PVA/MMT nanokompozit film sentezlemişler, düşük kil oranlarında dahi elde edilen ürünlerin mekanik özelliklerinin saf PVA ile kıyaslandığında çok daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.

Chang ve arkadaşları (2003), çözelti interkalasyonu yöntemi ile PVA/kil nanokompozitleri sentezlemişlerdir. Nanokompozitlerin hazırlanmasında sodyum montmorillonite, sodyum saponite ve organo bileşikleri kullanılmıştır. Sodyum montmorillonite ile hazırlanan ürünlerde PVA matriks içindeki dağılımın organo montmorillonite içeren ürünlere göre daha iyi olduğu ve mekanik özelliklerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Termal kararlılık üzerinde, kullanılan kil çeşidinin etkisinin olmadığı görülmüştür.

Kurkuri ve arkadaşları (2004), emülsiyon yöntemi ile PVA/AA iç içe geçmiş ağ yapılı mikroküreler sentezlemişlerdir. Çalışmada öncelikle PVA çözeltisi varlığında poli(akrilik asit) eldesi gerçekleştirilmiş, daha sonra ise glutaraldehit kullanılarak çapraz bağlı PVA eldesi emülsiyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Model ilaç olarak diklofenak sodyum kullanılmıştır. Elde edilen mikrojellerin ortamı pH'ı ve iyonik şiddetine karşı duyarlı olduğu, mikrojellerden ilaç salımı üzerinde ortam pH'ının, çapraz bağlanma derecesinin ve yüklenen ilaç miktarının etkili olduğunu gözlemlemişlerdir.

Kim ve arkadaşları (1999), ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere elektrik alana duyarlı PVA/AA IPN hidrojelleri sentezlemişlerdir. Çalışmada öncelikle PVA çözeltisi varlığında akrilik asitin fotopolimerizasyonu gerçekleştirilmiş ve akrilik asitin NMBA ile çapraz bağlanması sağlanmıştır. Daha sonra ise ısıtma-soğutma döngüleri ile çapraz bağlı PVA elde edilmiştir. Ortamın iyonik şiddeti arttıkça ve artan akrilik asit miktarı ile salınan ilaç miktarının ve salım hızının arttığı gözlemlenmiştir.

Yue ve arkadaşları (2007), serbest radikal çözelti polimerizasyonu ile PVA/AA tam IPN film sentezlemiş, filmlerin şişme özelliklerini, mekanik özelliklerini, morfolojik yapılarını ve ilaç salım sistemlerine uygunluğunu incelemişlerdir. Tüm şişme ortamlarında filmlerin şişme oranının IPN film içindeki artan akrilik asit miktarı ile arttığı, artan PVA'nın çapraz bağlanma derecesi ile azaldığı görülmüştür. PVA'nın çapraz bağlanma derecesinin düşük olduğu filmlerin mekanik özelliklerinin daha iyi olduğu, filmlerden ilaç salım hızlarını ise artan poli(akrilik asit) miktarı ile azaldığı görülmüştür.

Literatür çalışmaları incelendiğinde PVA/AA IPN nanokompozitlerinin sentezi, karakterizasyonu ve ilaç salım sistemlerinde kullanılabilirliğinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup bu çalışmada sentezlenen hidrojel nanokompozitlerin bu alandaki boşluğu doldurması amaçlanmıştır.

3. MALZEME VE YÖNTEM

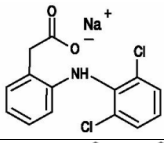
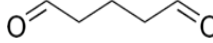
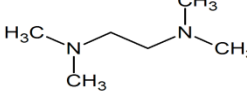
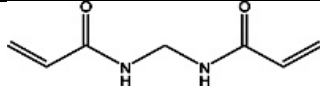
3.1. KİMYASAL MADDELER

Poli(vinil alkol) esaslı nanokompozitlerin sentezinde kullanılan poli(vinil alkol) (Sigma Aldrich) 125000 g/mol ortalama molekül ağırlığına sahiptir ve ağırlıkça %10'luk çözeltisi şeklinde kullanılmıştır. Sentezlerde Southern Clay ürünü Na-montmorillonit yapısındaki Cloisite-Na kili ile Sigma Aldrich ürünü halloysite kili kullanılmıştır. Akrilik asit (Fluka) inhibitör (hidrokinon) içerdiğinden, polimerizasyon reaksiyonunda kullanılmadan önce vakum altında döner buharlaştırıcı sisteminde destillenerek saflaştırılmıştır.

Akrilik asit polimerizasyonu için kullanılan başlatıcı amonyum persülfat (APS), hızlandırıcı N, N, N', N'- Tetrametiletildiamin (TEMED) ve çapraz bağlayıcı N,N-metilenbisakrilamid (NMBA) Merck ürünleri olup analitik saflıktadır. PVA için çapraz bağlayıcı olarak %25'lik glutaraldehit çözeltisi (Merck) kullanılmıştır. Glutaraldehit ile birlikte yapıya katılan sülfat asidi (H_2SO_4) Merck, asetik asit (CH_3COOH) ve metanol (CH_3OH) Riedel-de Haën ürünüdür ve hepsi analitik saflıktadır.

Salım denemelerinde kullanılan diklofenak sodyum (Sigma Aldrich) 318,13 g/mol molekül ağırlığına sahiptir. pH'a bağlı denemelerde kullanılan tampon çözeltilerin hazırlanmasında Merck ürünü potasyum hidrojen ftalat (KHftalat), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4), sodyum hidroksit (NaOH) ve hidroklorik asit (HCl) kullanılmıştır. Kullanılan bazı kimyasalların molekül formülleri ve molekül ağırlıkları Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1 Kullanılan bazı kimyasalların molekül formülleri ve molekül ağırlıkları

	Molekül Formülü	Molekül Ağırlığı (g/mol)
Poli(vinil alkol)	$-\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} \right]_n -$	125000
Akrilik Asit	$\text{CH}_2 = \text{CH} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{OH}$	72,06
Diklofenak Sodyum		318,13
Glutaraldehit		100.12
APS	$\text{NH}_4^+ \text{O}^- \text{S}(=\text{O})_2 \text{O}^- \text{O}^- \text{S}(=\text{O})_2 \text{O}^- \text{NH}_4^+$	228.18
TEMED		116.2
NMBA		154,17

3.2. KULLANILAN CİHAZ VE ALETLER

Tez çalışması kapsamında hazırlanan nanokompozitler Velp Arex ve Heidolph MR Hei Standard marka ısıtmalı manyetik karıştırıcılar ve Selecta Multimatic-95 marka çoklu manyetik karıştırıcı kullanılarak sentezlenmiş, tüm tartımlar Radwag marka AS 220/C/2 model hassas terazi kullanılarak alınmıştır. Elde edilen ürünler Wisd Laboratory Instruments Wisewen marka etüv ve J.P. Selecta Vaciotem-T marka vakum etüvü kullanılarak kurutulmuştur. Tampon çözeltilerin pH değerlerinin ölçümlerinde Thermo Orion marka 720A+ model pH-metre kullanılmıştır. İlaç adsorpsiyon ve salımı deneylerinde ilaç konsantrasyonu analizleri Perkin Elmer marka Lambda 35 model UV/VIS

spektrofotometre ile gerçekleştirilmiştir. İlaç salım denemeleri Wise Circu marka WCB-11 model termostatlı su banyosu içinde gerçekleştirilmiştir.

Ürünlerin yapısal karakterizasyonu için yapılan Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) analizlerinde Perkin Elmer Precisely Spectrum One cihazı kullanılmıştır. X-ışını kırınımı analizleri Rigaku-D/Max-2200/PC model X-Ray Difraktometre cihazında gerçekleştirilmiştir. Ürünlerin camsı geçiş sıcaklıklarının belirlenmesinde Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (Differential Scanning Calorimetry, DSC) cihazı kullanılmıştır. Analizler, SII Exstar6000: DSC6200 marka cihaz ile yapılmıştır. Bunların haricinde çalışma süresince çeşitli cam malzemelerden yararlanılmıştır.

3.3. YÖNTEMLER

3.3.1. PVA-Kil Nanokompozit Filmlerinin Hazırlanması

Tez çalışması kapsamında poli(vinil alkol)/akrilik asit IPN hidrojelleri (PVA/AA), PVA/AA/Cloisite-Na hidrojel nanokompozitleri ve PVA/AA/Halloysit hidrojel nanokompozitleri olmak üzere üç grup deneme gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ağırlıkça 50:50 PVA:AA ve 75:25 PVA:AA olmak üzere iki farklı oran ve toplam monomer miktarının ağırlıkça %5, %10, %15 ve %25'i olacak şekilde farklı miktarda kil kullanılmış ve örnekler çözelti döküm tekniği ile hazırlanmıştır.

Birinci grup denemelerde Na-montmorillonit yapısındaki kil (Cloisite-Na) ilavesi ile hidrojel nanokompozitleri hazırlanmıştır. Sentezlerde öncelikle belirli oranlarda kil kullanılarak kil-destile su süspansiyonu hazırlanmıştır. Örneklerdeki toplam su miktarının aynı olması amacıyla kullanılan destile su miktarı, değişen monomer oranına bağlı olarak ayarlanmıştır. Hazırlanan süspansiyonlar önce 50:50 PVA:AA bileşimine sahip örnekler için 20 gr, 75:25 PVA:AA bileşimine sahip örnekler için ise 30 gr %10'luk PVA çözeltisi ile 90°C'de 3 saat manyetik olarak karıştırılmış, daha sonra ise bu karışıma oda sıcaklığında akrilik asit ilave edilmiş ve homojen bir karışım elde etmek amacıyla 3 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırmaya devam edilmiştir. 3 saat sonunda karışıma

çapraz bağlayıcı bileşik NMBA ve aktivatör olarak kullanılan TEMED ilave edilmiş ve iyice karışmaları sağlanmıştır. Başlatıcı olan amonyum persülfat (APS) ilavesiyle reaksiyon başlatılmış, takiben reaksiyon karışımları petri kaplarına dökülmüş ve etüvde 40°C’de 24 saat süreyle bekletilmiştir. Elde edilen hidrojel nanokompozitler disk şeklinde kesilmiş ve reaksiyona girmemiş monomer ve çözünebilir polimer fraksiyonlarının uzaklaştırılması amacıyla beş gün boyunca destile suda bekletilmiş, bu süreç boyunca her gün suları düzenli olarak değiştirilmiştir. Saflandırılmış örnekler önce oda sıcaklığında bekletilmiş, daha sonra vakum etüvünde 40°C’de kurulmuştur.

İkinci grup denemelerde ise nanokompozit sentezinde halloysit kullanılmıştır. Halloysit, birinci gruptaki denemelere benzer şekilde toplam monomer miktarının ağırlıkça %5, %10, %15 ve %25’i olacak şekilde kullanılmıştır. Önce kil-destile su süspansiyonları hazırlanmış, takiben bu süspansiyonlar %10’luk PVA çözeltisi ile 90°C’de 3 saat manyetik olarak karıştırılmış, daha sonra ise bu karışıma oda sıcaklığında akrilik asit ilave edilmiş ve homojen bir karışım elde etmek amacıyla 3 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırmaya devam edilmiştir. 3 saat sonunda karışıma sırasıyla NMBA, TEMED ve APS ilave edilmiş, karışımlar petri kaplarına dökülerek etüvde 40°C’de 48 saat süreyle bekletilmiştir. Saflandırma işlemleri birinci grup denemeler ile aynı şekilde gerçekleştirilmiştir.

Üçüncü grup denemelerde ise PVA’nın kimyasal çapraz bağlayıcı ile çapraz bağlanması sağlanarak PVA/AA tam IPN yapıların sentezi gerçekleştirilmiştir. PVA’nın çapraz bağlanması için glutaraldehit (GA), akrilik asitin çapraz bağlanması için ise birinci ve ikinci grup denemelerde olduğu gibi N,N-metilenbisakrilamid (NMBA) çapraz bağlayıcıları kullanılmıştır. Kullanılan GA miktarı, katı PVA miktarının molce %0,5 ve %1’i olacak şekilde iki farklı miktar ile çalışılmıştır. Belirli miktardaki %10’luk PVA çözeltisine akrilik asit ve toplam su miktarının kil içeren örnekler ile aynı olması amacıyla belirli miktarlarda destile su ilave edilmiş ve oda sıcaklığında 3 saat süreyle manyetik olarak karıştırılmıştır. 3 saat sonunda karışıma önce akrilik asit polimerizasyonu ve çapraz bağlanması amacıyla sırasıyla NMBA, TEMED ve APS ilave edilmiş, daha sonra ise

PVA'nın çapraz bağlanması amacıyla glutaraldehit (% 25'lik), asetik asit (% 10'luk), sülfat asidi (% 10'luk) ve metanol (% 50'lik) ilave edilmiştir. Glutaraldehit : Asetik asit : Sülfat asidi : Metanol oranı 2:3:1:2 olacak şekilde kullanılmıştır (Peppas ve Wright, 1998). Hazırlanan karışımlar petri kaplarına dökülüp etüvde 40°C'de 24 saat süreyle bekletilmiştir. Saflandırma işlemleri birinci ve ikinci grup denemeler ile aynı şekilde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca her iki monomer bileşimi için de PVA'nın çapraz bağlanmadığı yarı IPN hidrojel aynı sentez ve saflandırma işlemleri ile hazırlanmıştır.

Table 3.2 PVA-AA hidrojel ve hidrojel nanokompozitlerin bileşimleri

Örnek Adı	PVA (g)	AA (g)	Cloisite Na (g)	Halloysit (g)	Gluteraldehit (ml)
50-50	2	2	-	-	-
50-50-g0,5	2	2	-	-	0,087
50-50-g1	2	2	-	-	0,170
50-50-c5	2	2	0,2	-	-
50-50-c10	2	2	0,4	-	-
50-50-c15	2	2	0,6	-	-
50-50-c25	2	2	1	-	-
50-50-h5	2	2	-	0,2	-
50-50-h10	2	2	-	0,4	-
50-50-h15	2	2	-	0,6	-
50-50-h25	2	2	-	1	-
75-25	3	1	-	-	-
75-25-g0,5	3	1	-	-	0,128
75-25-g1	3	1	-	-	0,257
75-25-c5	3	1	0,2	-	-
75-25-c10	3	1	0,4	-	-
75-25-c15	3	1	0,6	-	-
75-25-c25	3	1	1	-	-
75-25-h5	3	1	-	0,2	-
75-25-h10	3	1	-	0,4	-
75-25-h15	3	1	-	0,6	-
75-25-h25	3	1	-	1	-

PVA/AA IPN hidrojellerinin ve nanokompozitlerinin monomer, kil ve çapraz bağlayıcı miktarları ve ürün kodları Tablo 3.2'de verilmiştir. Bütün örneklerin sentezinde akrilik asitin molce %0,5'i kadar NMBA, molce %3'ü kadar APS ve ağırlıkça %0,5'i kadar TEMED kullanılmıştır.

3.3.2. Ürünlerin Karakterizasyonu

3.3.2.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) Analizi

Saflandırılmış olan ürünler öğütülerek toz hale getirilmiş ve FTIR spektrofotometresinde KBr pellet metodu ile 4000-450 cm^{-1} dalga boyu aralığında FTIR spektrumları elde edilmiştir.

3.3.2.2. X-Ray Diffraction (XRD) Analizi

Ürünlerin X-ışını kırınım analizleri kırınım açısı (2θ) 2-30° arasında 2°/dk hızla gerçekleştirilmiş ve X-ışını kırınım desenleri elde edilmiştir. Kil tabakalarının arasındaki mesafeler Bragg Bağıntısı (Denklem 3.1) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$n \times \lambda = 2d \times \sin \theta \quad (3.1)$$

n: Kırınımın mertebesi (n=1)

λ : Gelen ışının dalga boyu (nm)

d: Tabakalar arası uzaklık (nm)

θ : Kırınım açısı

3.3.2.3. DSC Analizi

Yaklaşık 4-7 mg ağırlığındaki kurutulmuş ürünler, azot atmosferinde 20°C/dak. ısıtma hızı ile önce 0 °C'den 230 °C'ye kadar ısıtılıp aynı hızla tekrar 0 °C'ye soğutulmuştur. Takiben ürünler, aynı ısıtma hızı ile 0 °C'den 230 °C'ye tekrar ısıtılmıştır. Elde edilen ısı akışı- sıcaklık grafiklerinden ürünlere ait camsı geçiş sıcaklıkları (T_g) belirlenmiştir.

3.3.2.4. % Jelasyon Tayini

Tüm ürünler, beş gün süre ile destile su içerisinde bekletilmiş, bu süre içerisinde düzenli olarak suları değiştirilmiş, reaksiyona girmemiş monomer ve çözünebilir fraksiyonların uzaklaşması sağlanmıştır. Yıkama suları kullanılarak yapıya katılan % PVA miktarı ile akrilik asit % jelasyon miktarları tayin edilmiştir.

Akrilik asit % jelasyon değerlerinin tayini amacıyla, yıkama sularındaki mevcut asit grupların miktarı tayin edilmiştir. Bu amaçla öncelikle her bir örneğe ait yıkama suyunun toplam hacmi, destile su ile bir litreye tamamlanmıştır. Daha sonra her bir örnek için 100ml yıkama suyu alınarak 0.1 N NaOH çözeltisi ile fenolftalein indikatörlüğünde titre edilmiştir. Benzer şekilde şahit çözeltisi olarak destile su ile de çalışılmış ve aşağıda belirtildiği şekilde reaksiyona girmeyen akrilik asit miktarı ve buna bağlı olarak da akrilik asit % jelasyon miktarları bulunmuştur.

$$\text{Reaksiyona girmeyen AA miktarı (mg)} = (S_{\text{Örnek}} - S_{\text{Şahit}}) \times N \times F \times (V_2/V_1) \times M_A \quad (3.2)$$

$S_{\text{Örnek}}$: Örnek için NaOH sarfiyatı (ml),

$S_{\text{Şahit}}$: Şahit için NaOH sarfiyatı (ml),

N: NaOH çözeltisinin normalitesi,

F: NaOH çözeltisinin faktörü,

V_1 : Tayin yapılan yıkama suyu hacmi (ml)

V_2 : Toplam yıkama suyu hacmi (ml)

M_A : Akrilik asit molekül ağırlığı (mg/mmol)

$$\text{AA \% Jelasyon Değeri} = [(M_1 - M_2) / M_1] \times 100 \quad (3.3)$$

M_1 : Başlangıçtaki akrilik asit miktarı (mg)

M_2 : Reaksiyona girmeyen akrilik asit miktarı (mg)

Yapıya katılan % PVA miktarı, borik asit varlığında iyot ile PVA'nın reaksiyonu sonucu oluşan yeşil renkten faydalanılarak spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir (Finley, 1961). Her bir örnek için yıkama suyundan 20 ml örnek alınmış ve destile su ile 25 ml'ye tamamlanmıştır. Daha sonra 15 ml 0,65M borik asit, 3 ml I_2/K_I (0,05M/0,15M) ilave edilmiş ve toplam hacim 50 ml'ye tamamlanmıştır. Bu çözeltideki PVA miktarı, UV/VIS spektrofotometresinde 690nm dalga boyunda tayin edilmiş ve bu değerlerden faydalanılarak yapıya katılan % PVA miktarları hesaplanmıştır.

3.3.2.5. Sudaki Şişme Değerlerinin Belirlenmesi

Örneklerin absorpladığı su miktarı gravimetrik yöntemle, direkt ölçüm alınarak belirlenmiştir. Analiz öncesi tartımı alınan diskler 37°C sıcaklığa sahip su banyosu içerisinde, destile su içinde bekletilmiş ve belirli zaman aralıklarında kurularak hassas terazide tartılmıştır. Denklem 3.4 yardımı ile şişme değerleri (S) hesaplanmıştır. Ürünlerin dengede absorpladığı su miktarı, denge şişme değeri (EDS) ile ifade edilmektedir.

$$S \text{ (g çözücü/g polimer)} = (W_s - W_d)/W_d \quad (3.4)$$

W_s : Şişmiş jelin ağırlığı (g)

W_d : Kuru jelin ağırlığı (g)

3.3.2.6. Farklı pH'taki Tampon Çözeltilerdeki Şişme Değerlerinin Belirlenmesi

Örneklerin şişme denge değerlerinin çözelti pH'ına bağlı olarak incelenmesi amacıyla pH 7,4 ve pH 2,1 derecelerine sahip tampon çözeltiler hazırlanmıştır. pH 7,4 tampon çözeltisinin hazırlanmasında 0.1 M KH_2PO_4 ve 0.1 M NaOH; pH 2,1 tampon çözeltisinin hazırlanmasında 0.1 M HCl ve 0.1 M KH₂F₆ kullanılmıştır. Ağırlığı bilinen disk şeklindeki örnekler 37°C sıcaklığa ayarlanan su banyosu içerisinde, tampon çözeltilerde bekletilerek belirli zaman aralıklarında kurularak tartımı alınmış ve Denklem 3.4'e göre S değerleri hesaplanmıştır. Tüm tampon çözeltilerin iyonik şiddeti Denklem 3.5 yardımı ile hesaplanmış ve iyonik şiddet ayarlamaları gerektiğinde NaCl ilavesi ile tüm çözeltilerin iyonik şiddeti 0.1 olarak ayarlanmıştır.

$$I = (1/2) \times \Sigma (C_i \times Z_i^2) \quad (3.5)$$

C_i : İyonun molar konsantrasyonu

Z_i : İyonun yükü

3.3.2.7. İlaç Yükleme ve Salım Özelliklerinin İncelenmesi

Hidrojellerin ve hidrojel nanokompozitlerin ilaç adsorplama ve salım özelliklerinin incelenmesinde model bileşik olarak diklofenak sodyum kullanılmıştır. İlaç yükleme denemelerinde adsorpsiyon kapasitesinin tayini amacıyla, tartımı alınmış kuru hidrojel diskleri 1000 ppm diklofenak sodyum çözeltisinde (10 ml) dengeye gelene kadar bekletilmiştir. Bu süre içinde UV/VIS spektrofotometresinde, diklofenak sodyum

çözeltisinin konsantrasyonu belirli aralıklarla tayin edilmiştir. Adsorpsiyon kapasitesi (Q) değerleri Denklem 3.6 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$Q \text{ (mg ilaç / g polimer)} = (C_i - C_e) \times V/M \quad (3.6)$$

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 disk ağırlığı (g)

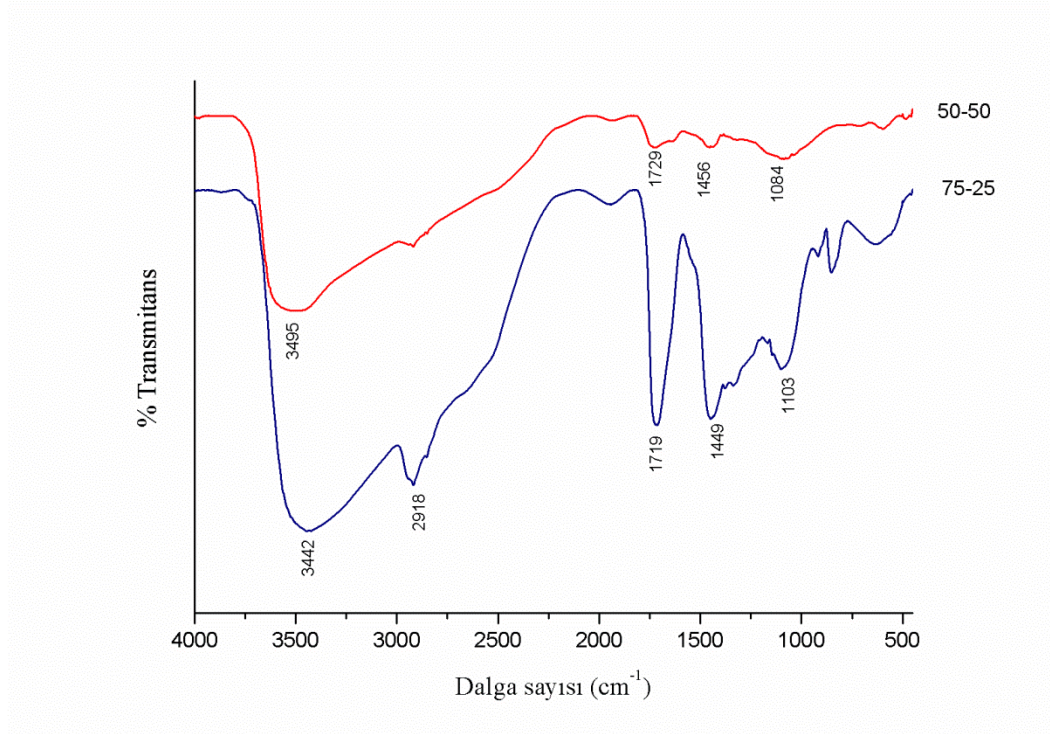
İlaç salım denemelerinde diklofenak sodyum dozlanmış hidrojel diskleri 10 ml PBS çözeltisi (pH=7.4, fosfat tamponu) içinde 37°C'da bekletilmiş ve zamanla ilaç konsantrasyonu UV/VIS spektrofotometresinde tayin edilmiştir. Ölçüm için belirli zaman aralıklarında 3 ml örnek alınıp yerine 3 ml taze çözelti koyulmuştur. 1 gr polimer başına salınan ilaç miktarları Q (mg ilaç/g polimer) ile % salım değerleri kümülatif olarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Bu bölümde PVA/AA IPN hidrojelleri ve nanokompozitlerine ilişkin, malzeme ve yöntem bölümünde anlatılan tekniklere göre sentezlenip karakterize edilmiş örneklerin analiz sonuçları ayrıntılı olarak sunulmuştur.

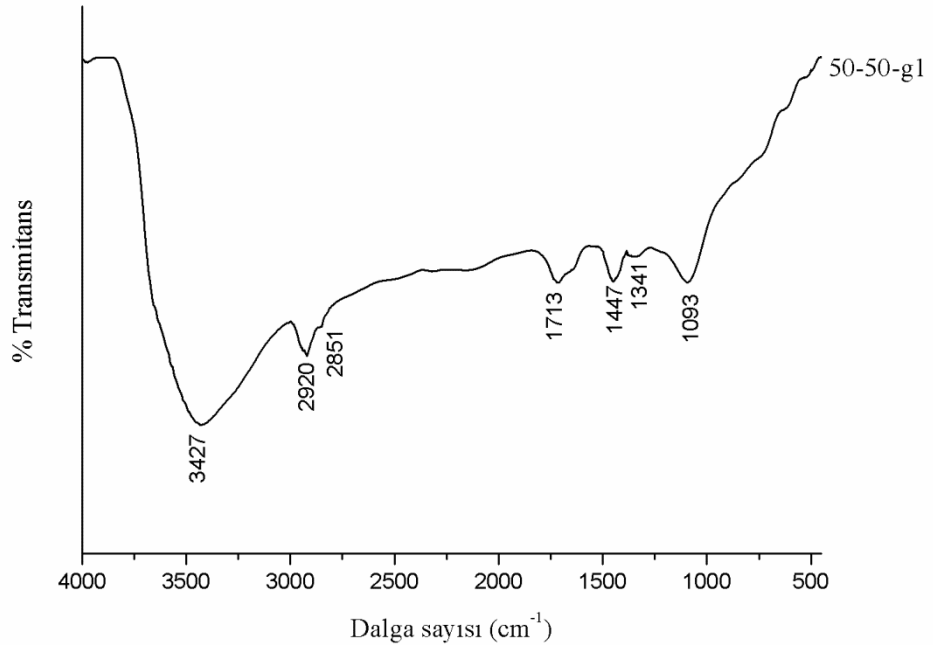
4.1. FOURIER TRANSFORM INFRARED SPEKTROSKOPİSİ ANALİZİ SONUÇLARI

Çalışmada sentezlenen PVA:AA hidrojellerinin ve hidrojel nanokompozitlerinin yapılarının karakterize edilmesi amacıyla FTIR spektroskopisi analizleri gerçekleştirilmiş ve ilgili spektrumlar Şekil 4.1- 4.8’de verilmiştir.



Şekil 4.1 50:50 ve 75:25 bileşiminde hazırlanmış PVA:AA hidrojellerinin FTIR spektrumları

Şekil 4.1’de 50:50 ve 75:25 bileşiminde kil veya glutaraldehit kullanılmadan hazırlanan PVA:AA hidrojellerinin spektrumları görülmektedir. Her iki spektrumda da hem PVA ünitelerine ait hem de akrilik asit ünitelerine ait karakteristik absorpsiyon tepeleri görülmektedir. Spektrumda 3100-3600 cm^{-1} bandı içerisinde PVA’nın yapısında bulunan OH grubunun gerilme piki, 2918 cm^{-1} ’de ise $-\text{CH}_2$ gruplarına ait C-H gerilme piki görülmektedir (Peppas ve Wright, 1998; Azevedo ve diğ., 1999). 1719 cm^{-1} ve 1729 cm^{-1} ’de görülen absorpsiyon tepelerinin, akrilik asitin C=O gruplarından kaynaklanan gerilme piki (Zhang ve diğ., 2007) ve hidrolizlenmeden kalan poli(vinil asetat)’ın asetat gruplarına ait C=O gerilme piki (Costa ve diğ., 2008) olduğu düşünülmektedir. 1456 cm^{-1} ve 1449 cm^{-1} dalga boylarında görülen pikler C-H eğilme pikleridir (Azevedo ve diğ., 1999), 1084 cm^{-1} ve 1103 cm^{-1} ’de görülen pikler ise C-O gerilim pikleridir (Yue ve diğ., 2008). Hem akrilik asite hem de PVA’ya ait absorpsiyon tepelerinin spektrumda birarada bulunması, PVA/AA IPN yapının oluştuğunu göstergesi olarak kabul edilebilir.

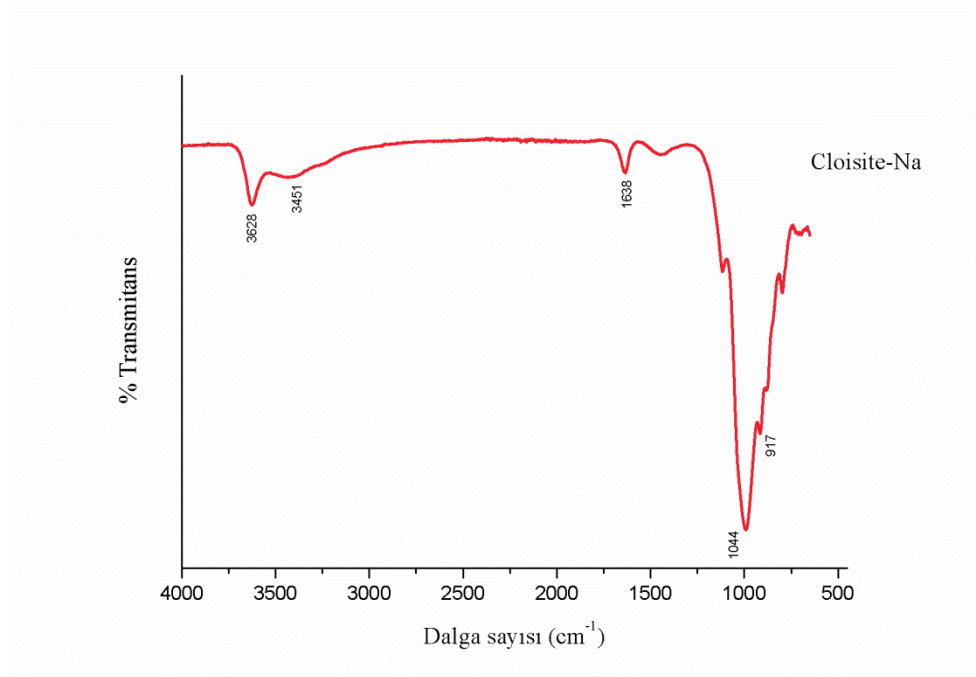


Şekil 4.2 50:50 bileşiminde glutaraldehit ile hazırlanmış PVA:AA hidrojelinin FTIR spektrumu

Şekil 4.2’de 50:50 bileşiminde kil içermeyen, PVA’nın molce %1 oranında glutaraldehit içeren PVA/AA hidrojellerinin spektrumu görülmektedir. Spektrumda 3427 cm^{-1} ’de OH

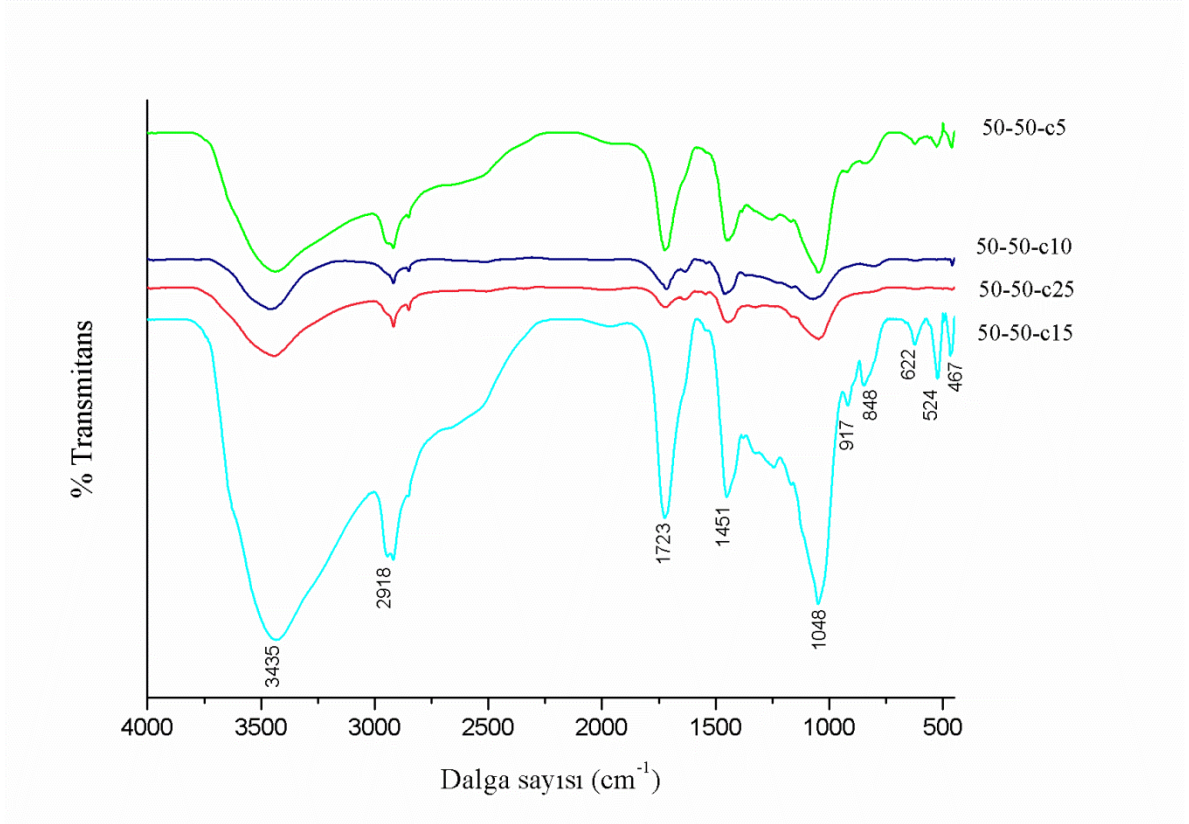
gruplarına ait gerilme piki, 2920 ve 2851 cm^{-1} 'de C-H yapılarına ait gerilme pikleri görülmektedir. 1713 cm^{-1} 'de görülen absorpsiyon tepesinin akrilik asitin karboksil grubuna ait C=O gerilme piki ve 1600 cm^{-1} yakınlarındaki absorpsiyon tepesinin OH eğilme piki olduğu düşünülmektedir. 1447 cm^{-1} 'de C-H eğilme pikleri, 1093 cm^{-1} 'de C-O gerilme piki görülmektedir.

4.1.1. Cloisite-Na ile Sentezlenen Nanokompozitlerin FTIR Analizi



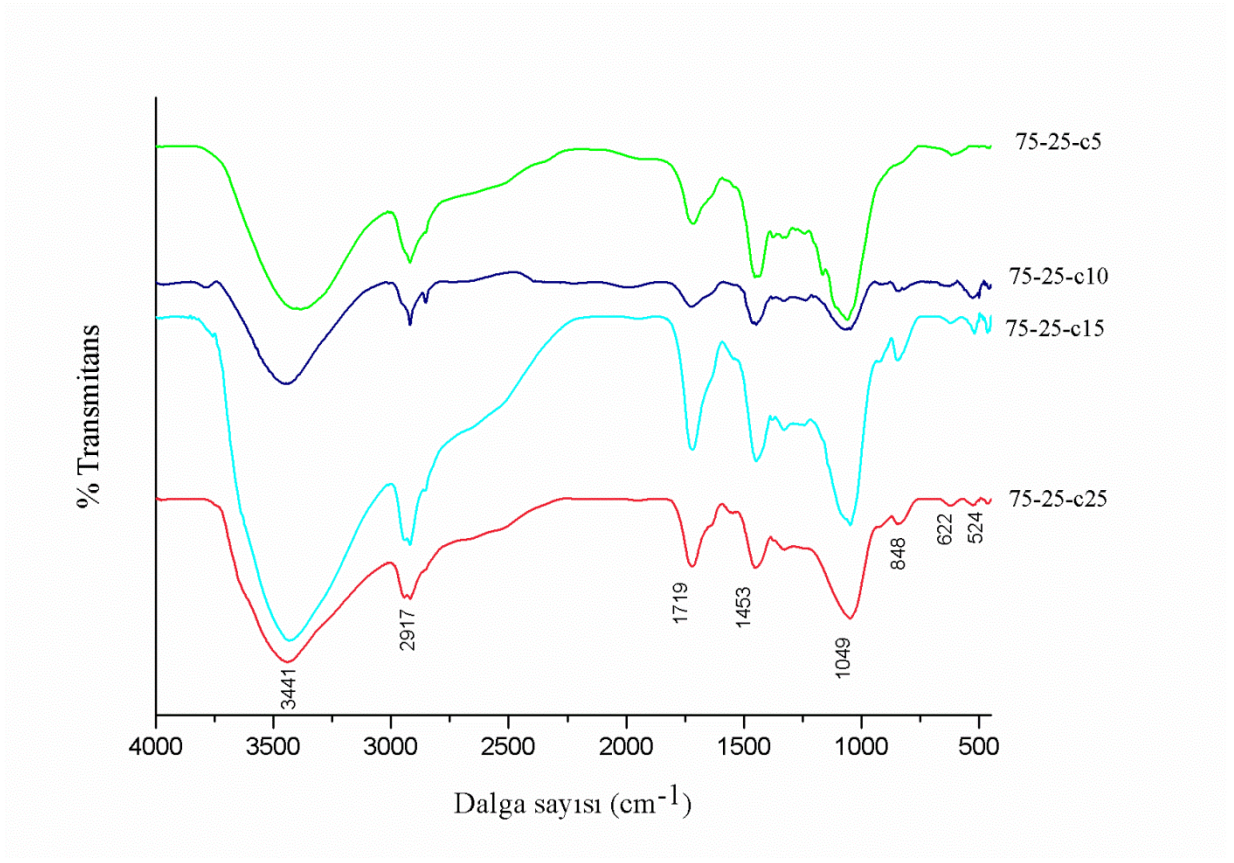
Şekil 4.3 Cloisite Na'a ait FTIR spektrumu

Şekil 4.3'de çalışmada kullanılan montmorillonit (Cloisite-Na) kiline ait FTIR spektrumu verilmiştir. Spektrumda 3628 cm^{-1} 'de oktahedral ve tetrahedral tabakalar arasındaki OH gruplarının gerilmesinden kaynaklanan absorpsiyon tepesi, 3451 cm^{-1} 'de kildeki su moleküllerinden kaynaklanan OH gerilimine ait absorpsiyon tepesi ve 1638 cm^{-1} 'de ise H-O-H eğilmesinden kaynaklanan absorpsiyon tepesi görülmektedir (İşçi ve Güngör, 2007; Liu ve diğ., 2006). Silikat tabkalarının 1044 cm^{-1} 'de Si-O gerilmesine ait absorpsiyon tepesi, 917 cm^{-1} 'de Al-OH titreşimine ait absorpsiyon tepesi görülmektedir (Ma ve diğ., 2010; Patel ve diğ., 2007).



Şekil 4.4 50:50 PVA:AA bileşiminde farklı Cloisite-Na miktarları ile hazırlanmış ürünlerin FTIR spektrumları

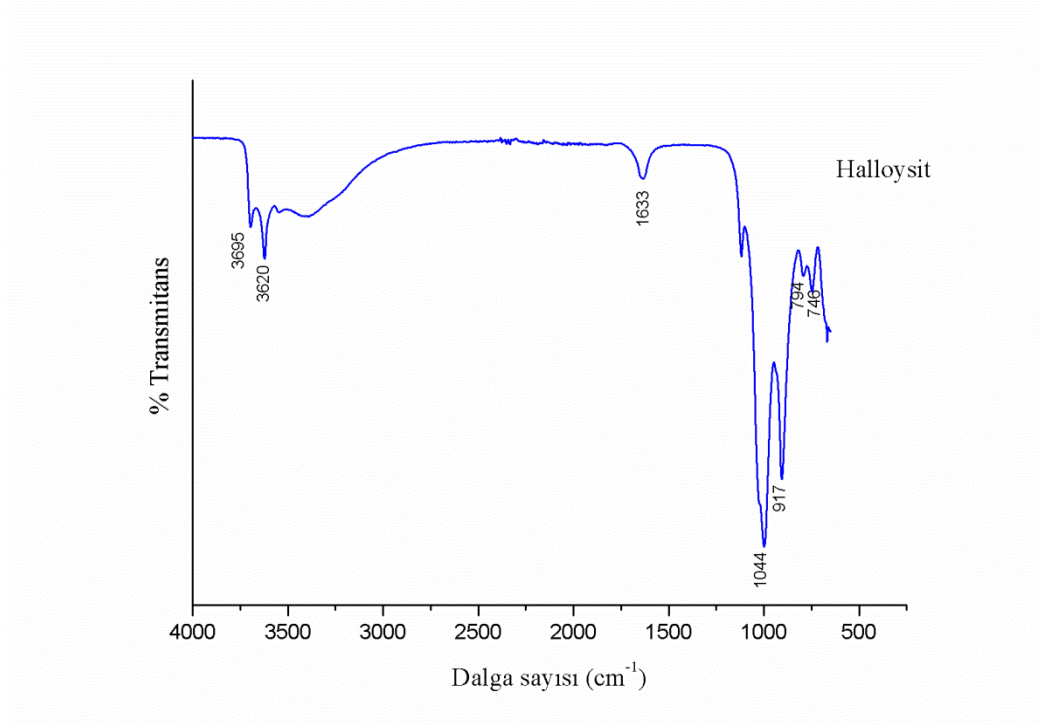
Şekil 4.4’de 50:50 PVA:AA bileşimine sahip farklı miktarlarda Cloisite-Na kullanılarak sentezlenmiş ürünlerin FTIR spektrumları verilmiştir. Spektrumlar incelendiğinde, Cloisite-Na’ a ait karakteristik pikler ile 50-50 ve 75-25 örneklerinde gözlenen PVA ve akrilik asite ait karakteristik piklerin bir arada bulunduğu görülmektedir. IPN yapıya ait 3400 bandındaki şiddetli OH gerilme piklerinin, 1714 cm^{-1} yakınlarındaki C=O gerilme piklerinin, kile ait 1048 cm^{-1} ’de Si-O gerilmesine piklerinin, 917 cm^{-1} ’de Al-OH titreşimine ait piklerinin, 524 cm^{-1} Si-O-Al eğilmesine ait piklerin ve 467 cm^{-1} ’de ise Si-O-Si eğilmesinden kaynaklanan piklerin (Liu ve diğ., 2006) spektrumda bir arada bulunması Cloisite-Na kilinin polimer yapısına katıldığıının göstergesidir.



Şekil 4.5 75:25 PVA:AA bileşiminde farklı Cloisite-Na miktarları ile hazırlanmış ürünlerin FTIR spektrumları

Şekil 4.5'te 75:25 PVA:AA bileşimine sahip farklı miktarlarda Cloisite-Na kullanılarak sentezlenmiş ürünlerin FTIR spektrumları verilmiştir. Spektrumlar incelendiğinde, 50:50 bileşimindeki ürünlerde olduğu gibi hem Cloisite-Na'a ait karakteristik pikler hem de 50:50 ve 75-25 örneklerinde gözlenen PVA ve akrilik asite ait karakteristik pikler açıkça görülmektedir.

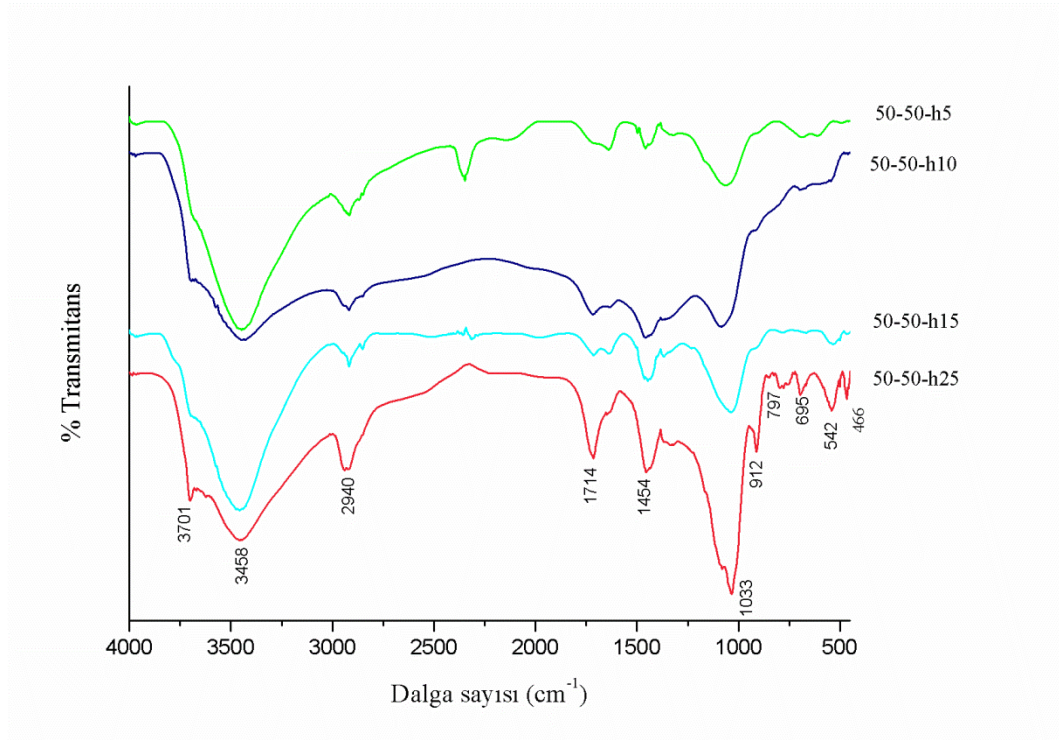
4.1.2. Halloysite ile Sentezlenen Nanokompozitlerin FTIR Analizi



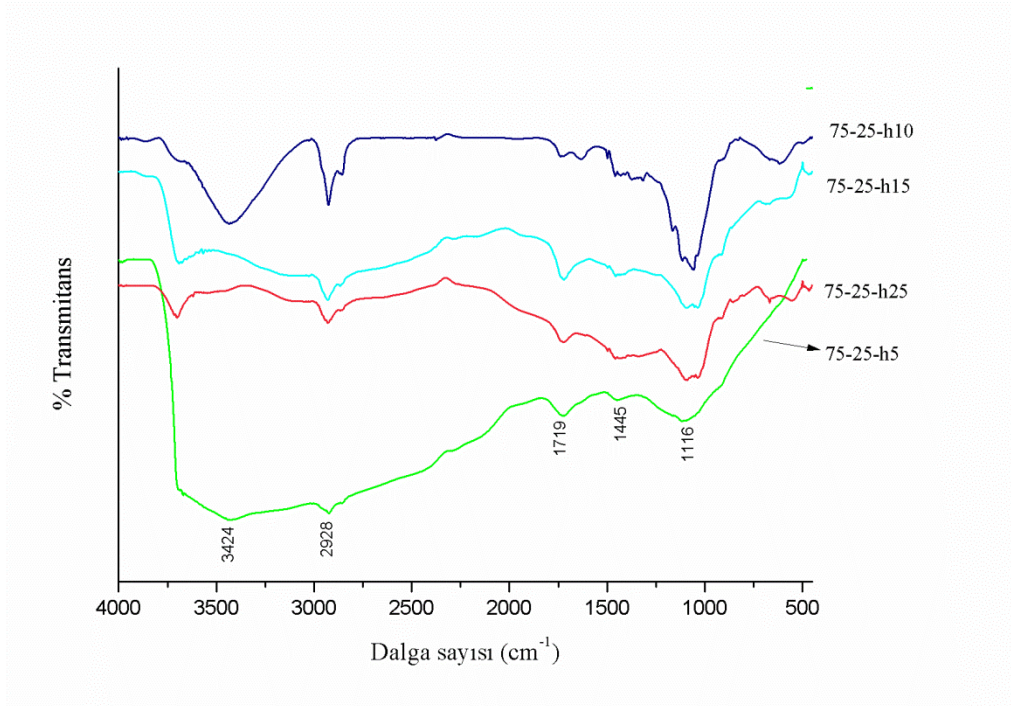
Şekil 4.6 Halloysite'e ait FTIR spektrumu

Şekil 4.6'da çalışmada kullanılan halloysit kiline ait FTIR spektrumu verilmiştir. Spektrumda 3695 ve 3620 cm⁻¹'de OH gruplarının gerilmesinden kaynaklanan absorpsiyon tepesi, 1633 cm⁻¹'de ise suya ait H-O-H eğilmesinden kaynaklanan absorpsiyon tepesi görülmektedir (Bordeepong ve diğ., 2011; Jia ve diğ., 2011). 1044 cm⁻¹'de Si-O gerilmesine ait absorpsiyon tepesi, 917 cm⁻¹'de Al-OH titreşimine ait absorpsiyon tepesi görülmektedir (Kaşgöz ve diğ., 2012).

Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de 50:50 ve 75:25 PVA:AA bileşimine sahip farklı miktarlarda halloysit kullanılarak sentezlenmiş ürünlerin FTIR spektrumları verilmiştir. Spektrumlar incelendiğinde, Cloisite-Na ile sentezlenen ürünlerdekine benzer şekilde hem kile (halloysit) ait karakteristik piklerin hem de IPN yapıya ait karakteristik piklerin bir arada bulunduğu görülmektedir. 50:50 PVA:AA bileşimine sahip ürünlerde kil miktarının artışı ile birlikte 1044 cm⁻¹'de Si-O gerilim pikinin şiddetinin arttığı belirgin olarak gözlenmiştir.



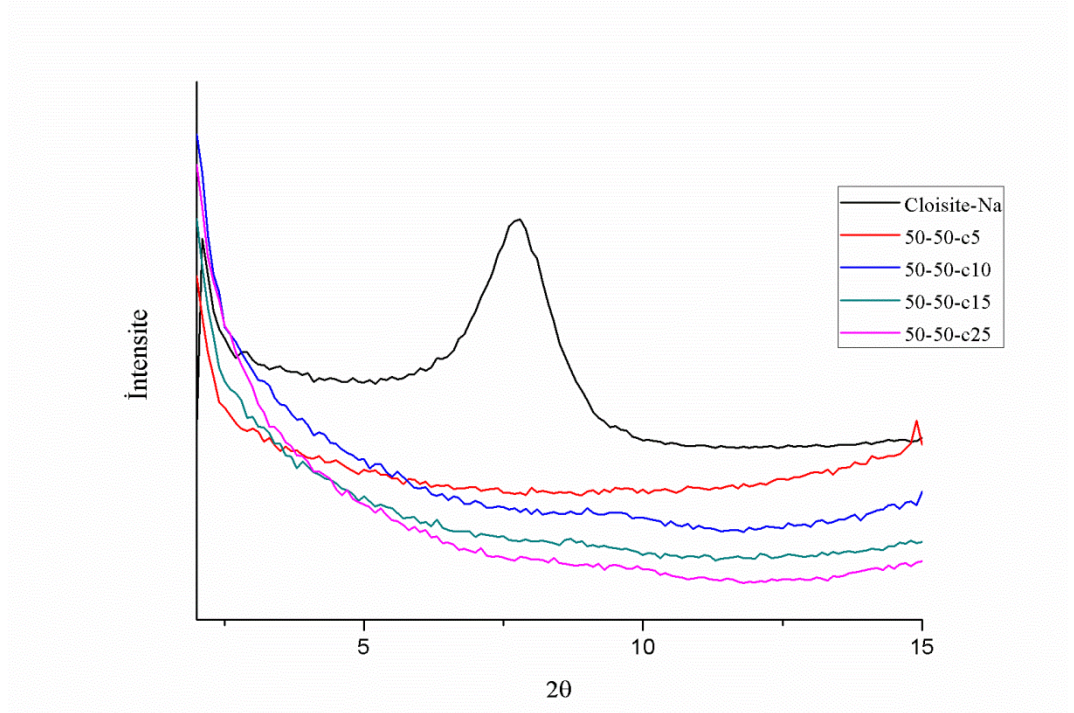
Şekil 4.7 50:50 PVA:AA bileşiminde farklı halloysit miktarları ile hazırlanmış ürünlerin FTIR spektrumları



Şekil 4.8 75:25 PVA:AA bileşiminde farklı halloysit miktarları ile hazırlanmış ürünlerin FTIR spektrumları

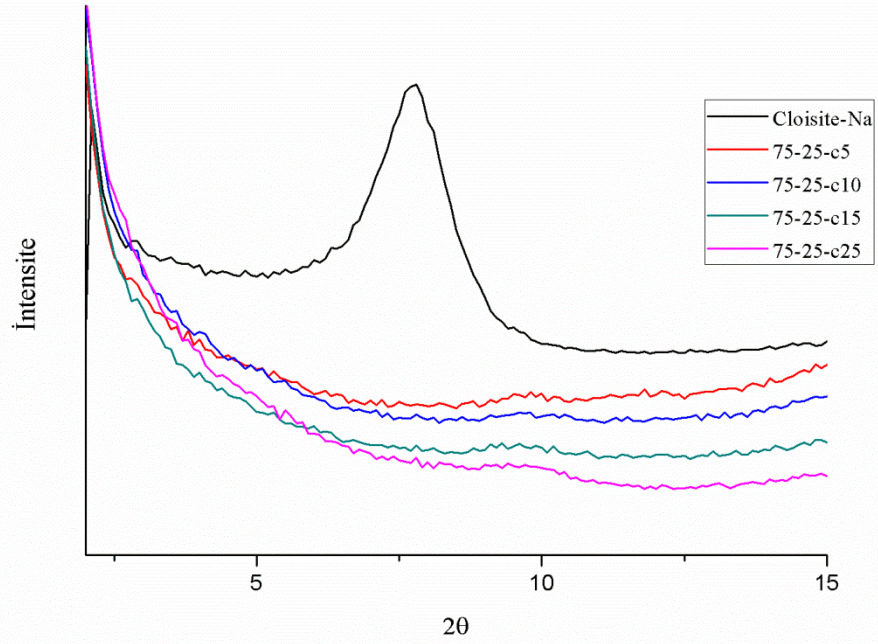
4.2. X-RAY DIFFRACTION (XRD) SPEKTROSKOPİSİ ANALİZİ SONUÇLARI

Sentezlenen nanokompozitlerin içerisinde dağıtılmış kil tabakaları arasındaki mesafelerin (d_{001}) belirlenebilmesi amacıyla XRD analizleri yapılmıştır. Farklı kil bileşikleri ve farklı kil miktarları kullanılarak hazırlanan örneklerin $2\theta=2^{\circ}$ - 30° arasındaki X-ışını kırınım desenleri Şekil 4.9- Şekil 4.12' de verilmiştir.



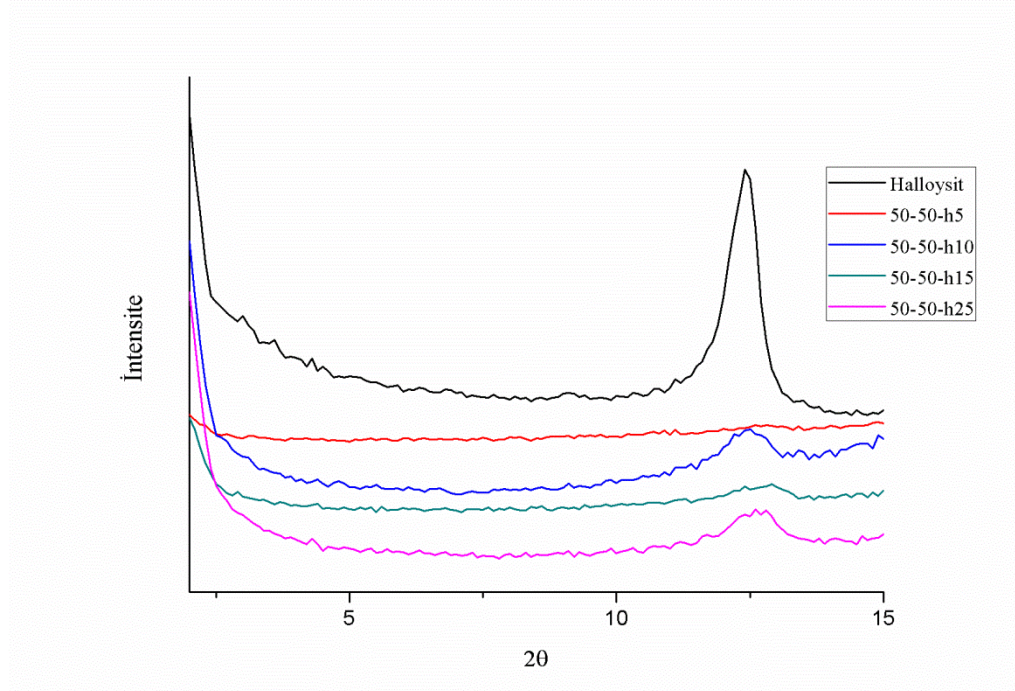
Şekil 4.9 Cloisite-Na ve 50:50 PVA:AA bileşiminde farklı Cloisite-Na miktarları ile hazırlanmış ürünlerin X ışını kırınım desenleri

Şekil 4.9'da Cloisite Na'a ve 50:50 PVA:AA bileşiminde farklı Cloisite-Na miktarları ile hazırlanmış ürünlere ait X ışını kırınım desenleri görülmektedir. Cloisite Na'un d_{001} düzlemine ait karakteristik piki $2\theta=8,29^{\circ}$ değerinde görülmektedir. Mevcut kırınım açısının değeri kullanılarak kil tabakalarının arasındaki mesafe Bragg Bağıntısı yardımıyla hesaplanmış ve 1.06 nm olarak bulunmuştur. X-ışını kırınım desenleri incelendiğinde, ürünlerin tümünde Cloisite Na'un d_{001} düzlemine ait karakteristik pikin yer almadığı görülmektedir. Bu sonuçtan yola çıkarak ürünlerin dağılmış tabakalı yapıda (exfoliated) olduğu ve bu polimerlerin tamamen dağılmış yapıları nanokompozitler olarak adlandırılabilirliği belirlenmiştir.



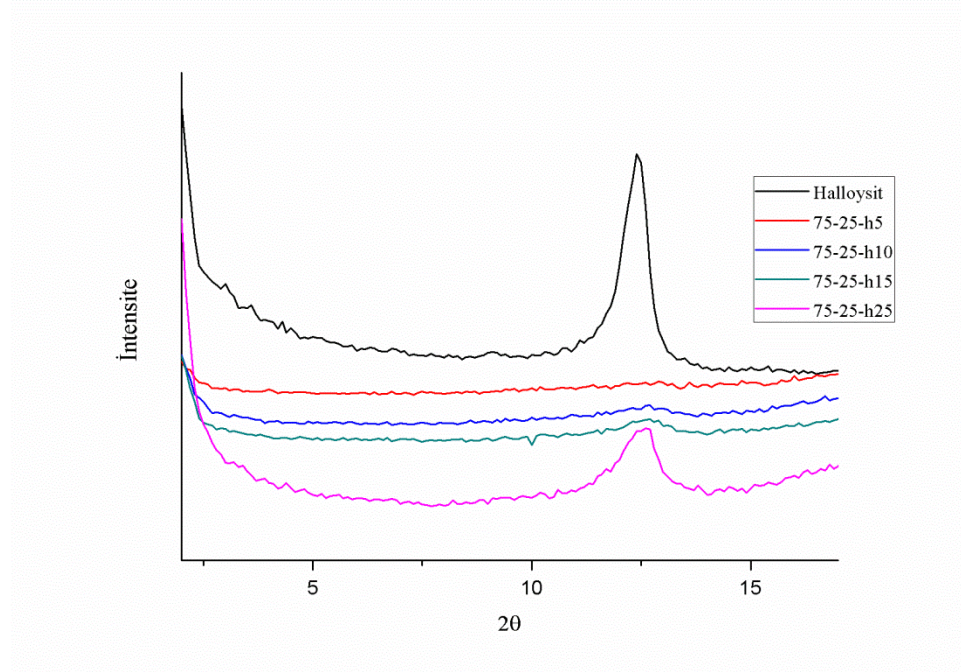
Şekil 4.10 Cloisite-Na ve 75:25 PVA:AA bileşiminde farklı Cloisite-Na miktarları ile hazırlanmış ürünlerin X ışını kırınım desenleri

Şekil 4.10'da Cloisite-Na'a ve 75:25 PVA:AA bileşiminde farklı Cloisite-Na miktarları ile hazırlanmış ürünlere ait X ışını kırınım desenleri görülmektedir. Cloisite Na'un d_{001} düzlemine ait karakteristik piki tüm örneklerde küçük bir tepe olarak görmek mümkündür. %5, %10, %15 ve %25 kil içeren örneklerin kırınım açılarının sırasıyla $2\theta=9,8^\circ$, $9,8^\circ$, $9,3^\circ$ ve $9,4^\circ$ olduğu belirlenmiş ve tabakalar arası mesafeleri 0,9016 nm, 0,9064 nm, 0,9520 nm ve 0,9089 nm olarak hesaplanmıştır. Bu pikin ürünlerde daha yüksek kırınım açılarında ve daha düşük şiddette görülmesinin nedeni, ürünlerin kuruması sırasında PVA'nın kil tabakalarını sıkması ve kil tabakaları arasındaki boşluklarda çökmelerin meydana gelmesi şeklinde yorumlanabilir (Chang ve diğ., 2001; Yürüdü ve diğ., 2006; Albayrak, 2011). Bu sonuçlardan yola çıkarak gözlenen pik şiddetleri de dikkate alındığında büyük oranda dağılmış tabakalı bir yapının olduğu söylenebilir.



Şekil 4.11 Halloysit ve 50:50 PVA:AA bileşiminde farklı halloysit miktarları ile hazırlanmış ürünlerin X ışını kırınım desenleri

Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’de halloysite, 50:50 PVA:AA ve 75:25 PVA:AA bileşiminde farklı halloysit miktarları ile hazırlanmış ürünlere ait X ışını kırınım desenleri görülmektedir. Halloysitin d_{001} düzlemine ait karakteristik pik $2\theta=12,40^\circ$ değerlerinde görülmektedir ve Bragg Bağıntısı kullanılarak hesaplanan kil tabakalarının arasındaki mesafe 0,71 nm olarak bulunmuştur. X-ışını kırınım desenleri incelendiğinde, ürünlerin tümünde $2\theta=12,40^\circ$ değerindeki halloysite ait karakteristik pikin bulunduğu gözlenmektedir. 50:50 PVA:AA bileşiminde %5, %10, %15 ve %25 kil içeren örneklerin kırınım açılarının sırasıyla $2\theta=12,8^\circ$, $12,5^\circ$, $12,9^\circ$ ve $12,6^\circ$ olduğu belirlenmiş ve tabakalar arası mesafeler 0,6908 nm, 0,7078 nm, 0,6863 nm ve 0,7015 nm olarak hesaplanmıştır. 75:25 PVA:AA bileşimindeki ürünlerde ise %5, %10, %15 ve %25 kil içeren örneklerde kırınım açıları sırasıyla $2\theta=12,9^\circ$, $12,7^\circ$, $12,7^\circ$ ve $12,6^\circ$ iken, tabakalar arası mesafeleri 0,6858 nm, 0,6967 nm, 0,6965 nm ve 0,7026 nm olarak hesaplanmıştır. Bu ürünlerde de kil tabakaları arasında çökme olduğu ve yapıya ilave edilen kilin büyük oranda dağılmadan kaldığı söylenebilir.



Şekil 4.12 Halloysit ve 75:25 PVA:AA bileşiminde farklı halloysit miktarları ile hazırlanmış ürünlerin X ışını kırınım desenleri

4.3. % JELASYON TAYİNİ

Akrilik asit % jelasyon tayini ve IPN yapıya katılan % PVA tayini bölüm 3.3.2.4’de belirtildiği gibi gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 4.1’de verilmiştir. Cloisite-Na ile hazırlanan nanokompozitlerde 50:50 PVA:AA bileşimine sahip ürünlerin % jelasyon değerleri incelendiğinde, kil oranındaki artış ile birlikte akrilik asitin % jelasyon değerlerinde ve yapıya katılan % PVA değerlerinde artış olduğu görülmüştür. 75:25 PVA:AA bileşimine sahip ürünlerde de benzer davranış gözlenirken, bu ürünlerin 50:50 PVA:AA bileşimine sahip ürünlere göre daha düşük % jelasyon değerleri gösterdiği belirlenmiştir.

Halloysit ile hazırlanan nanokompozitlerde ise; % jelasyon değerleri incelendiğinde hem 50:50 PVA:AA bileşimine sahip ürünlerde hem de 75:25 PVA:AA bileşimine sahip ürünlerde, kil içermeyen ürünler (50-50 örneği ve 75-25 örneği) ile karşılaştırıldığında hem akrilik asit % jelasyonunda hem de yapıya katılan % PVA değerlerinde artış olduğu görülmüştür.

PVA'nın glutaraldehit ile çapraz bağlandığı ürünlerde glutaraldehit miktarının artmasıyla birlikte akrilik asitin % jelasyon değerlerinde azalma görülürken, yapıya katılan % PVA değerlerinde artış olduğu görülmüştür. PVA'nın çapraz bağlı olmadığı yarı IPN yapılarda (50-50 örneği ve 75-25 örneği) ise yapıya katılan % PVA değerleri PVA'nın lineer yapısına bağlı olarak tüm örneklerden daha düşük olarak bulunmuştur. Glutaraldehit ile PVA'nın çapraz bağlı yapı haline dönüştürüldüğü ürünler ile kil içeren ürünlerin jelasyon değerleri karşılaştırıldığında % 5 oranında kil ilavesinin bile glutaraldehit ile sağlanan jelasyon değerlerine oldukça yakın değerler elde edilmesini sağladığı, hatta 75:25 PVA:AA bileşimindeki ürünlerde daha yüksek jelasyon değeri eldesinin sağlandığı görülmektedir.

Table 4.1 Ürünlere ait % jelasyon değerleri

Örnek	AA % Jelasyon	IPN Yapıya Katılan % PVA	Örnek	AA % Jelasyon	IPN Yapıya Katılan % PVA
50-50	93,15	94,37	75-25	85,27	80,18
50-50-g0,5	99,66	98,76	75-25-g0,5	95,89	93,43
50-50-g1	90,92	99,35	75-25-g1	94,18	94,86
50-50-c5	89,38	98,31	75-25-c5	88,70	94,69
50-50-c10	92,98	98,66	75-25-c10	91,1	96,02
50-50-c15	92,47	98,67	75-25-c15	91,44	96,49
50-50-c25	93,32	98,69	75-25-c25	92,12	96,34
50-50-h5	94,52	97,01	75-25-h5	95,20	94,76
50-50-h10	94,70	97,10	75-25-h10	95,55	95,61
50-50-h15	94,87	97,15	75-25-h15	96,23	95,69
50-50-h25	95,03	97,46	75-25-h25	96,58	95,03

Sonuçlar göz önüne alındığında hem Cloisite-Na'un hem de halloysitin hidrojel sentezinde çapraz bağlayıcı olarak hareket ettiği söylenebilir. Artan kil miktarı hem PVA jelasyonunu arttırmış hem de akrilik asit jelasyonuna olumlu katkı yapmıştır.

4.4. DSC ANALİZİ SONUÇLARI

Bazı ürünlerin camsı geçiş sıcaklıklarını belirlemek amacı ile DSC analizleri bölüm 3.3.2.3.'de belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiş ve elde edilen değerler Tablo 4. de verilmiştir. Yapılan analizler sonucu lineer PVA'nın camsı geçiş sıcaklığı 65,9 °C olarak bulunmuştur. Literatürde lineer yapıli poli(akrilik asit)'in camsı geçiş sıcaklığı ise yaklaşık 126 °C olarak verilmiştir (Yue ve diğ., 2008).

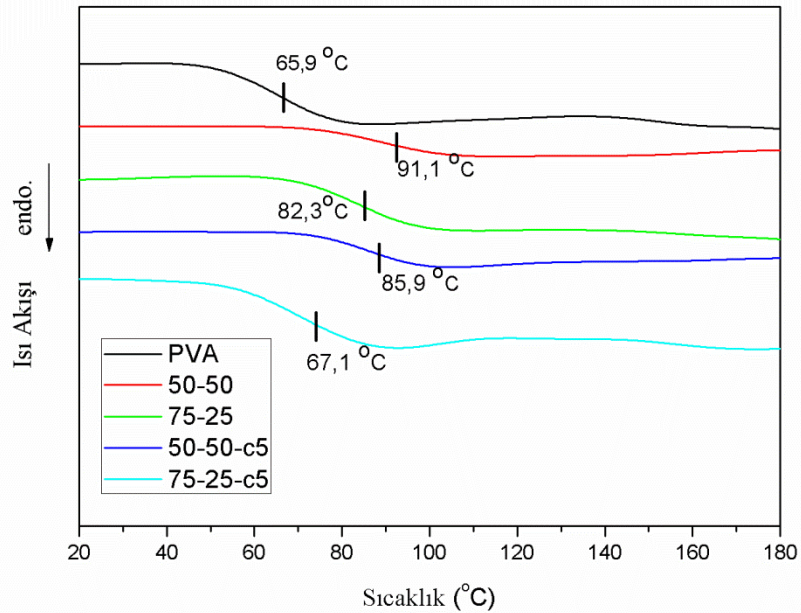
Tablo 4.2 PVA ve Bazı ürünlerin T_g değerleri

ÜRÜN	T_g (°C)
PVA	65,9
50-50	91,1
50-50-c5	85,9
50-50-h5	84,4
50-50-h25	103,4
50-50-g0,5	82,5
50-50-g1	91,5
75-25	82,3
75-25-c5	67,1
75-25-c25	72,6
75-25-h5	84,4
75-25-h25	90,0

Şekil 4.13'de lineer PVA, 50-50, 75-25, 50-50-c5 ve 75-25-c5 ürünlerine ait DSC eğrileri görülmektedir. Ürünlere ait eğriler incelendiğinde, ürünlerin tek bir T_g değerine sahip olması ve bu değerlerin PVA ve PAA'in T_g değerleri arasında yer alması IPN'i oluşturan her iki yapının karışabilir olduğunun göstergesidir. Dikkat çeken bir diğer nokta ise PVA içeriği yüksek 75-25 bileşimindeki ürünlerin T_g değeri lineer PVA'nın T_g değerine daha yakinken, PVA miktarı daha düşük olan 50-50 bileşimindeki ürünlerin T_g değerinin PAA'in T_g değerine daha yakın olduğudur. Buradan T_g değerinin ürün bileşimine bağlı olduğu açıkça görülmektedir. Aynı davranış % 5 Cloisite-Na içeren ürünlerde de görülmektedir. Elde edilen bu sonuçlar literatür çalışmaları ile de uyumludur (Yue ve diğ.,

2008; Yu ve diğ., 2003). Her iki bileşimde de kil ilavesi ile camsı geçiş sıcaklığının lineer PVA'ya göre daha yüksek değere çıkması kil tabakaları arasında girmiş polimer zincirlerinin tutulduğunu ve hareketlerinin sınırlandığını göstermektedir (Yu ve diğ., 2003). Kil içermeyen ürünler (50-50 ürünü ve 75-25 ürünü) ile kıyaslandığında, %5 Cloisite-Na içeren ürünlerin T_g değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun, % jelasyon deneylerinden belirlenmiş olduğu gibi, kil içerikli ürünlerde yapıya katılan PVA miktarının daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Aynı bileşime sahip farklı oranlarda kil içeren örnekler incelendiğinde ise artan kil miktarı ile ürünün T_g değerlerinin de arttığı gözlenmiştir. Örneğin 75-25 PVA:AA bileşiminde en yüksek ve en düşük halloysit içeriğine sahip örnekler incelendiğinde, % 25 kil içeriğine sahip olan 75-25-h25 ürününün T_g değeri (90°C), %5 kil içeren 75-25-h5 ürününün T_g değerinden (84.4°C) daha yüksektir. Bu davranışın nedeni artan kil miktarı ile, yine kil tabakaları arasında girmiş olan polimer zincirlerinin hareketinin sınırlandırılması ile açıklanabilir (Yu ve diğ., 2003).



Şekil 4.13 Lineer PVA ve bazı ürünlere ait DSC eğrileri

4.5. ÖRNEKLERİN DESTİLE SU İÇİNDEKİ ŞİŞME ANALİZLERİ

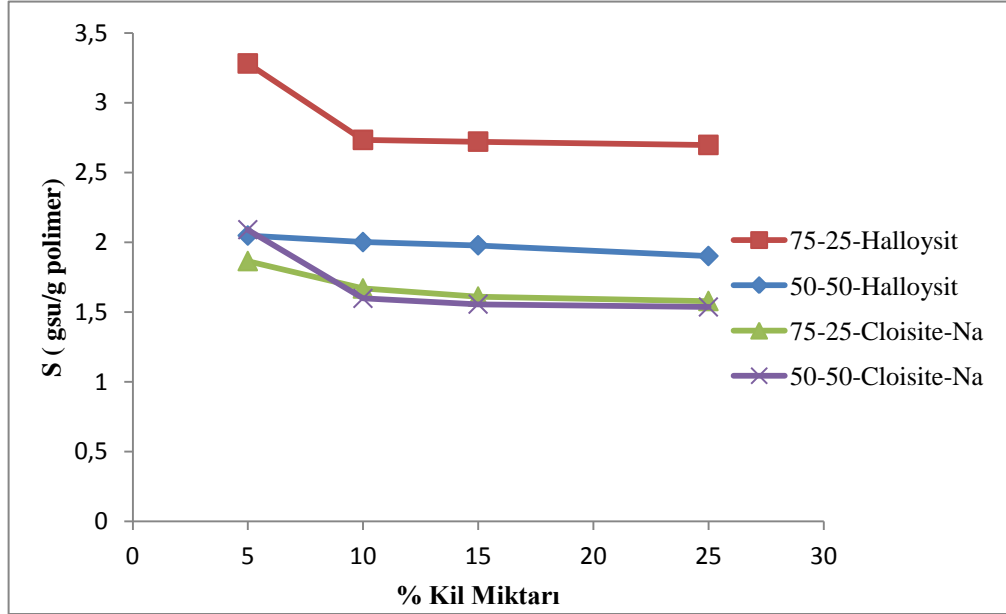
Sentezlenen nanokompozitler çözünabilir fraksiyonun uzaklaştırılması amacıyla destile su içinde bekletilip tekrar kurutulduktan sonra, destile su içerisindeki denge şişme değerleri malzeme ve yöntem bölümünde anlatılan şekilde tayin edilmiştir. Tüm ürünlerin 24 saat sonunda denge değerine ulaştığı görülmüş ve ürünlerin destile su içerisindeki denge şişme değerleri Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3 Ürünlerin destile su içerisindeki denge şişme değerleri

Ürün	Denge Şişme Değeri (g su/g polimer)	Ürün	Denge Şişme Değeri (g su/g polimer)
50-50	4,20	75-25	3,12
50-50-g0,5	3,00	75-25-g0,5	2,48
50-50-g1	2,63	75-25-g1	3,88
50-50-c5	2,10	75-25-c5	1,87
50-50-c10	1,60	75-25-c10	1,67
50-50-c15	1,56	75-25-c15	1,61
50-50-c25	1,54	75-25-c25	1,58
50-50-h5	2,05	75-25-h5	3,28
50-50-h10	2,00	75-25-h10	2,73
50-50-h15	1,98	75-25-h15	2,72
50-50-h25	1,90	75-25-h25	2,67

Elde edilen değerler incelendiğinde ürünlerin içerdiği kil miktarındaki ve GA miktarındaki artışın, absorpsiyon kapasitelerinde azalmaya neden olduğu görülmektedir. Artan kil miktarı ve kimyasal çapraz bağlayıcı ile ürünlerin çapraz bağ yoğunluğu artmakta, dolayısı ile de ürünlerin denge şişme değerleri daha düşük olmaktadır. Halloysite ile sentezlenen ürünler her iki bileşimde de, Cloisite-Na ile sentezlenen ürünlere oranla daha yüksek denge şişme değerlerine sahiptir. Bu davranışın, Cloisite-Na içeren ürünlerin % jelasyon değerlerinin halloysit içerenlere göre daha yüksek olması ve bununla orantılı olarak da çapraz bağ yoğunluğunun bu ürünlerde daha fazla olması ile ilişkili olduğu

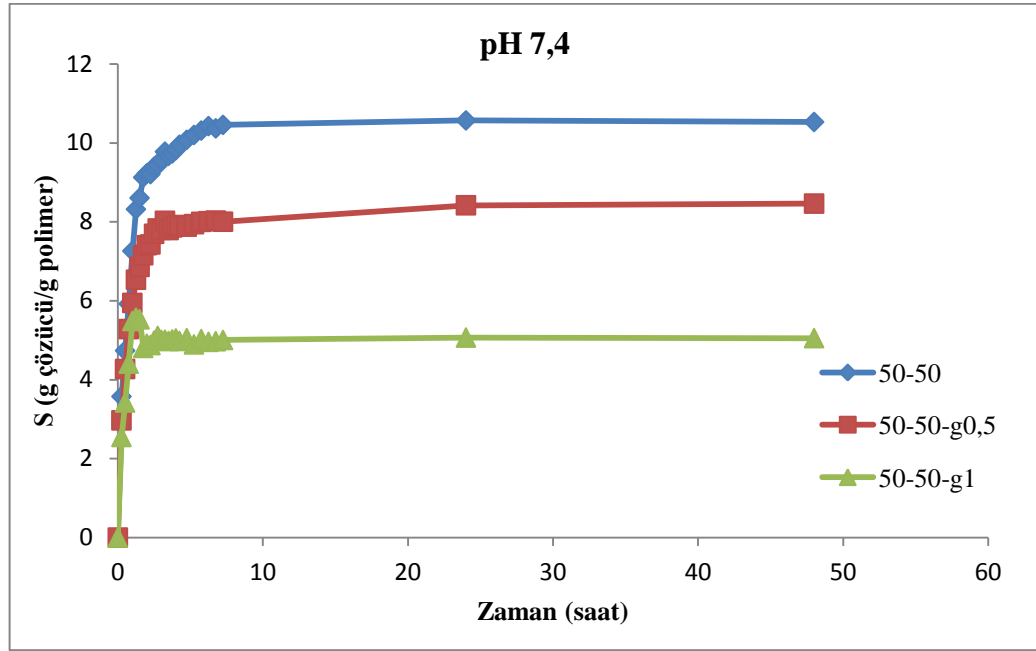
düşünülmektedir. Şekil 4.14’de Cloisite-Na ve halloysit ile sentezlenen ürünlerin kil miktarına bağlı olarak destile su içerisindeki denge şişme değerleri görülmektedir. PVA miktarı daha fazla olan ürünlerin, daha yüksek absorpsiyon kapasitesine sahip olduğu görülmüştür.



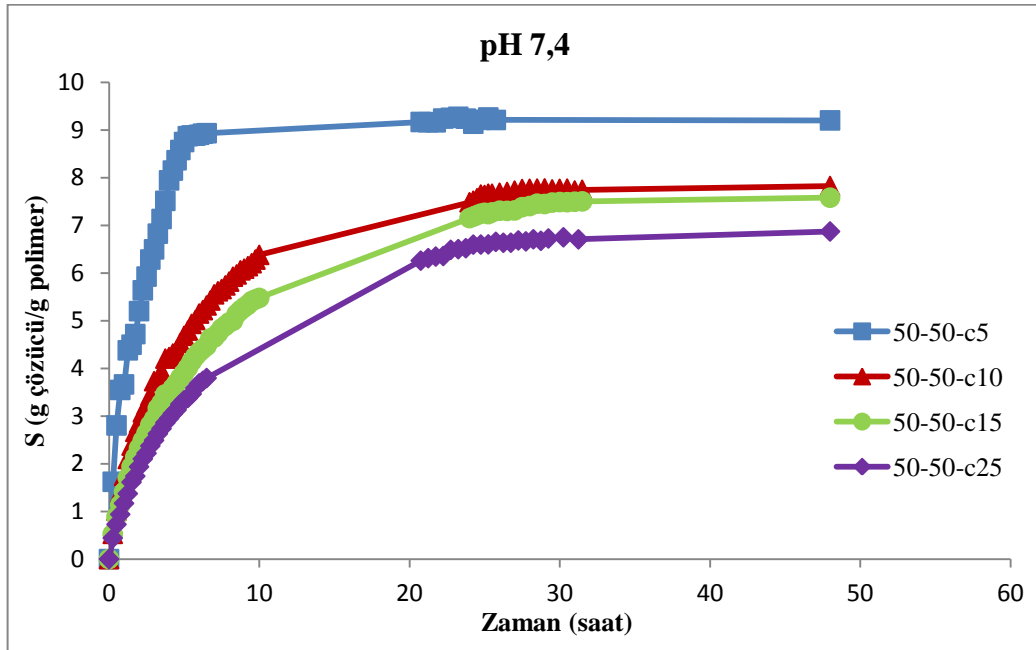
Şekil 4.14 Farklı kil bileşikleri ve kil miktarları ile ürünlerin denge şişme değerlerinin değişimi

4.6. ÖRNEKLERİN FARKLI PH'TAKİ TAMPON ÇÖZELTİLER İÇİNDEKİ ŞİŞME ANALİZLERİ

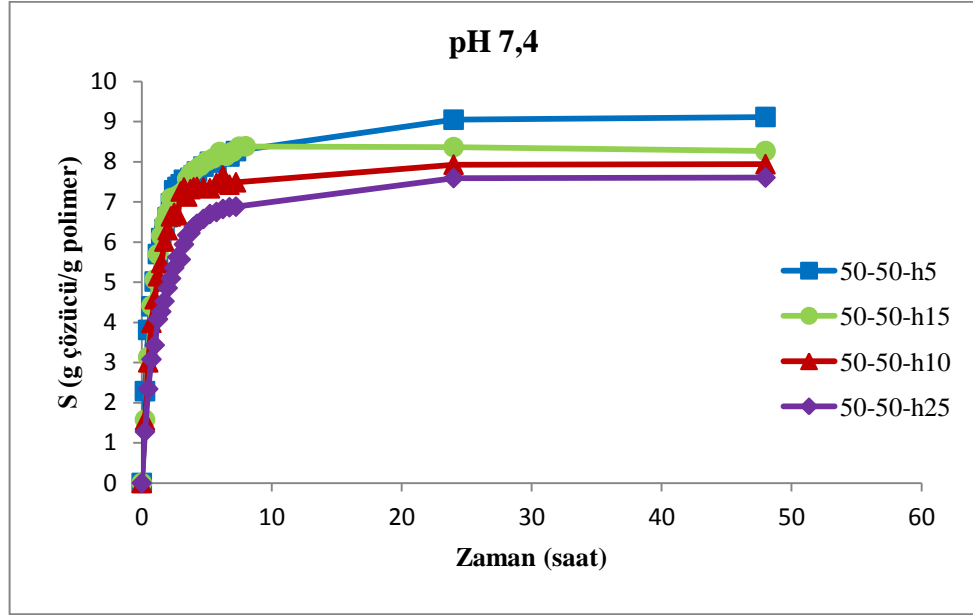
Çalışma kapsamında sentezlenen ürünler saflandırılıp kurutulduktan sonra farklı pH değerlerine sahip tampon çözeltilerdeki şişme değerlerinin zamanla değişiminin gözlenmesi ve şişme denge değerlerinin tayin edilmesi amacıyla ürünler pH 7,4 ve pH 2,1 tampon çözeltileri içinde bekletilmiş ve deneysel kısımda anlatıldığı şekilde şişme değerleri (S) belirlenmiştir. Şekil 4.15.-4.20’da ve Şekil 4.22-4.27’da ürünlerin bu tampon çözeltiler içindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi verilmiştir.



Şekil 4.15 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı glutaraldehit oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi



Şekil 4.16 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi

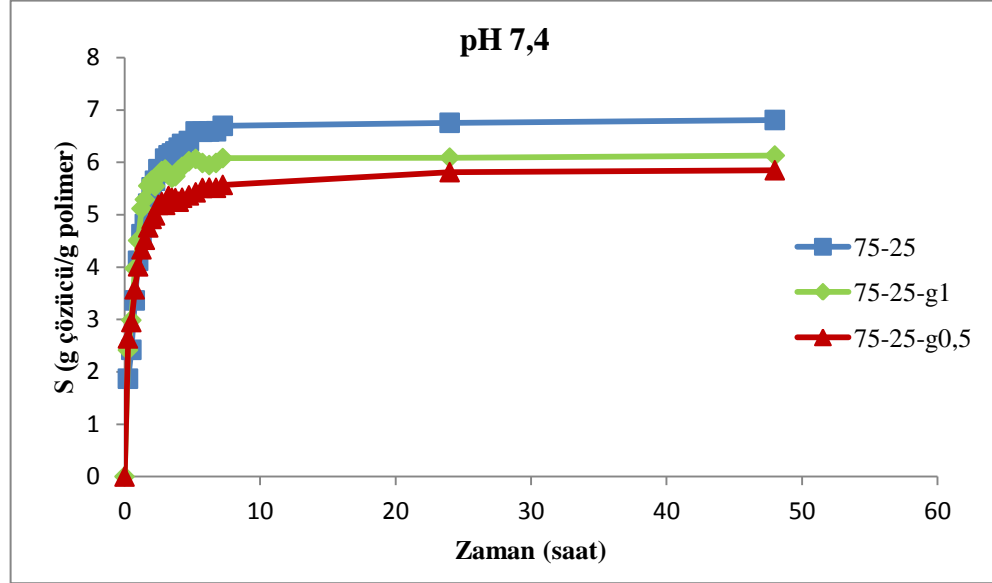


Şekil 4.17 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı halloysit oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi

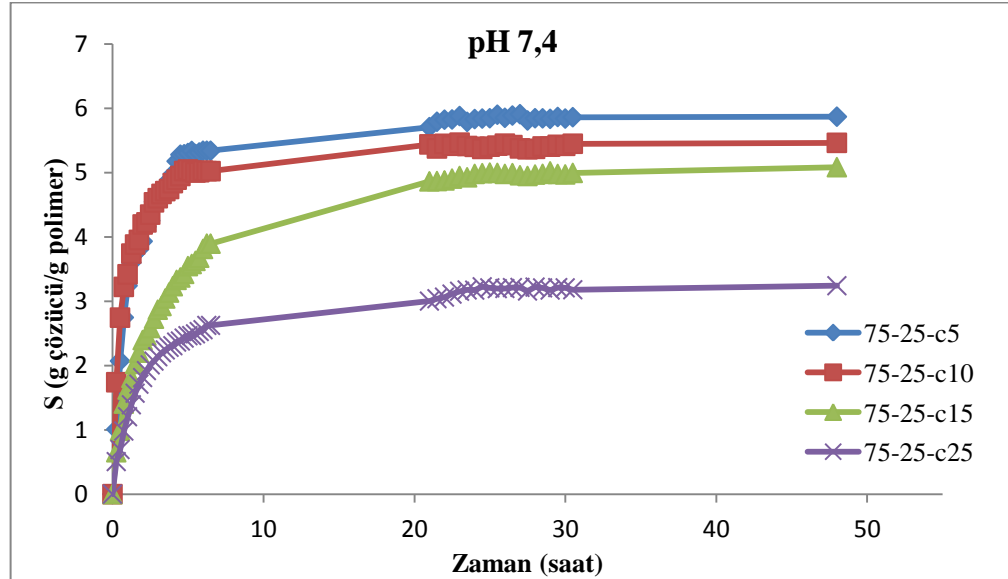
Şekil 4.15’de 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı glutaraldehit oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi görülmektedir. Kil ya da kimyasal çapraz bağlayıcı ile PVA’nın çapraz bağlı yapı haline getirilmediği 50-50 ürününün en yüksek denge şişme değerine sahip olduğu görülmektedir. Glutaraldehit ile PVA’nın çapraz bağlı hale getirilmesi sağlandığında, artan çapraz bağ yoğunluğuna bağlı olarak ürünlerin denge şişme değerlerinde azalma gözlenmiştir.

Şekil 4.16’de 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi görülmektedir. Nanokompozitlerin yaklaşık 24 saat sonunda şişme denge değerine büyük oranda ulaştığı görülmektedir. Kil miktarındaki artış ile birlikte şişme denge değerinin ve şişme hızının azaldığı görülmektedir. %5 kil içeren ürünün en hızlı şiştiği ve en yüksek şişme denge değerine sahip olduğu, %25 kil içeren ürünün ise en yavaş şiştiği ve en düşük şişme kapasitesine sahip olduğu gözlenmiştir. Yüksek miktarda kil içeren ürünlerde çapraz bağlanmalar daha fazla olmakta ve dolayısı ile şişme denge değerleri ve hızları kil miktarı arttıkça azalmaktadır. Şekil 4.17’de ise aynı bileşimde fakat halloysit ile sentezlenen örneklerin şişme değerleri görülmektedir. Bu ürünlerde de Cloisite-Na ile sentezlenen

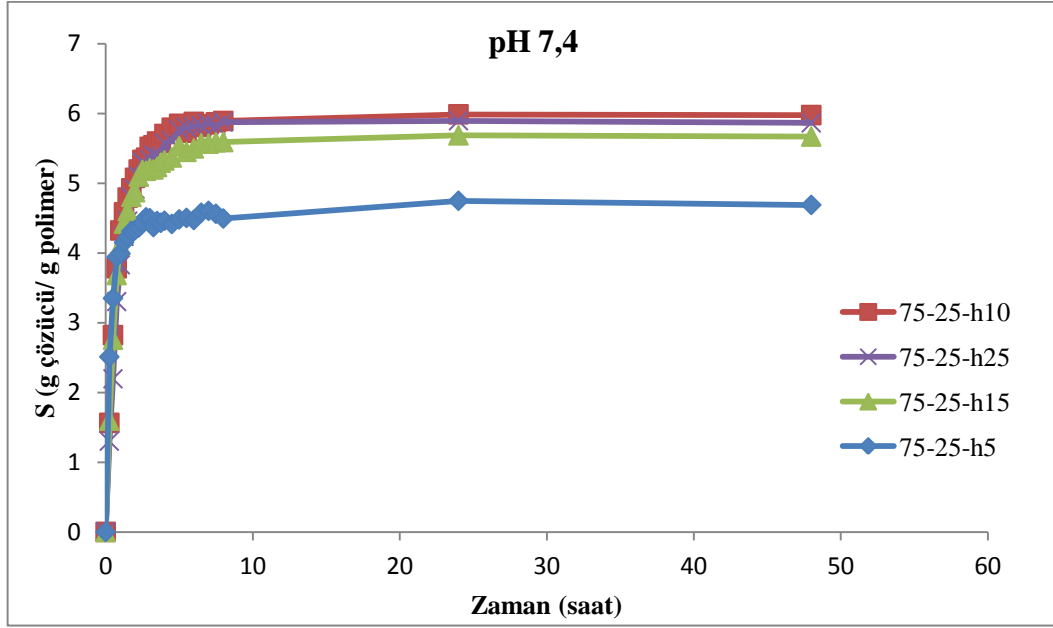
ürünlere benzer şişme davranışı görülmektedir. Ancak %15 haloysit içeriğine sahip ürün, Cloisite-Na içeren ürünlerin aksine, %10 içeren üründen daha yüksek şişme değerine sahiptir. Haloysit içeren ürünlerin şişme hızlarında belirgin farklılıklar olmamakla birlikte, bu ürünler Cloisite-Na içeren ürünlere göre daha hızlı dengeye ulaşmıştır.



Şekil 4.18 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı glutaraldehit oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi



Şekil 4.19 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi



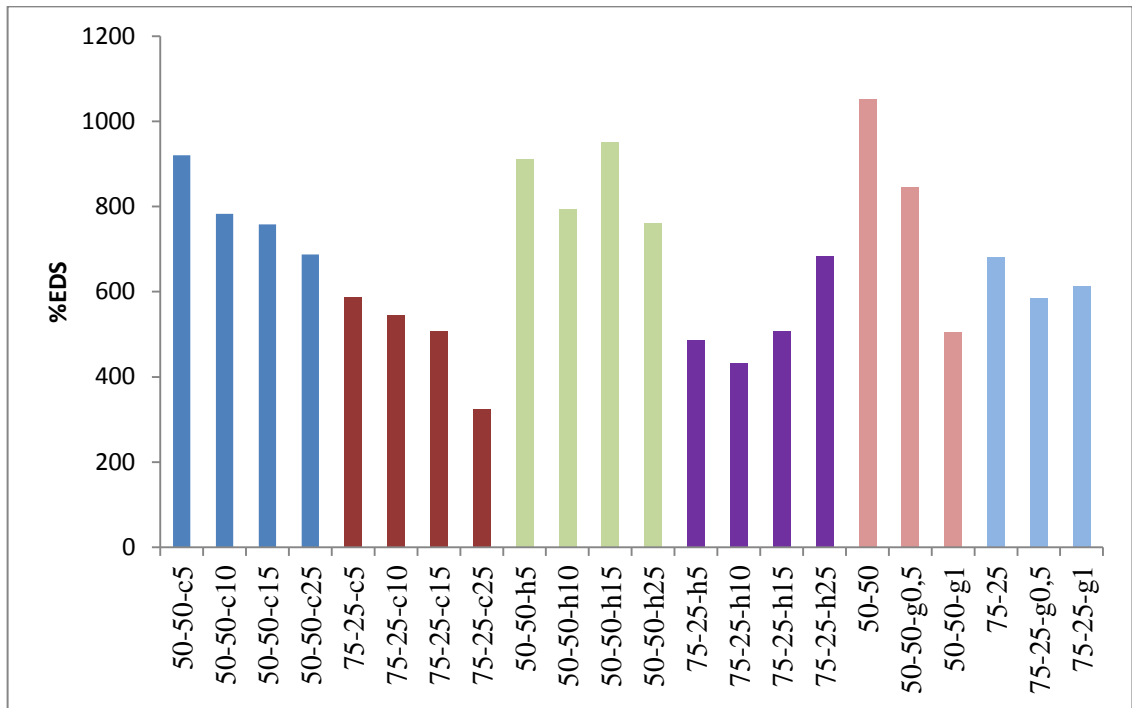
Şekil 4.20 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı halloysit oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi

Şekil 4.18’de 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı glutaraldehit oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi görülmektedir. PVA’nın çapraz bağlı olmadığı 50-50 ürününün en yüksek denge şişme değerine sahip olduğu görülmektedir. Glutaraldehit ile PVA’nın çapraz bağlı hale getirilmesi sağlandığında, artan glutaraldehit miktarı ile çapraz bağ yoğunluğu artmakta ve buna bağlı olarak ürünlerin denge şişme değerleri azalmaktadır.

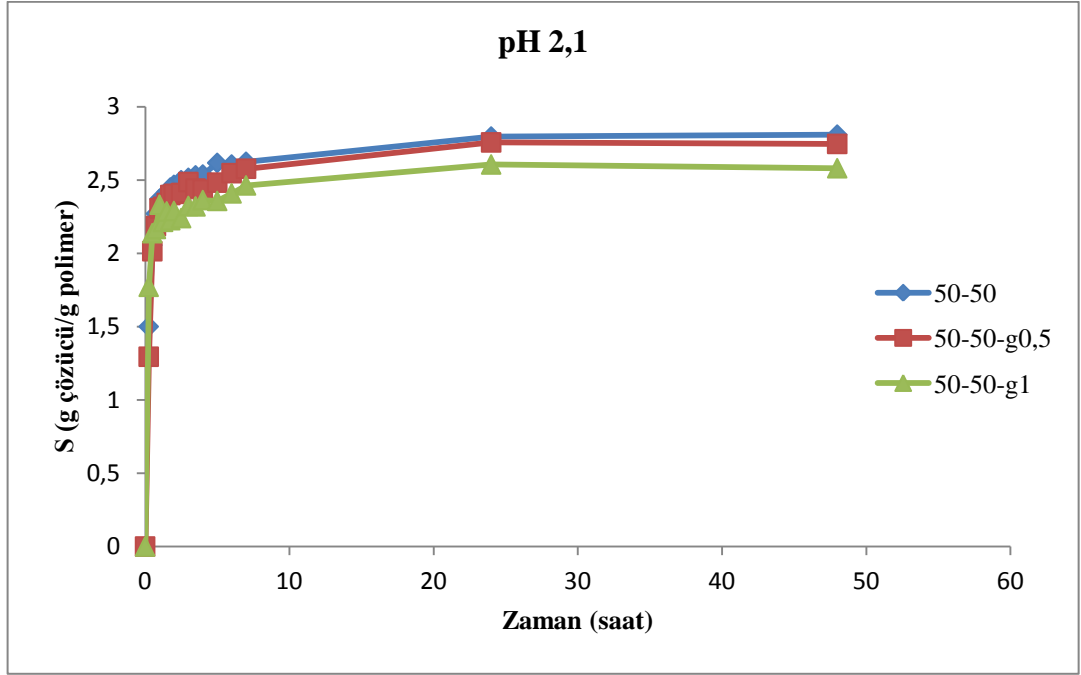
Şekil 4.19’da ise 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi verilmiştir. Bu ürünlerde de 50:50 PVA:AA bileşimindeki ürünler ile benzer davranış görülmektedir. Ürünlerin içerdiği kil miktarı arttıkça çapraz bağ yoğunluğu artmakta ve dolayısı ile şişme denge değerleri artan kil miktarı ile azalmaktadır. % 5 kil içeren ürün en yüksek denge şişme değerine sahipken %25 kil içeren ürün en düşük denge şişme değerine sahiptir. Şekil 4.20’de ise aynı bileşimde halloysit ile sentezlenen örneklerin zamana bağlı şişme değerleri görülmektedir. En düşük denge şişme değerine %5 kil içeren ürün sahipken, %10, 15 ve 25 halloysit içeren örneklerde belirgin bir fark görülmemiştir. Her iki grup ürünün kendi içinde

şişme hızlarında farklılıklar gözlenmezken, halloysit içeren ürünlerin Cloisite-Na içerenlere göre daha çabuk dengeye geldiği söylenebilir.

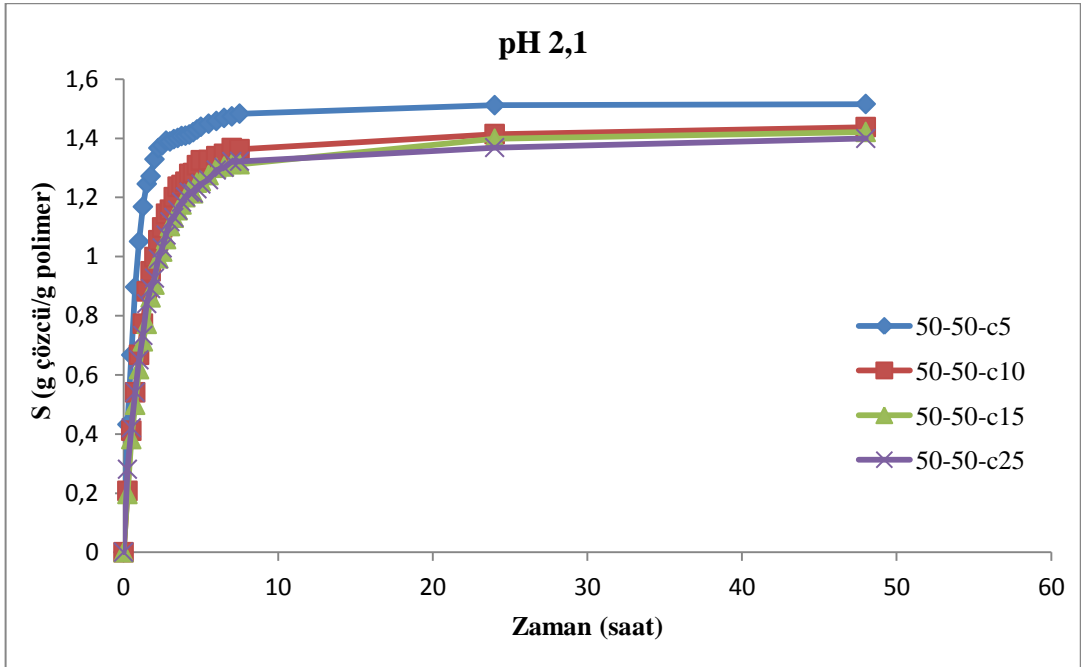
Şekil 4.21’de ürünlerin pH 7.4 tampon çözeltisindeki denge şişme değerleri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Aynı kil oranına sahip farklı bileşimlerdeki ürünler karşılaştırıldığında destile su içerisindeki şişme davranışlarının aksine, akrilik asit miktarı arttıkça pH 7.4 tamponundaki denge şişme değerinin artış gösterdiği görülmektedir. Bu, akrilik asit miktarı arttıkça pH’a duyarlılığın arttığının göstergesi olarak kabul edilebilir.



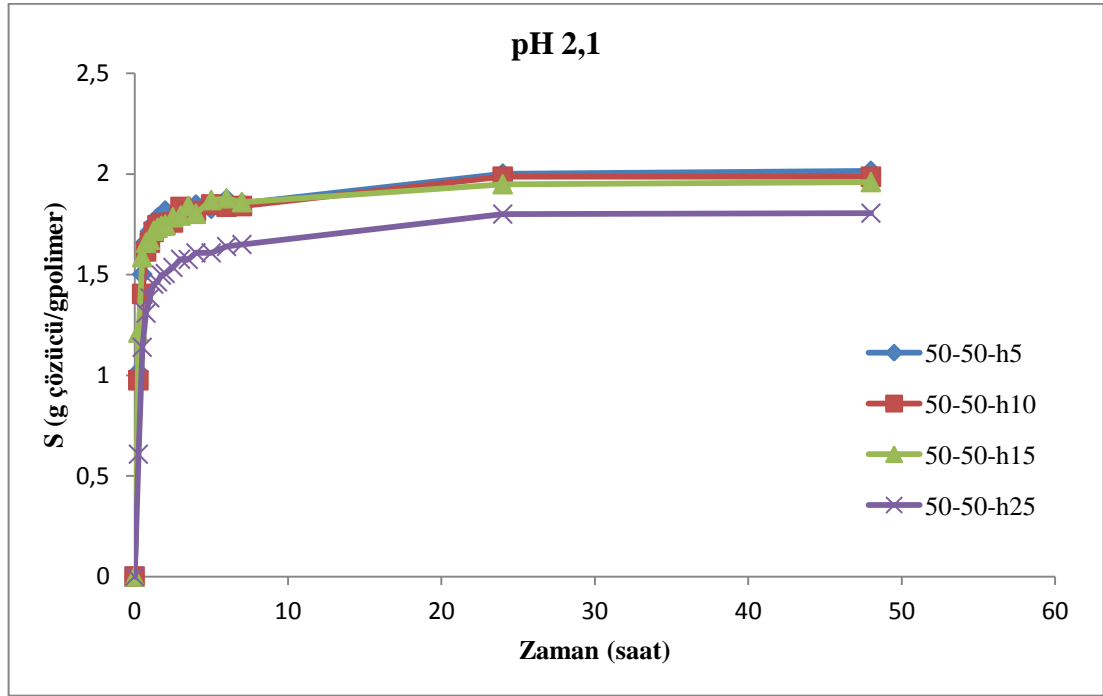
Şekil 4.21 PVA/AA IPN hidrojjellerinin ve hidrojel nanokompozitlerinin pH 7,4 tampon çözeltisindeki kıyaslamalı denge şişme değerleri



Şekil 4.22 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı glutaraldehit oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi

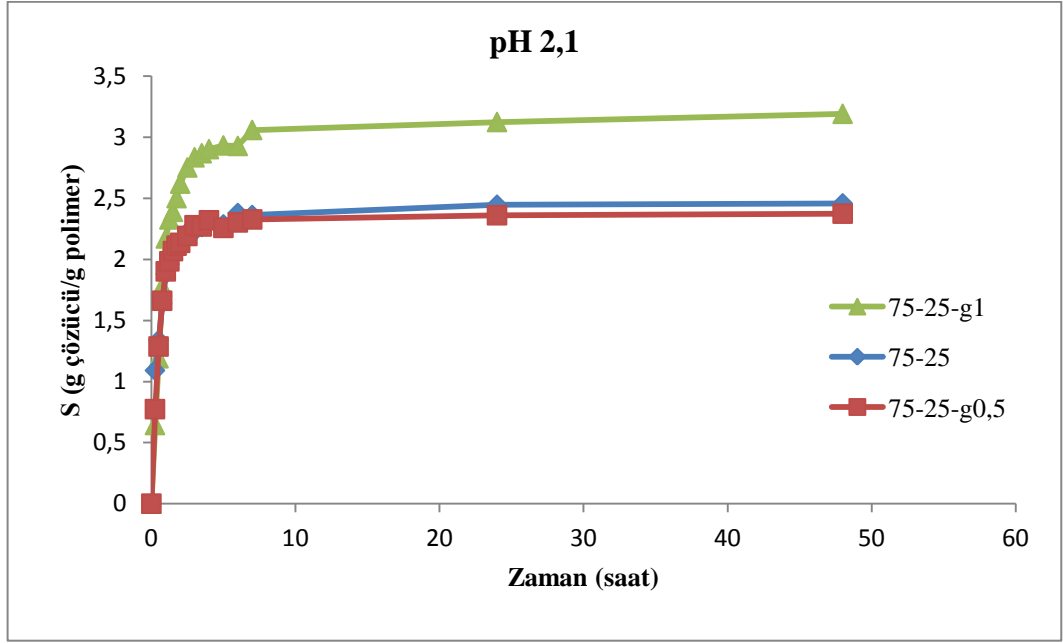


Şekil 4.23 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi

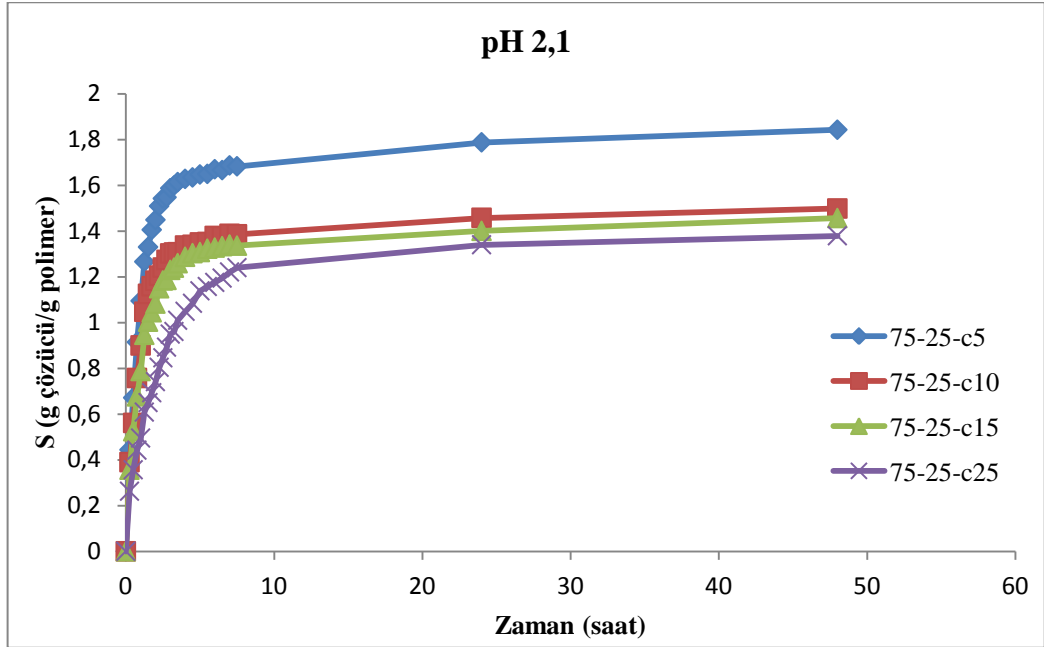


Şekil 4.24 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı Haloysite oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi

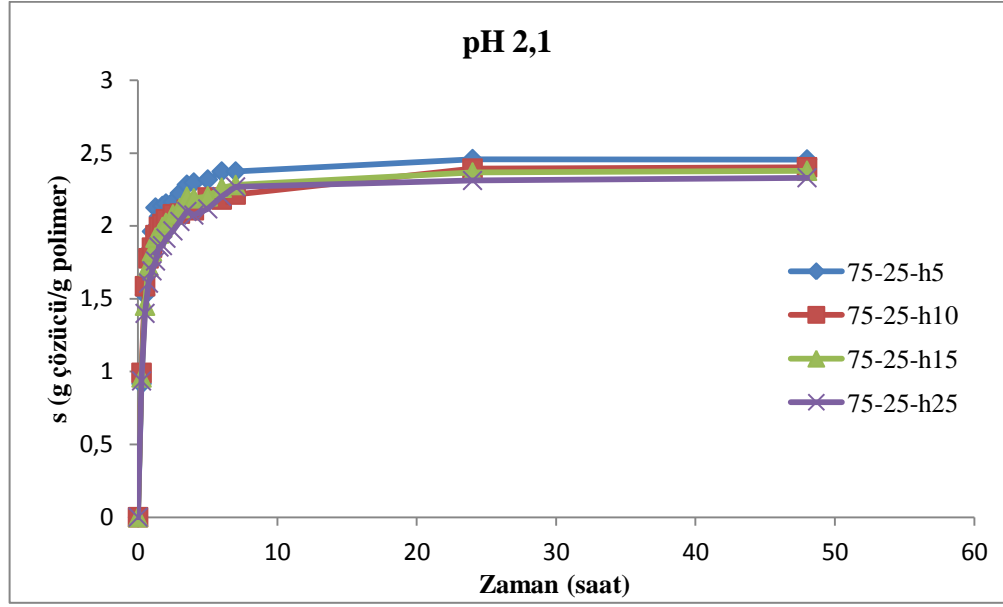
Şekil 4.22'de 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı glutaraldehit oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi görülmektedir. Çapraz bağlayıcı içeriği arttıkça, ürünlerin şişme kapasiteleri azalmaktadır. Şekil 4.23'de ise aynı bileşimde fakat Cloisite-Na ile sentezlenen ürünlerin zamana bağlı şişme davranışları görülmektedir. En yüksek absorpsiyon kapasitesine %5 kil içerikli ürün sahipken, %25 kil içeren ürün en düşük kapasiteye sahiptir. Şekil 4.24'de ise yine aynı bileşime sahip haloysit içerikli ürünlere ait zamana bağlı şişme davranışları verilmiştir. GA ve Cloisite-Na içerikli ürünlerdeki davranışa benzer şekilde artan kil miktarı çapraz bağ yoğunluğunu arttırmış ve denge şişme değerlerinin azalmasına yol açmıştır. Haloysit içerikli ürünler yaklaşık 2 saat sonunda denge değerine ulaşırken, Cloisite-Na içerikli ürünlerin dengeye ulaşması daha uzun sürmektedir.



Şekil 4.25 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı glutaraldehit oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi



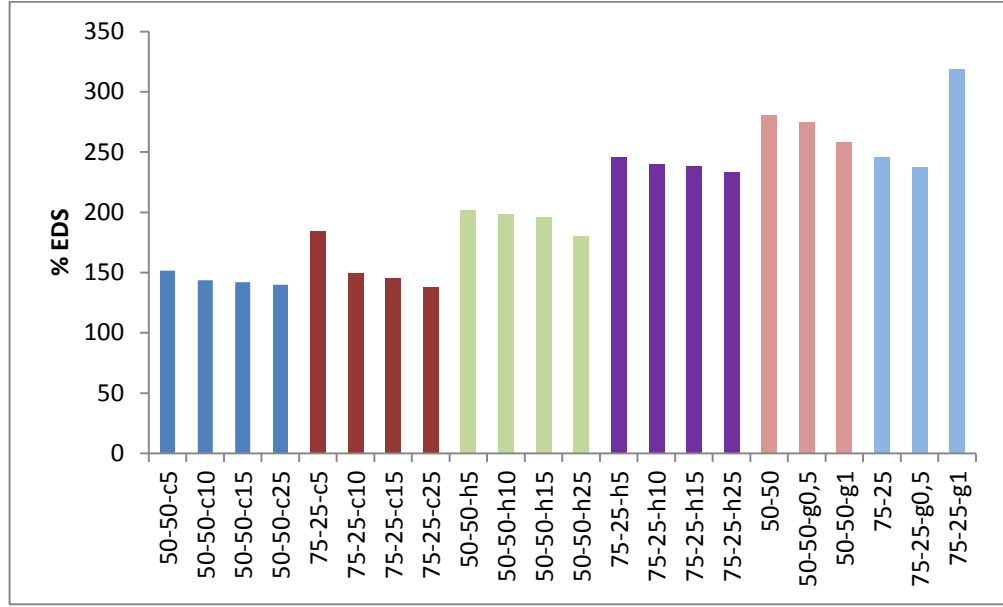
Şekil 4.26 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi



Şekil 4.27 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı halloysit oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi

Şekil 4.25’de 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı glutaraldehit oranında sentezlenen ürünlerin pH 2,1 tampon çözeltisindeki şişme değerlerinin zamanla değişimi görülmektedir. Lineer PVA içeriğine sahip 75-25 ürünü ile kıyaslandığında %0,5 GA içeren ürünün şişme kapasitesini azalttığı; ancak %1 GA içeren ürünün daha fazla çözelti absorpladığı görülmüştür. Şekil 4.26’da ise aynı bileşimde Cloisite-Na ile sentezlenen ürünlerin, Şekil 4.27’de ise yine aynı bileşime sahip halloysit içerikli ürünlerin zamana bağlı şişme davranışları görülmektedir. Her iki grup üründe de en yüksek absorpsiyon kapasitesine %5 kil içerikli ürün sahipken, %25 kil içeren ürün en düşük kapasiteye sahiptir. Halloysite içerikli ürünlerin denge şişme değerleri Cloisite-Na içerikli ürünlere göre daha yüksektir.

Şekil 4.28’de ürünlerin pH 2.1 tampon çözeltisindeki denge şişme değerleri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Aynı kil oranına sahip farklı bileşimlerdeki ürünler karşılaştırıldığında pH 7,4 tampon çözeltisindeki şişme davranışının aksine değişen PVA:AA bileşiminin şişme üzerine büyük bir etkisinin olmadığı, destile sudaki şişme davranışına benzer şekilde artan PVA miktarı ile ürünlerin bir miktar daha fazla çözücü absorpladığı görülmektedir. Kil ile sentezlenen ürünler, glutaraldehit içeren ürünlere göre daha düşük denge şişme değerlerine sahiptir.

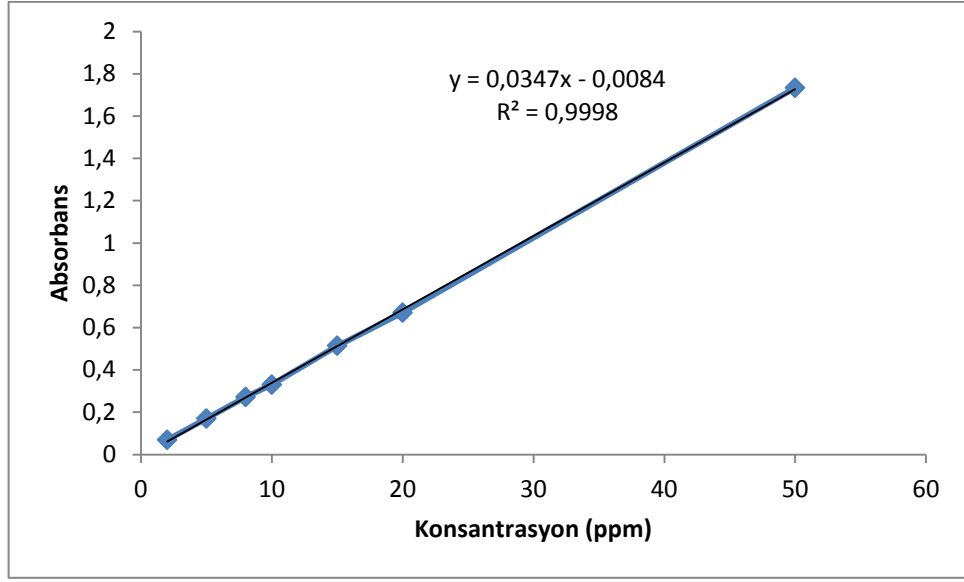


Şekil 4.28 PVA/AA IPN hidrojjellerinin ve hidrojel nanokompozitlerinin pH 2,1 tampon çözeltisindeki kıyaslamalı denge şişme değerleri

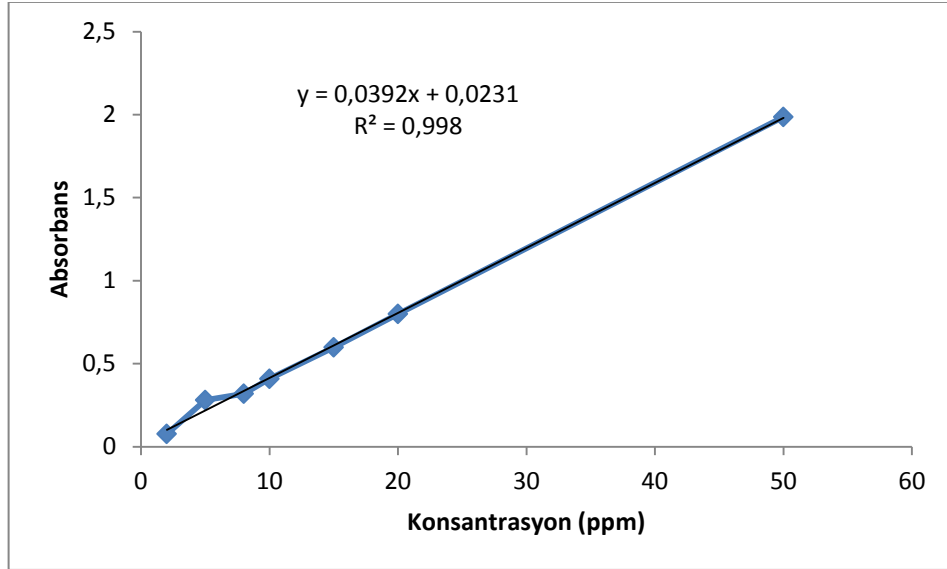
4.7. İLAÇ YÜKLEME VE SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

GA, Cloisite-Na ve Halloysit ile sentezlenen ürünlerin ilaç adsorplama ve salım özelliklerinin incelenmesinde model bileşik olarak diklofenak sodyum (DC-Na) kullanılmıştır. Diklofenak sodyum fenilasetik asit türevi bir ilaçtır. Tıpta genellikle, ağrı kesici, ateş düşürücü ve romatizmal ağrılar için kullanılmaktadır.

Deneysel çalışmalarda, öncelikle diklofenak sodyumun maksimum absorban değerini verdiği dalga boyu, 190-900 nm arasında tarama yapılarak belirlenmiş, ve $\lambda_{max} = 276\text{nm}$ olarak bulunmuştur. Salınan ve yüklenen ilaç miktarının kantitatif ölçümlerini gerçekleştirmek amacıyla farklı konsantrasyonlarda diklofenak sodyumun sudaki ve pH 7.4 tamponundaki çözeltileri (2, 5, 8, 10, 15, 20 ve 50 ppm) hazırlanmış ve maksimum dalga boyunda absorbanları ölçülerek kalibrasyon eğrileri elde edilmiştir. Hazırlanan kalibrasyon eğrileri Şekil 4.29'da ve Şekil 4.30'da görülmektedir.



Şekil 4.29 Diklofenak Sodyum (DC-NA) kalibrasyon eğrisi (Destile su içindeki)



Şekil 4.30 Diklofenak Sodyum (DC-NA) kalibrasyon eğrisi (pH 7,4 tampon çözeltisi içindeki)

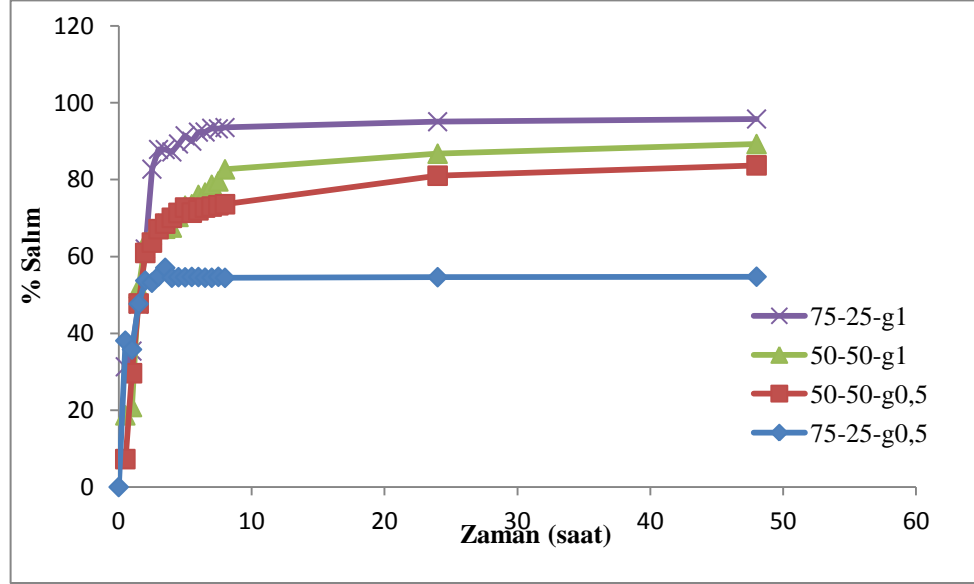
İlaç yükleme çalışması için destile su ile diklofenak sodyumun 1000 ppm'lik çözeltisi hazırlanmıştır. Tartımı alınmış disk şeklindeki kuru ürünler 10 ml diklofenak sodyum çözeltisi içinde bir hafta bekletilmiştir. Bu süre sonunda spektrofotometrik olarak absorbans değerleri tayin edilmiş ve Bölüm 3.3.2.7.'de anlatıldığı gibi adsorpladıkları ilaç miktarları hesaplanmıştır.

İlaç yüklenen ürünler önce oda sıcaklığında, daha sonra 40°C'deki vakum etüvünde ağırlığı sabitlenene kadar kurutulmuştur. Salım çalışmaları için ilaç yüklü kuru diskler 37°C'de su banyosu içinde 10 ml pH 7,4 tamponunda bekletilmiş ve zamana bağlı olarak konsantrasyonları ölçülmüştür. Belirli zaman aralıklarında ölçüm için 3 ml çözelti alınmış, yerine 3 ml taze tampon çözeltisi eklenmiştir. Ürünlere yüklenen ve ürünlerden salınan toplam ilaç miktarları Tablo 4.4'de, zaman bağlı % salım değerleri Şekil 4.31'-Şekil 4.35'de verilmiştir.

Tablo 4.4 Ürünlere yüklenen ve ürünlerden salınan DC-Na miktarları

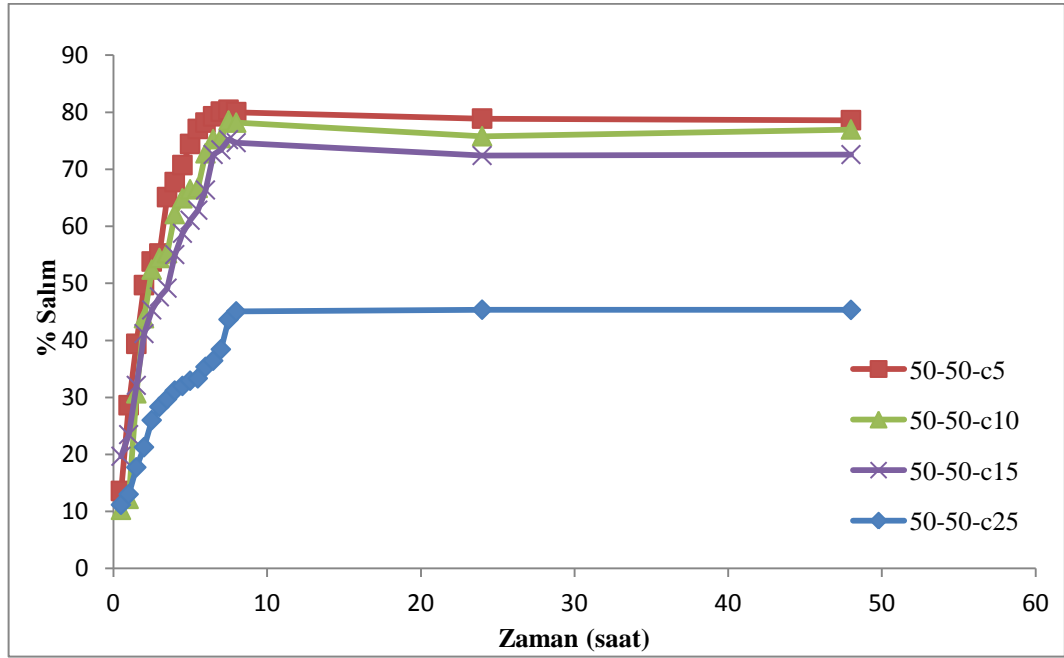
ÜRÜN	Yüklenen DC-Na (mg DC-Na/g polimer)	Salınan DC-Na (mg DC-Na/g polimer)	% Salım
50-50-g0,5	122,6	102,7	83,7
50-50-g1	99,9	89,2	89,3
50-50-c5	76,2	59,9	78,6
50-50-c10	72,8	56,1	76,9
50-50-c15	58,1	42,2	72,6
50-50-c25	58,9	26,7	45,3
50-50-h5	114,1	82,2	72,0
50-50-h10	111,3	99,3	89,2
50-50-h15	94,5	93,7	99,1
50-50-h25	84,1	79,5	94,5
75-25-g0,5	109,4	54,3	49,6
75-25-g1	93,1	89,2	95,8
75-25-c5	102,6	82,3	80,2
75-25-c10	76,2	60,3	79,1
75-25-c15	70,6	54,7	77,4
75-25-c25	66,0	56,7	85,8
75-25-h5	78,1	71,27	91,2
75-25-h10	94,1	85,27	90,6
75-25-h15	86,5	73,8	85,2
75-25-h25	82,4	72,6	88,1

Tablo 4.4’de de görüldüğü gibi ürünlerin adsorpsiyon kapasitelerinin glutaraldehit ya da kil miktarındaki artışla azaldığı görülmektedir. Ürünün içerdiği çapraz bağlanmalar arttıkça, ürünlerin ilaç adsorpsiyon kapasitelerinde düşme gerçekleşmiştir.

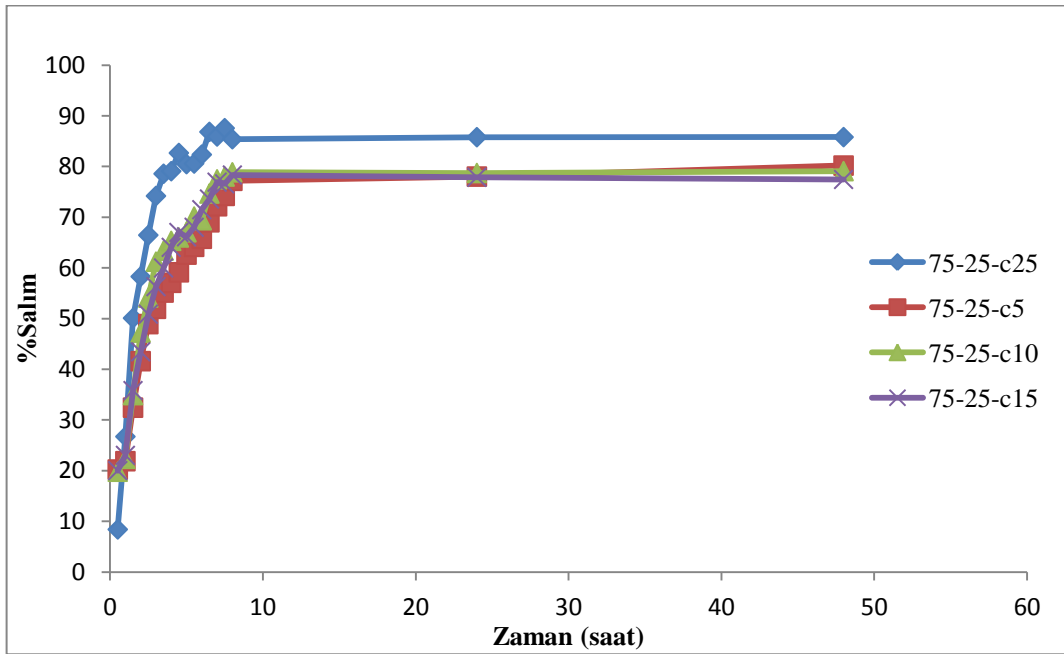


Şekil 4.31 Farklı PVA:AA bileşiminde ve GA oranında sentezlenen ürünlerin zamana bağlı % salım grafiği

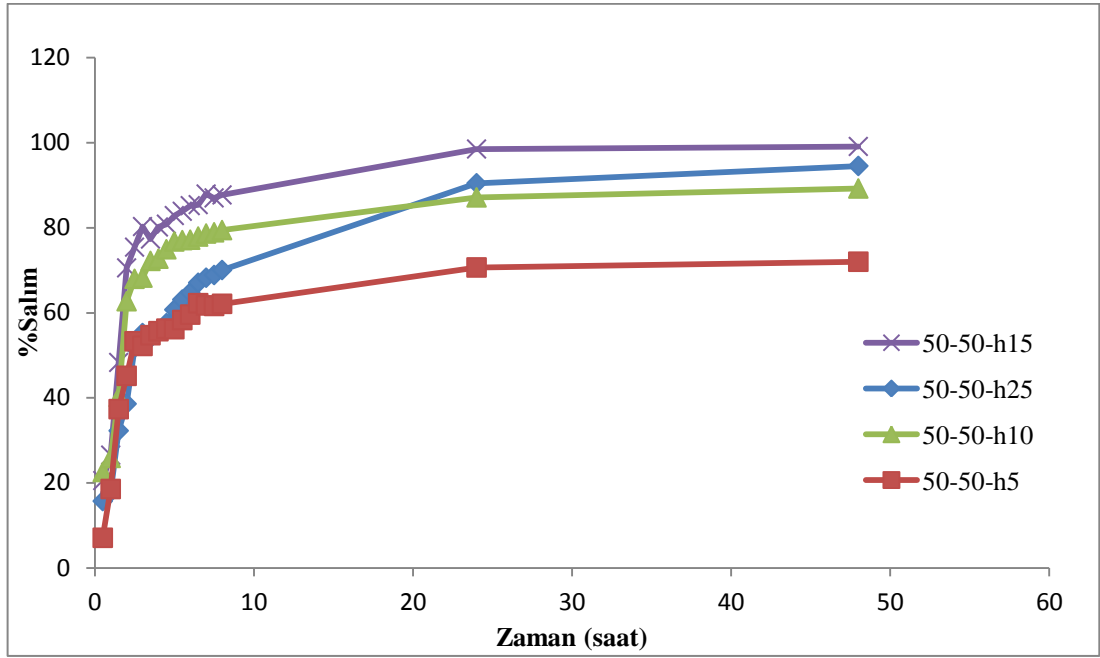
Şekil 4.31’de glutaraldehit içeren ürünlerin salım değerleri incelendiğinde hem 50:50 hem de 75:25 PVA:AA bileşimi için, artan çapraz bağlayıcı miktarı ile % salım değerlerinin arttığı gözlenmektedir. 50:50 PVA:AA bileşimine sahip ürünlerin (50-50-g0,5 ve 50-50-g1) salım hızlarının daha yavaş olduğu yorumu yapılabilir. Şekil 4.32’de 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin zamana bağlı % salım değerleri incelendiğinde tüm ürünlerin yaklaşık 8 saatte dengeye geldiği ve artan kil miktarı ile salım miktarlarının azaldığı görülmüştür. 75:25 PVA:AA bileşimindeki ürünler içinde aynı davranış söz konusudur; ancak bu ürünlerde farklı olarak % 25 kil içeriğine sahip ürünün diğerlerinden daha yüksek % salım değerine ve daha yüksek salım hızına sahip olduğu gözlenmiştir. Tüm ürünlerin yaklaşık 8 saatte sonunda denge değerlerine ulaştığı görülmüştür. Şekil 4.34 ve Şekil 4.35’de halloysit içerikli ürünlerin % salım değerleri görülmektedir. 50:50 PVA:AA bileşimindeki ürünlerde en yüksek salım değerine %15 kil içeriğindeki ürün sahipken, diğer grupta % 5 kil içerikli ürünün en yüksek salıma sahip olduğu, ancak bu değerlerin kil oranı ile çok büyük oranda değişmediği görülmüştür.



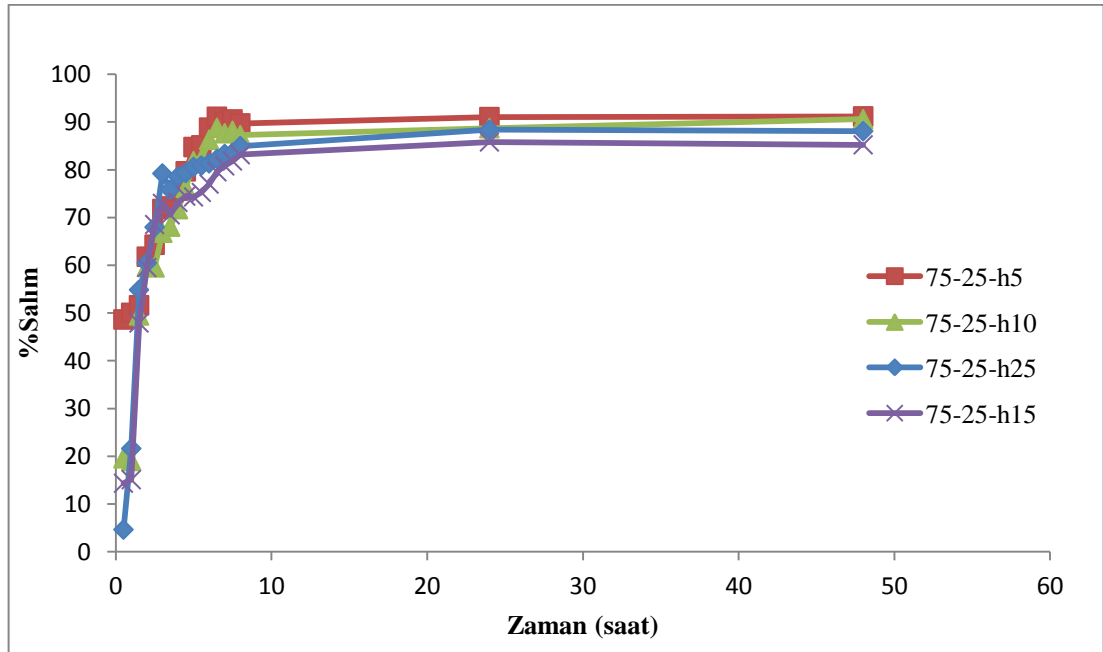
Şekil 4.32 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin zamana bağlı % salım grafiği



Şekil 4.33 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı Cloisite-Na oranında sentezlenen ürünlerin zamana bağlı % salım grafiği



Şekil 4.34 50:50 PVA:AA bileşiminde ve farklı haloysit oranında sentezlenen ürünlerin zamana bağlı % salım grafiği



Şekil 4.35 75:25 PVA:AA bileşiminde ve farklı haloysit oranında sentezlenen ürünlerin zamana % salım grafiği

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma ile sunulan yüksek lisans tezinde farklı monomer bileşimlerinde, farklı killer ve kil oranları kullanılarak poli(vinil alkol)-akrilik asit iç içe geçmiş ağ yapılı polimerler ilk defa sentezlenmiş ve karakterize edilerek ilaç salım sistemlerinde kullanımı incelenmiştir. Farklı PVA:AA bileşimine sahip ürünlerde, Na-montmorillonit (Cloisite-Na) ve halloysit killeri farklı oranlarda kullanılarak kil oranının ve değişen monomer oranının ürün özellikleri üzerindeki etkileri ortaya konmuştur. Yine kil yerine organik bir çapraz bağlayıcı olan glutaraldehit ilavesi ile de sentezler tekrarlanmış ve ürün özellikleri karşılaştırılmıştır. Bunun yanı sıra, ürünlerin ilaç salım sistemlerindeki kullanımı da incelenmiştir.

Çalışmada elde edilen ürünlerin FTIR analizleri sonucunda tüm ürünlerin FTIR spektrumlarında hem PVA polimerinden, hem de poliakrilik asitten kaynaklanan absorpsiyon tepeleri gözlenmiş ve yapıya her iki polimerin de katıldığı belirlenmiştir. Hem Cloisite-Na hem de halloysit ile sentezlenen ürünlerin spektrumlarında, gerek PVA-AA polimerlerinden gerekse de alumina silikat yapısından kaynaklanan karakteristik absorpsiyon tepeleri bir arada yer almakta ve bu durum kilin yapıya katıldığını göstermektedir. Özellikle 50:50 PVA:AA bileşimine sahip halloysit içerikli ürünlerde kil miktarının artışı ile birlikte 1044 cm^{-1} 'de Si-O gerilim pikinin şiddetinin arttığı belirgin olarak gözlenmiştir. Aynı miktarda kil ilavesi ile sentezlenen farklı PVA:AA bileşimindeki ürünler karşılaştırıldığında ise artan poliakrilik asit içeriği ile 1719 cm^{-1} 'de görülen akrilik asit ünitelerinin C=O gruplarından kaynaklanan gerilme pikinin şiddetinin arttığı gözlenmiştir.

Elde edilen nanokompozitlerin X-ışını kırınım desenleri incelendiğinde, 50:50 PVA:AA bileşiminde farklı Cloisite-Na içeriğine sahip ürünlerde, Cloisite Na'un $2\theta=8,29^\circ$ kırınım açısında gözlenen d_{001} düzlemine ait karakteristik pikinin ($d=1,06\text{nm}$) yok olduğu

görülmüştür. Dolayısıyla bu ürünlerin tamamen dağılmış tabakalı kil yapısına sahip olduğu ve tamamen dağılmış nanokompozit yapısında olduğunu söylemek mümkündür. 75:25 PVA:AA bileşimine sahip ürünlerde ise artan kil miktarına bağlı olarak bu pik, daha yüksek kırınım açılarında ve daha düşük şiddette görülmektedir. Literatür çalışmaları incelendiğinde bu davranışın, ürünlerin kuruması sırasında PVA'nın kil tabakalarını sıkması ve kil tabakaları arasındaki boşluklarda çökmelerin meydana gelmesinden kaynaklandığı görülmektedir (Chang ve diğ., 2001; Yürüdü ve diğ., 2006; Albayrak, 2011). Halloysit ile sentezlenen ürünlerin X-ışını kırınım desenleri incelendiğinde, halloysitin $2\theta=12,40^\circ$ değerindeki karakteristik pik ($d=0,71$) tüm örneklerde belirgin olarak gözlenmiş ve kilin yapı içerisinde dağılmadan da kaldığı sonucuna varılmıştır.

Bölüm 4.3'te verilen akrilik asit % jelasyon değerleri ve yapıya katılan % PVA değerleri incelendiğinde, kil miktarının artışı ile % jelasyonun arttığı görülmektedir. Bu davranış kilin çapraz bağlayıcı olarak davranması nedeni ile artan çapraz bağlanma reaksiyonları sonucunda ürünün çapraz bağ yoğunluğunun artması ile ilişkilendirilmiştir. Cloisite-Na ile sentezlenen ürünlerin hem akrilik asit % jelasyon değerlerinin hemde %PVA içeriklerinin halloysit ile sentezlenen ürünler ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca 50:50 bileşimine sahip ürünlerin 75:25 bileşimine sahip ürünlerden daha yüksek jelasyon değerlerine sahip olduğu, dolayısı ile çapraz bağlanma reaksiyonlarının bu ürünlerde daha fazla olduğu görülmüştür. Kil ya da glutaraldehit içermeyen ürünlerde % jelasyon değerleri, PVA'nın lineer yapısına bağlı olarak tüm örneklerden daha düşük olarak bulunmuştur. Glutaraldehit içeren ürünler ile kil içeren ürünlerin jelasyon değerleri karşılaştırıldığında düşük kil ilavesinin bile glutaraldehit ile sağlanan jelasyon değerlerine oldukça yakın değerler elde edilmesini sağladığı, hatta 75:25 PVA:AA bileşimindeki ürünlerde daha yüksek jelasyon değeri eldesinin sağlandığı görülmektedir. Bu durumdan yola çıkılarak gerek glutaraldehit kullanımının dezavantajları, gerekse de kil kullanımının ürün özellikleri ve maliyete katkısı göz önünde bulundurularak, çalışmaya konu olan iç içe geçmiş ağ yapılı PVA:AA polimerlerinin sentezinde kil kullanımının daha avantajlı olduğu sonucuna varılabilir.

Çalışma kapsamında seçilen bazı ürünlerin DSC analizleri yardımı ile camsı geçiş sıcaklıkları belirlenmiştir. Camsı geçiş sıcaklıklarının ürünün PVA:AA bileşimine ve içerdiği kil oranına bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir.

Sentezlenen ürünlerin destile su içindeki denge şişme değerleri incelendiğinde, literatür çalışmalarına benzer şekilde, ürünlerin içerdiği kil miktarındaki ve GA miktarındaki artış ile birlikte ürünlerdeki çapraz bağ yoğunluğu artmakta ve denge şişme değerleri daha düşük olmaktadır (Helen ve diğ., 2005; Viçosa ve diğ., 2009; Kokabi ve diğ., 2007; Rao ve diğ., 2012). % jelasyon değerleri düşük olan ve dolayısı ile çapraz bağlanmaların daha düşük olduğu halloysit içerikli ürünlerin denge şişme değerleri, Cloisite-Na içerikli ürünlerininkinden daha yüksektir. Aynı kil içeriğine sahip farklı bileşimdeki ürünler kıyaslandığında ise artan PVA miktarının denge şişme değerine olumlu katkı yaptığı görülmüştür.

Ürünlerin pH 7,4 ve pH 2,1 tampon çözeltileri içerisindeki zamana bağlı şişme davranışları incelendiğinde, pH 7,4 tamponundaki denge şişme değerlerinin pH 2,1 tamponundaki denge şişme değerlerinden oldukça yüksek olduğu görülmüştür. pH duyarlı bu şişme davranışı, akrilik asitin iyonik gruplarının yüksek pH değerlerindeki iyonizasyonunun bir sonucudur (Kurkuri ve Aminabhavi, 2004; Yue ve diğ., 2008; Lee ve diğ., 1996). Nitekim sonuçlar incelendiğinde, pH 7,4'te ürünlerin içerdiği akrilik asit miktarı arttıkça denge şişme değerlerinin de artış gösterdiği gözlenmiştir. pH 7,4'te 50-50 bileşimindeki ürünlerde artan kil miktarı ile denge şişme değerleri genel olarak azalmıştır. 75-25 içerikli ürünlerde ise artan Cloisite-Na miktarı şişmeyi düşürürken, halloysit içerikli ürünlerde yüksek kil oranlarında düşük kil oranına göre şişme değerlerinde artış görülmüştür. pH 2,1'de ise hem Cloisite-Na içeren ürünlerin hem de halloysit içeren ürünlerin şişme denge değerleri, her iki PVA:AA bileşimi için de artan kil miktarı ile birlikte azalma göstermiştir. Halloysit içeren ürünler Cloisite-Na içeren ürünlere göre hem pH 7,4'te hem de pH 2,1'de daha hızlı dengeye ulaşmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen ürünlerin salım sistemlerinde kullanımının incelenmesi amacıyla ürünlere diklofenak sodyum yüklenmiş ve pH=7.4 tampon çözeltisi içinde

37°C'deki salımları incelenmiştir. Ürünlere yüklenen ilaç miktarlarının 58,1 mg/g ile 122,6 mg/g değeri arasında değiştiği görülmektedir. Ürünün içerdiği kil ya da glutaraldehit miktarı arttıkça yüklenen ilaç miktarlarında azalma görülmüştür. Elde edilen sonuçlar ürünlerin denge şişme değerleri ile de uyumludur. Glutaraldehitli ürünlerde, GA miktarı arttıkça % salım değerleri azalmıştır. Cloisite-Na ile sentezlenen 50-50 bileşimindeki ürünlerde en yüksek % salım değerini % 5 kil ilavesi ile sentezlenen ürün gösterirken, 75-25 bileşimindeki ürünlerde % 25 kil ilavesi ile sentezlenen ürün göstermiştir. Yine halloysit ile sentezlenen ürünlerde kil miktarına ve polimer oranlarına bağlı olarak salım değerlerinin değiştiği gözlenmiştir. Bununla birlikte halloysit içerikli ürünler Cloisite-Na içerikli ürünlere oranla daha yüksek % salım değerlerine ulaşmıştır. Her iki grup ürün glutaraldehit içeren ürünler ile karşılaştırıldığında ise, kil ilavesi ile sentezlenen ürünlerde de organik çapraz bağlayıcı ile sentezlenen ürünler ile kıyaslanabilecek oranda salım gerçekleştiğini söylemek mümkündür.

Kısaca, yüksek lisans tezi olarak sunulan bu çalışmada, farklı killer ile PVA-AA iç içe geçmiş ağ yapılı polimerleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Bunun yanı sıra organik bir çapraz bağlayıcı kullanılarak da sentezler tekrarlanmış ve ürün özellikleri karşılaştırılmıştır. Kil ilavesi ile elde edilen ürünlerin gerek şişme özellikleri gerekse de % salım değerleri açısından kimyasal çapraz bağlayıcı içeren ürünler ile yakın özelliklere sahip olduğunun görülmesi, ilaç salım sistemlerinde kimyasal çapraz bağlayıcılar yerine kilin kullanılabileceğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bunun yanı sıra kil kullanımının ürünün maliyetine, mekanik özelliklerine yapacağı katkı ve sentez sonrası kimyasal kalıntıya sebep olmaması da göz önünde bulundurulursa ürünlerin sentezinde kil kullanımı avantaj sağlamaktadır. Çalışmada sentezlenen ürünlerin gelecekte termal davranışlarının incelenmesi ile yapısal karakterizasyonun detaylandırılması ve bu yönde kullanım alanlarının geliştirilmesi öngörülmektedir. Yine şişme ve salım çalışmalarındaki veriler ile ilgili kinetik çalışmaların gerçekleştirilmesi özellikle literatürde bu konudaki boşluğu dolduracaktır.

KAYNAKLAR

- AKÇAY, D., 2006, *Poli(metil metakrilat)/bentonit Nanokompozitin Kütle Polimerizasyonu Yöntemiyle Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu*, Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi.
- ALBAYRAK, İ., 2011, *Polivinil Alkol (PVA) Esaslı Nanokompozitler ve Uygulama Alanları*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- ALEXANDRE, M., DUBOIS, P., 2000, Polymer-layered Silicate Nanocomposites: Preparation, Properties and Uses of a New Class of Materials, *Materials Science and Engineering*, 28, 1-63.
- ARSLAN, A., 2006, *Akrilatların Fotopolimerizasyonu İle Hidrojellerin Üretimi ve Kontrollü İlaç Salım Sistemleri olarak Kullanımları*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- AYMAN, M., ATTA, K.F. ARNDT., 1994, New Crosslinkers to Synthesize pH and Temperature-sensitive Ionic Hydrogels, *Macromolecules*, 14, 671-674.
- AZEVEDO, W.M., SOUZA, J.M., MELO, J.V., 1999, Semi-interpenetrating Polymer Networks Based on Polyaniline and Polyvinyl Alcohol–Glutaraldehyde, *Synthetic Metals*, 100 (3), 241–248.
- BAJPAI, A.K., SHUKLA, S.K., BHANU, S., KANKANE, S., 2008, Responsive Polymers in Controlled Drug Delivery, *Progress in Polymer Science*, 33, 1088-1118.
- BASAN, S., 2001, *Polimer Kimyası*, Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları, Sivas, 28-36.
- BEBA, L., 2007, *Oral Kontrollü Salım Sistemi Olarak Hidrojellerin Karakterizasyonu, Etkin Madde Yüklü Matrislerinin Hazırlanması ve In Vitro Salım Çalışmaları*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- BISCHOFF, R. and CRAY, S.E., 1999, Polysiloxanes in Macromolecular Architecture, *Progress in Polymer Science*, 24, 185-219.

- BORDEEPPONG, S., BHONGSUWAN, D., PUNGRASSAMI, T., BHONGSUWAN, T., 2011, Characterization of Halloysite From Thung Yai District, Nakhon Si Thammarat Province, in Southern Thailand, *Songklanakarin J. Sci. Technol.*, 33 (5), 599-607.
- BRANNON-PEPPAS, L., 1997, Polymers in Controlled Drug Delivery, *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*.
- BRINDLEY, G. W. 1952, Structural mineralogy of clays [online], <http://www.clays.org/journal/archive/volume%201/1-1-33.pdf> [5 MAYIS 2012].
- CAN, V., ABDURRAHMANOGLU, S., OKAY, O., 2007, Unusual Swelling Behavior of Polymer-Clay Nanocomposite Hydrogels, *Polymer*, 48, 5016-5023.
- CHANG, J.H., PARK, D.K., IHN, K.J., 2001, Montmorillonite-Based Nanocomposites of Polybenzoxazole: Synthesis and Characterization (I), *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, 39, 471-476.
- CHANG, J.H., JANG, T.G., IHN, K.J., LEE, W.K., SUR, G.S., 2003, Poly(vinyl alcohol) Nanocomposites With Different Clays: Pristine Clays and Organoclays, *Journal of Applied Polymer Science*, 90, 3208-3214.
- COSTA, H.S., ROCHA, M.F., ANDRADE, G.I., BARBOSA-STANCIOLI, E.F., PEREIRA, M.M., OREFICE, R.L., VASCONCELOS, W.L., MANSUR, H.S., 2008, Sol-gel Derived Composite From Bioactive Glass-Polyvinyl alcohol, *J. Mater. Sci.*, 43, 494-502.
- ÇAVUŞOĞLU, F., 2010, *2-Hidroksietil Metakrilat-Kil Nanokompozitlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Salım Sistemlerinde Kullanımının İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- DALARAN, M., 2009, *Akrilik Monomer Esaslı Nanokompozit Hidrojellerin Elde Edilmesi ve Uygulamaları*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- DEMİRTAŞ, T.T., 2007, *Süpergözenekli, IPN-Yarı IPN Hidrojellerin Sentezi ve Hücre Kültürlerinde Kullanımı*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- DURAN, S., ŞOLPAN, D., GÜVEN, O., 2000, *Synthesis and Characterization of Acrylamide-Acrylic acid Hydrogels and Adsorption of Some Textile Dyes*, A Thesis of Master of Science, The Institute for Graduated Studies in Pure and Applied Sciences of Hacettepe University, Ankara.

- DURMUŞ, A., 2006, *Poliolefin Nanokompozitlerinin Hazırlanması*, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- EDWARDS, D.A., 1996, Non-fickian Diffusion in Thin Polymer Films, *J. Polym. Sci.: Part B: Pol. Phys.*, 34, 981-997.
- EKŞİ, H., 2006, *Poli(akrilamid-ko-itakonik asit) ve Poli(akrilik asit-ko-itakonik asit) Hidrojellerinin Şişme Özellikleri, Flukonazol Salım Davranışları ve Mikrobiyal Etkileşimlerinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- FINLEY, J.H., 1962, Spectrophotometric Determination of Polyvinyl Alcohol in Paper Coatings, *Analytical Chem.*, 33(13), 1925-1927.
- FLORY, P.J., 1969, *Principles of Polymer Chemistry*, 7th ed., Cornell University Press, Ithaca and London.
- GRIM, R. E., 1953, *Clay Mineralogy*, McGraw-Hill book, New York.
- GUPTA, P., VERMANI, K., GARG, S., 2002, Hydrogels: From Controlled Release to pH-responsive Drug Delivery, *Drug Discovery Today*, 7(10), 567-579.
- GÜMÜŞDERELİOĞLU, M., 2002, Biyomalzemeler, *Bilim ve Teknik Dergisi, Tübitak*, Temmuz özel sayısı, 2-22.
- GÜRSOY, A.Z., 2002, *Kontrollü Salım Sistemleri*, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul, 40-110.
- GÜVELİ, M., 2011, *Biyopolimer İçeren İç İç Geçmiş Ağ Yapılı Jellerin Sentezi ve Karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- HAMIDI, M., AZADİ, A., RAFIEI, P., 2008, Hydrogel Nanoparticles in Drug Delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 1638-1649.
- HASSAN, C.M., PEPPAS, N.A., 2000, Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Method, *Advances in Polymer Science*, 153, 37-65.
- HELEN, K.P., QIAO, G.G., SOLOMON, D.H., 2005, Effect of “Glutaraldehyde” Functionality on Network Formation in Poly(vinyl alcohol) Membranes, *Journal of Applied Science*, 96, 780-792.
- HENNINK, W.E., VAN NOSTRUM, C.F., 2002, Novel Crosslinking Methods to Design Hydrogels, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 54, 13-36.

- HOFFMAN, A.S., 2002, Hydrogels for Biomedical Applications, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 54, 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.
- İŞÇİ, S., GÜNGÖR, N., 2007, Saflaştırılmış Kil ve Onun Organokili ile Hazırlanan Kil-PVA Nanokompozitlerinin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu, *İTÜ dergisi*, Cilt:5, Sayı:1, 56-66.
- JIA, P.N., MA, Y.Y., RAHMAN R., MA, Y.L., 2011, Synthesis of Magnetic Ferriferrous Oxide/Halloysite Composite, *Integrated Ferroelectrics*, 127, 116–120.
- KAPLAN, M., 2009, *Akrilamid-itakonik asit Hidrojel Nanokompozitlerin Sentez ve Karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- KARACA, İ., 2006, *Poli(vinil alkol)/Sodyum Aljinat ve Poli(vinil alkol)/Kitosan Mikrokürelerden Salisilik Asitin Kontrollü Salımı*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- KAŞGÖZ, H., DURMUŞ, A., KAŞGÖZ, A., AYDIN, İ., 2012, Structurally Enhanced Hydrogel Nanocomposites with Improved Swelling and Mechanical Properties, *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 49, 92–99.
- KATCHALSKY, A., LIFSON, S., EISENBERG, H., 1951, Equation of Swelling for Polyelectrolyte, *J. Polym. Sci.*, 7, 571–574.
- KATCHALSKY, A., MICHAELI, I., 1955, Polyelectrolyte Gels in Salt Solutions, *J. Polym. Sci.*, 15, 69-86.
- KIATKAMJORNWONG, S., PHUNCHAREON, P., 1999, Influence of Reaction Parameters on Water Absorption of Neutralized Poly(acrylic acid-co-acrylamide) Synthesized by Inverse Suspension Polymerization, *Journal of Applied Polymer Science*, 72, 1349-1366.
- KILIÇASLAN, M., 1999, *Verapamil HCl'in Kontrollü Salım Yapan Çok Birimli Oral İlaç Şeklinin Hazırlanması*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Birimleri Enstitüsü.
- KIM, S.Y., LEE, Y.M., 1999, Drug Release Behavior of Electrical Responsive Poly(vinyl alcohol)/Poly(acrylic Acid) IPN Hydrogels under an Electric Stimulus, *Journal of Applied Polymer Science*, 74, 1752–1761.

- KOJIMA, Y., USUKI, A., KAWASUMI, M., OKADA, A., FUKUSHIMA, Y., KARAUCHI, T., KAMIGAITO, O., 1993, Mechanical Properties of Nylon-6-Clay Hybrid, *J. Mater.Res.*, 6, 1185-1189.
- KOKABI, M., SIROUSAZAR, M., HASSAN, Z.M., 2007, PVA-clay Nanocomposite Hydrogels for Wound dressing, *European Polymer Journal*, 43, 773-781.
- KORSMEYER, R.W., PEPPAS, N.A., 1983, Macromolecular and Modeling Aspects of Swelling Controlled Systems, *Controlled Release Delivery Systems*, 77-90.
- KURKURI, M.D., AMINABHAVI, T.M., 2004, Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid) Sequential Interpenetrating Network pH-sensitive Microspheres for the Delivery of Diclofenac Sodium to the Intestine, *Journal of Controlled Release*, 96, 9-20.
- LAGUTINA, M.A., DUBROVSKII, S.A., 1996, The Swelling Pressure of Weakly Ionic Acrylamide Gels, *Polymer Science: Series A*, 38(9), 1059-1064.
- LANGER, R., PEPPAS, N. S., 1981, Present and Future Applications of Biomaterials in the Controlled Drug Delivery Systems, *Biomaterials*, 2(4), 201-214.
- LAZARUS, J., COOPER, J., 1961, Absorption, Testing, and Clinical Evaluation of Oral Prolonged-Action Drugs, *J. Pharm. Sci.*, 50, 715-725.
- LEE, Y.M., KIM, S.H., CHO, C.S., 1996, Synthesis and Swelling Characteristics of pH and Thermoresponsive Interpenetrating Polymer Network Hydrogel Composed of Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid), *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 62, 901-311.
- LI, Y., TANAKA, T., 1992, Phase Transitions of Gels, *Annual Review Material Science*, 22, 243.
- LI, P., SIDDARAMIAH, KIM, H., N., HEO, S., LEE, J., 2008, Novel PAAm/Laponite Clay Nanocomposite Hydrogels With Improved Cationic Dye Adsorption Behavior, *Composites: Part B Engineering*, 39, 756-763.
- LIU, P., LI, L., ZHOU, N., ZHANG, J., WEI, S., SHEN, J., 2006, Synthesis and Properties of a Poly(acrylic acid)/Montmorillonite Superabsorbent Nanocomposite, *Journal of Applied Polymer Science*, 102, 5725-5730.
- MA, J., FAN, B., LIANG, B., XU, J., 2010, Synthesis and Characterization of Poly(N-isopropylacrylamide)/Poly(acrylic acid) Semi-IPN Nanocomposite Microgels, *Journal of Colloid and Interface Science*, 341, 88-93.

- MC GANN, M.J., HIGGINBOTHAM, C.L., GEEVER, L.M., NUGENT, M.J.D., 2009, The Synthesis of Novel pH-Sensitive Poly(vinyl alcohol) Composite Hydrogels Using a Freeze/Thaw Process for Biomedical Applications, *International Journal of Pharmaceutics*, 372, 154-161.
- ÖZGÜNDÜZ, H.İ., 2006, *Akrilik asit- Akrilamid- Poli(vinil alkol) İçeren Yarı-IPN Tipi Hidrojellerin Şişme Özellikleri ve Lipaz Salım Davranışları*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- PAN, J., YANG, G., HAN, B., YAN, H., 1997, Studies on Intercalations of Dodecyltrimethylammonium Bromide With Na- and Al- Montmorillonite, *J. Coll. Interface Sci.*, 194, 276-280.
- PATEL, H.A., SOMANI, R.S., BAJAJ, H.C., JASRA, R.V., 2007, Preparation and Characterization of Phosphonium Montmorillonite With Enhanced Thermal Stability, *Applied Clay Science*, 35, 194-200.
- PEPPAS, N.A., BURES, P., LEOBANDUNG, W., ICHIKAWA, H., 2000, Hydrogels in Pharmaceutical Formulations, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 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
- PEPPAS, N.A., WRIGHT, S., 1998, Drug Diffusion and Binding in Ionizable Interpenetrating Networks From Poly(Vinyl Alcohol) and Poly(Acrylic Acid), *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 46, 15-29.
- QUI, Y., PARK, K., 2001, Environment-sensitive Hydrogels for Drug Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 53, 321-339.
- RAO, K.M., MALLIKARJUNA, B., RAO, K.S.V.K., RAO, K.C., SUBHA, M.C.S., 2012, Preparation and Characterization of pH Sensitive Poly(vinyl alcohol)/Sodium Carboxymethyl Cellulose IPN Microspheres for In Vitro Release Studies of An Anti-cancer Drug, *Polym. Bull.*, Vol. 68, 1905-1919.
- RAVAINE, V., ANCLA, C., CATARGI, B., 2008, Chemically Controlled Closed-loop Insulin Delivery, *Journal of Controlled Release*, 132, 2-11.
- RUBINSTEIN, C.R.H., DOBRYNIN, A.V., JOANNY, J.F., 1996, Elastic Modulus and Equilibrium Swelling of Polyelectrolyte Gels, *Macromolecules*, 29, 398-426.

- SCHEXNAILDER, P., SCHMDIT, G., 2009, Nanocomposite Polymer Hydrogels, *Colloid polymer science*, 287, 1-11.
- SCHRODER, U.P., OPPERMAN, W., 1996, Properties of Polyelectrolyte Gels, *Physical Properties of Polymeric Gels*, 19-38.
- SEARLE, A. B., GRIMSHAW, R.A., 1960, *The Chemistry and Physics of Clays and Other Ceramic Materials*, Ernest Benn limited, London.
- SİYAM, T. VE ABD-ELATIF, Z.H., 1999, Gamma Radiation-Induced Preparation of Poly(dimethylaminoethyl Methacrylate-Acrylamide-Acrylic acid) as Exchanger, *J.M.S.-Pure and applied chemistry*, 36:3, 417-428.
- SOUNDARARAJAH, Q.Y., KARUNARATNE, B.S.B., 2010, Mechanical Properties of Poly(vinyl alcohol) Montmorillonite Nanocomposites, *Journal of Composite Materials*, 40, 303-311.
- SPERLING, L.H., 1985, Recent Advances in Interpenetrating Polymer Networks, *Polymer Engineering and Science*, 25 (9), 517-520.
- SPERLING, L.H., 1994, Interpenetrating Polymer Networks: An Overview, *Advances in Chemistry*, DC, 3-38.
- STRAWHECKER, K.E., MANIAS, E., 2000, Structure and Properties of Poly(vinyl alcohol)/Na⁺Montmorillonite Nanocomposites, *Chem. Mater.*, 12, 2943-2949.
- TANG, X., ALAVI, S., 2011, Recent Advances in Starch, Polyvinyl Alcohol Based Polymer Blends, Nanocomposites and Their Biodegradability, *Carbohydrate Polymers*, 85, 7-16.
- TEKİN, V.O., 2007, *Eş-anlı Polimerizasyon ile Kil Modifikasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- THOMAS, V., NAMDEO, M., MOHAN, Y.M., BAJPAI, S.K., BAJPAI, M., 2008, Review on Polymer, Hydrogel and Microgel Metal Nanocomposites: A Facile Nanotechnological Approach, *Pure and Applied Chemistry*, 45, 107-119
- TUNCEL, D., 2006, *Poli(vinil alkol-aşı-İtakonik Asit) ve Poli(vinil alkol-aşı-Akrilamid) Membranlardan Salisilik Asitin Kontrollü Salımı*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

- ÜZÜM, B.Ö., 2008, *Yeni Akrilamid Esaslı Anyonik IPN'lerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Şişme/Soğurum/Denetimli Salım Potansiyellerinin Araştırılması*, Doktora tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- VIÇOSA, A.L., GOMES, A.C.O., SOARES, B.G., PARANHOS, C.M., 2009, Effect of Sepiolite on the Physical Properties and Swelling Behavior of Rifampicin-loaded Nanocomposite Hydrogels, *EXPRESS Polymer Letters*, 3, 518-524.
- YAŞAR, G., 2010, *İnorganik Dolguların, Hidrojellerin Şişme Davranışı ve Mekanik Özellikleri Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- YU, Y., LIN, C., YEH, J., LIN, W., 2003, Preparation and Properties of Poly(vinyl alcohol)-Clay Nanocomposite Materials, *Polymer*, 44, 3553-3560.
- YUE, Y., XU, K., LIU, X., CHEN, Q., SHENG, X., WANG, P., 2008, Preparation and Characterization of Interpenetration Polymer Network Films Based on Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid) for Drug Delivery, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 108, 3836–3842.
- YÜRÜDÜ, C., İŞÇİ, S., ÜNLÜ, C., ATICI, O., ECE, Ö.I., GÜNGÖR, N., 2006, Preparation and Characterization of PVA/OMMT Composites, *Journal of Applied Polymer Science*, 102, 2315-2323.
- ZHANG, J., LIU, R., LI, A., WANG, A., 2006, Preparation, Swelling Behaviors, and Slow-Release Properties of a Poly(acrylic acid-co-acrylamide)/Sodium Humate Superabsorbent Composite, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 45, 48-53.
- ZHANG, J., YUAN, K., WANG, Y., ZHANG, S., ZHANG, J., 2007, Preparation and pH Responsive Behavior of Poly(Vinyl Alcohol)-Chitosan-Poly(Acrylic acid) Full-IPN Hydrogels, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 22, 207-217.

ÖZGEÇMİŞ

30.05.1988 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğrenimimi Bahçelievler İlköğretim Okulu'nda, ortaöğrenimimi Büyükşehir Hüseyin Yıldız Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2006 yılında İstanbul Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü'nde lisans öğrenimime başladım. Lisans dönemi stajlarımı GEMSAN Genel Endüstri Maddeleri Sanayi ve Ticaret A.Ş ve Santa Farma İlaç Sanayii A.Ş'de yaptım. 2010 yılında İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Programı Kimyasal Teknolojiler Anabilimdalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım.