



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**POLİ(METAKRİLİK ASİT) GRAFT BİYOPOLİMERLERİN
ÜRETİMİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Mehmet Ali Güler
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Kimyasal Teknolojiler Programı**

**Danışman
Prof.Dr. Saadet Kevser Pabuccuoğlu**

Temmuz, 2011

İSTANBUL



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**POLİ(METAKRİLİK ASİT) GRAFT BİYOPOLİMERLERİN
ÜRETİMİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Mehmet Ali Güler
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Kimyasal Teknolojiler Programı**

**Danışman
Prof.Dr. Saadet Kevser Pabuccuoğlu**

Temmuz, 2011

İSTANBUL

26010080093 Öğrenci numaralı M. ALİ GÜLER tarafından hazırlanan bu çalışma 28/09/2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Kimyasal Teknolojiler programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



Prof. Dr. Saadet K. Pabuccuoğlu(Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



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



Doç. Dr. Tülin B. İyim
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Doç. Dr. Gamze Güçlü
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Doç. Dr. Özlem Saçan
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 8561 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Kimyasal Teknolojiler Programı'nda hazırlanan bu yüksek lisans tez çalışmasında “Poli(Metakrilik Asit) Graft Biyopolimerlerin Üretimi ve Özelliklerinin İncelenmesi” konusu ele alınmıştır.

Çalışmalarım süresince bana büyük destek olup bilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocalarım Sayın Prof.Dr. Saadet Kevser Pabuccuoğlu'na ve Doç.Dr. Tülin Banu İyim'e çok teşekkür ederim.

Bu çalışma boyunca yardımlarını esirgemeyen hocalarım Sayın Doç.Dr. Gamze Güçlü, Yard.Doç.Dr. Işıl Acar, Dr. Serkan Emik, Araş.Gör. Mehmet Koray Gök, Araş.Gör. Aslı Gök başta olmak üzere İ.Ü. Kimya Mühendisliği Bölümü'ndeki hocalarıma,

XRD analizlerinde yardımlarından dolayı Yıldız Teknik Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Prof.Dr. Sabriye Pişkin'e ve Araş.Gör.Dr. Aysel Kantürk Figen'e,

Tezim boyunca her an yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi, eğitim hayatımda da bana büyük destek olan sevgili aileme, bana inandıkları ve güvendikleri için teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz, 2011

Mehmet Ali GÜLER

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR	3
2.1. POLİMERİZASYON	3
2.1.1. Genel Bilgi	3
2.1.2. Polimerizasyon Reaksiyonları	4
2.1.3. Polimerizasyon Yöntemleri.....	6
2.2. HİDROJELLER VE HİDROJEL NANOKOMPOZİTLER.....	7
2.2.1. Hidrojeller	7
2.2.2. Hidrojel Nanokompozitler	7
2.2.3. Hidrojel ve Hidrojel Nanokompozit Bileşenleri.....	8
2.3. NIŞASTA	14
2.3.1. Nişastanın Yapısı	14
2.3.2. Nişasta Modifikasyonları	16
2.4. METAKRİLİK ASİT	19
2.5. ALLİL GLİSİDİL ETER.....	20
2.6. BİYOUYUMLULUK, BİYOPOLİMERLER VE BİYOYAPIŞABİLİRLİK.....	21
2.6.1. Biyomalzemeler ve Biyouyumluluk.....	21
2.6.2. Biyobozunabilirlik	22
2.6.3. Biyopolimerler	22
2.7. BİYOYAPIŞABİLİR SİSTEMLER.....	23
2.7.1. Biyoyapışabilirlik – Mukozaya Yapışabilirlik.....	23
2.7.2. Polimerlerde Mukozaya Yapışabilirliği Etkileyen Faktörler.....	25
2.7.3. Mukozaya Yapışabilmeyi Etkileyen Ortama ait Faktörler.....	27

2.7.4. Mukozaya Yapışabilir Sistemlerin Avantajları	27
2.8. NİŞASTA VE VİNİL MONOMER ESASLI HİDROJEL VE NANOKOMPOZİT HİDROJELLERLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR	28
3. MALZEME VE YÖNTEM	34
3.1. KİMYASAL MADDELER.....	34
3.2. CİHAZLAR VE YÖNTEMLER.....	35
3.2.1 N-g-PMA ve B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Elde Edilmesi Yöntemi ve Reaksiyon Sistemi.....	35
3.2.2. B-AGE-g-PMA Kopolimerlerinin Elde Edilmesi Yöntemi ve Reaksiyon Sistemi.....	36
3.2.3. Ürünlerden Tablet Hazırlama Yöntemi.....	37
3.2.4. N-g-PMA Kopolimerlerine ve Bunlardan Hazırlanan Tabletlere Uygulanan Testler ve Kullanılan Cihazlar	37
4. BULGULAR	40
4.1 N-G-PMA KOPOLİMERLERİNİN ELDE EDİLMESİNE AİT DENEMELER	40
4.2 B-G-PMA/MMT KOPOLİMERLERİNİN ELDE EDİLMESİNE AİT DENEMELER	46
4.3 B-AGE VE B-AGE-PMA ÜRÜNLERİNİN ELDE EDİLMESİNE AİT DENEMELER	48
4.4 N-G-PMA KOPOLİMERLERİNE UYGULANAN TEST SONUÇLARI.....	49
4.4.1 N-g-PMA Kopolimerlerinin Graft Tayini Sonuçları	49
4.4.2 N-g-PMA Kopolimerlerinin Suda Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Test Sonuçları.....	50
4.4.3 N-g-PMA Kopolimerlerinin Laktat Tamponunda Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Test Sonuçları	51
4.4.4 <i>In Vitro</i> Biyoyapışabilirlik Testi Sonuçları.....	52
4.4.5 N-g-PMA Kopolimerlerine Uygulanan Mekanik Dayanım Testi Sonuçları.....	57
4.4.6 N-g-PMA Kopolimerlerine Uygulanan FTIR Analiz Sonuçları	57
4.5 B-G-PMA/MMT KOPOLİMERLERİNE UYGULANAN TEST SONUÇLARI.....	61
4.5.1 B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Graft Tayini Sonuçları	61
4.5.2 B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Suda Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Test Sonuçları	61
4.5.3 B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Laktat Tamponunda Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Test Sonuçları	62
4.5.4 B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin <i>In Vitro</i> Biyoyapışabilirlik Testi Sonuçları.....	64
4.5.5 B-g-PMA/MMT Kopolimerlerine Uygulanan Mekanik Dayanım Testi Sonuçları.....	67
4.5.6 B-g-PMA/MMT Kopolimerlerine Uygulanan FTIR Analiz Sonuçları	67

4.5.7 N-g-PMA/MMT Kopolimerlerine Uygulanan XRD Analiz Sonuçları.....	69
4.6 B-AGE VE B-AGE-PMA ÜRÜNLERİNE UYGULANAN TEST SONUÇLARI	69
4.6.1 B-AGE-PMA Kopolimerlerinin Graft Miktarı Tayini.....	69
4.6.2 B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin Suda Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Test Sonuçları.....	70
4.6.3 B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin Laktat Tamponunda Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Test Sonuçları.....	71
4.6.4 B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin <i>İn Vitro</i> Biyoyapışabilirlik Testi Sonuçları.....	72
4.6.5 B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerine Uygulanan Mekanik Dayanım Testi Sonuçları	74
4.6.6 B-AGE ve B-AGE-PMA Kopolimerlerine Uygulanan FTIR Analiz Sonuçları.....	75
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	78
5.1 N-G-PMA KOPOLİMERLERİNİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU.....	79
5.1.1 FTIR Analizi	81
5.2 N-G-PMA KOPOLİMERLERİNDEN HAZIRLANAN TABLETLERİN ÖZELLİKLERİ	82
5.2.1 Şişme Davranışları ve Matriks Erozyon Değerleri.....	83
5.2.2 Mekanik Özellikleri.....	84
5.2.3 Biyoyapışabilirlik Özellikleri.....	86
5.3 B-G-PMA/MMT KOPOLİMERLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU	87
5.3.1 FTIR Analizi	89
5.3.2 XRD Analizi	92
5.4 B-G-PMA/MMT KOPOLİMERLERİNDEN HAZIRLANAN TABLETLERİN ÖZELLİKLERİ	92
5.4.1 Şişme Davranışları ve Matriks Erozyon Değerleri.....	92
5.4.2 Mekanik Özellikleri.....	93
5.4.3 Biyoyapışabilirlik Özellikleri.....	95
5.5 B-AGE VE B-AGE-PMA ÜRÜNLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU	95
5.5.1 FTIR Analizi	96
5.6 B-AGE VE B-AGE-PMA ÜRÜNLERDEN HAZIRLANAN TABLETLERİN ÖZELLİKLERİ	98
5.6.1 Şişme Davranışları ve Matriks Erozyon Değerleri.....	98
5.6.2 Mekanik Özellikleri.....	99
5.6.3 Biyoyapışabilirlik Özellikleri.....	100
5.7 SONUÇLAR.....	101

KAYNAKLAR	103
ÖZGEÇMİŞ.....	111

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Montmorillonitin Tabakalı Yapısının Şematik Gösterimi	10
Şekil 2.2: Amilozun Yapısı	15
Şekil 2.3: Amilopektinin Yapısı	15
Şekil 4.1: N-g-PMA Kopolimerlerinin Graft Miktarları	50
Şekil 4.2: N-g-PMA Kopolimerlerinin Suda Şişme Değerleri	50
Şekil 4.3: N-g-PMA Kopolimerlerinin Suda Şişme Sonrası Matriks Erozyon Değerleri	51
Şekil 4.4: N-g-PMA Kopolimerlerinin Laktat Tamponunda Şişme Değerleri.....	52
Şekil 4.5: N-g-PMA Kopolimerlerinin Laktat Sonrası Matriks Erozyon Değerleri.....	52
Şekil 4.6: Deneme 2 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	53
Şekil 4.7: Deneme 4 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	54
Şekil 4.8: Deneme 12 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	54
Şekil 4.9: Deneme 13 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	55
Şekil 4.10: Deneme 14 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	55
Şekil 4.11: Deneme 15 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	56
Şekil 4.12: Deneme 16 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	56
Şekil 4.13: Nişasta tiplerine ait FTIR spektrası.....	58
Şekil 4.14: B'na ve N-g-PMA kopolimerlerine ait FTIR spektraları	59
Şekil 4.15: Metakrilik Aside ait FTIR spektrası.....	60
Şekil 4.16: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Graft Miktarları.....	61
Şekil 4.17: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Suda Şişme Değerleri.....	62
Şekil 4.18: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Suda Şişme Sonrası Matriks Erozyon Değerleri.....	62
Şekil 4.19: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Laktat Tamponunda Şişme Değerleri ..	63
Şekil 4.20: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Laktat Sonrası Matriks Erozyon Değerleri	63

Şekil 4.21: Deneme 17 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	64
Şekil 4.22: Deneme 18 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	65
Şekil 4.23: Deneme 19 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	65
Şekil 4.24: Deneme 20 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	66
Şekil 4.25: Deneme 21 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	66
Şekil 4.26: B-g-PMA/MMT kopolimerlerine ait FTIR spektrası.....	68
Şekil 4.27: B-g-PMA/MMT kopolimerlerinin XRD analizi	69
Şekil 4.28: B-AGE-PMA Kopolimerlerinin Graft Miktarları	70
Şekil 4.29: B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin Suda Şişme Değerleri	70
Şekil 4.30: B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin Suda Şişme Sonrası Matriks Erozyonları.....	71
Şekil 4.31: B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin Laktat Tamponunda Şişme Değerleri	71
Şekil 4.32: B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin Laktat Sonrası Matriks Erozyonları	72
Şekil 4.33: Deneme 22 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	73
Şekil 4.34: Deneme 23 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	73
Şekil 4.35: Deneme 24 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği	74
Şekil 4.36: B-AGE ve B-AGE-PMA ürünlerine ait FTIR spektrası	76
Şekil 4.37: AGE'e ait FTIR spektrası.....	77

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Bazı Nişasta Türlerine ait % Amiloz İçeriği ve Jeatinizasyon Sıcaklığı.....	17
Tablo 4.1: N-g-PMA Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Adezyon İş Test Sonuçları (mJ/cm ²).....	53
Tablo 4.2: N-g-PMA Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Adezyon İş Test Sonuçları (N).....	53
Tablo 4.3: Suda Şişme Testi Sonucunda N-g-PMA Kopolimerlerinden Başarılı Olanların Mekanik Özellikleri	57
Tablo 4.4: Laktat Tamponunda Şişme Testi Sonunda N-g-PMA Kopolimerlerinden Başarılı Olanların Mekanik Özellikleri.....	57
Tablo 4.5: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Adezyon İş Test Sonuçları (mJ/cm ²).....	64
Tablo 4.6: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Adezyon İş Test Sonuçları (N).....	64
Tablo 4.7: Suda Şişme Testi Sonunda Başarılı Olan B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Mekanik Özellikleri	67
Tablo 4.8: Laktat Tamponunda Şişme Testi Sonunda Başarılı Olan B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Mekanik Özellikleri.....	67
Tablo 4.9: B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinden Hazırlanan Tabletlerin Adezyon İş Test Sonuçları (mJ/cm ²).....	72
Tablo 4.10: B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinden Hazırlanan Tabletlerin Adezyon İş Test Sonuçları (N).....	72
Tablo 4.11: Suda Şişme Testi Sonunda Başarılı Olan B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Mekanik Özellikleri	74
Tablo 4.12: Laktat Tamponunda Şişme Testi Sonunda Başarılı Olan B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Mekanik Özellikleri	75

ÖZET

POLİ(METAKRİLİK ASİT) GRAFT BİYOPOLİMERLERİN ÜRETİMİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Polimerlerin bir grubu olan hidrojel ve nanokompozit hidrojel yapısındaki ürünler, bilhassa son yıllarda yapılan araştırmalardan da görüldüğü gibi ilaç salım sistemlerinde taşıyıcı maddesi olarak sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bu bileşikler başlangıç monomerlerinden sentetik olarak elde edilebildikleri gibi, biyopolimerlere (kitosan, nişasta, selüloz, kollajen v.b.) bazı modifikasyon reaksiyonlarının uygulanması ile de üretilmektedirler. Biyopolimerler içerisinde özellikle nişastanın doğada bol miktarda bulunması ve biyoyumlu ve ucuz olması nedeniyle tercih edilen polisakkarit bileşiklerindedir. Bilhassa nişastanın akrilik monomerlerle graft kopolimerizasyon ürünleri, ilaç salım sistemlerinde taşıyıcı maddesi olarak kullanımına yönelik, yeni ve istenen özelliklerin geliştirilmesi açısından büyük bir potansiyele sahiptir. Bu alanda yapılan çalışmalarda nişasta esaslı graft polimerler, akrilat türevlerinden akrilik asit, akrilamid, metakrilik asit vb. monomerler ve seryum amonyum-IV-nitrat başlatıcısı kullanılarak sentezlenmiştir. Bu malzemelerden nişasta graft poli(metakrilik asit) (N-g-PMA) kopolimerleri, asidik ortamda düşük şişme ve yüksek mukozaya yapışabilirlik özellikleri göstermelerinden dolayı oldukça dikkat çekmektedir.

Bu tezle sunulan çalışmanın temel amacı, biyoyapışabilir ilaç salım sistemlerinde hidrojel/nanokompozit hidrojel yapıdaki polimer taşıyıcı olarak kullanılacak özellikte nişasta graft poli(metakrilik asit) kopolimerleri (N-g-PMA), ilk defa, çeşitli tipte nişastalar; mısır (M), patates (P), pirinç (Pr), buğday (B) kullanılarak sentezlenmesi, karakterizasyonu ve özelliklerinin incelenmesidir.

Çalışmanın ilk kısmında metakrilik asidin monomerinin (MA) çeşitli nişastalar üzerine graft reaksiyonu, seryum amonyum nitrat (CAN) başlatıcılığında, azot atmosferi altında gerçekleştirildi. Nişastalara jelatinizasyon ön işlem uygulanmasının ve çapraz bağ reaktifi N,N'-metilen bisakrilamid (NMBA) kullanılmasının son ürünün özellikleri üzerindeki etkileri incelendi. Ürünlerin yapıları FTIR (Fourier Transform Infrared Spektroskopisi) ile aydınlatılarak graft miktarları (%GM) tayin edildi. Ürünlerden hazırlanan tabletlerin suda ve *in vitro* vajinal ortam pH 5 laktat tamponundaki şişme davranışları ile mekanik özellikleri ve *in vitro* ortamda koyun vajina dokusu kullanılarak biyoyapışabilirlik özellikleri incelendi.

Çalışmanın ikinci kısmında MA, B ve farklı miktarlardaki (monomerin ağırlıkça %1-10'u) montmorillonitin (MMT) kullanılarak nanokompozit hidrojel yapısında graft polimerler elde edildi. Ürünlerin yapıları Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) ve X Işını Kırınımı (XRD) teknikleri ile aydınlatılarak %GM'leri tayin edildi. Ürünlerden hazırlanan tabletlerin suda ve *in vitro* vajinal ortam olarak pH 5 laktat tamponundaki şişme davranışları ile mekanik özellikleri ve *in vitro* ortamda koyun vajina dokusu kullanılarak biyoyapışabilirlik özellikleri incelendi.

Çalışmanın üçüncü kısmında ise buğday nişastası allil glisidil eter (AGE) ile aktive edilerek, başlatıcı kullanılmadan ve $K_2S_2O_8$ başlatıcısı kullanılarak MA monomeri graft edildi. Ürünlerin yapıları FTIR ile aydınlatılarak graft miktarları (%GM) tayin edildi. Ürünlerden hazırlanan tabletlerin suda ve *in vitro* vajinal ortam olarak pH 5 laktat tamponundaki şişme davranışları ile mekanik özellikleri ve *in vitro* ortamda koyun vajina dokusu kullanılarak biyoyapışabilirlik özellikleri incelendi.

Tüm sonuçlar karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde; en yüksek graft miktarına (%43.6) sahip ürünün B ve CAN kullanılması durumunda elde edilebildiği, nişasta tipinin ürünlerin başlıca graft miktarı olmak üzere şişme davranışı, mekanik ve mukozaya yapışabilme özellikleri üzerinde etkili bir faktör olduğu, jelatinizasyon ön işlemi uygulamanın kullanılan tüm nişasta tiplerinde elde edilen ürünlerin özellikleri üzerinde olumlu katkısı olduğu, nanokompozit ürünler durumunda MMT miktarının %1'den %7'ye arttırılmasıyla son ürünün graft miktarının belirgin bir şekilde arttığı,

B'nın AGE bileşigi ile modifiye edilerek B'sı molekülüne olefinik fonksiyonalitye kazandırılabilirdiği ve MA monomerinin persulfat bileşigi tipinde bir başlatıcı kullanılmadan graft reaksiyonunun gerçekleştirilebileceği, tüm ürünlerin *in vitro* çalışmalar sonucunda koyun vajina dokusuna yapışabilen özellikte ve genel anlamda mukozaya yapışabilen polimerler olduğu saptandı.

SUMMARY

SYNTHESIS OF POLY(METHACRYLIC ACID) GRAFT BIOPOLYMERS AND INVESTIGATION OF THEIR PROPERTIES

As seen particularly in recent studies, the products with hydrogel/nanocomposite hydrogel structure are mostly used in drug delivery systems as carrier. These compounds are synthesized from their monomers as synthetic, but also they are manufactured by the application of the some modification reactions to the biopolymers (such as chitosan, starch and collagen etc). In these biopolymers starch is particularly preferred due to the abundant, inexpensive and biocompatible natural polysaccharide compounds. The starch based acrylic monomers graft copolymer products have especially a great potential in respect to the improved new and desired properties as carrier in drug delivery systems. In the studies carried out in this area, starch based graft copolymers were synthesized by using the acrylate derivatives such as acrylic acid, acrylamide, methacrylic acid monomers etc., and cerium ammonium nitrate as initiator. The N-g-PMA copolymers in these materials, take considerably attention because of they exhibit high mucoadhesive and low swelling properties in acidic medium.

The main aim of the study presented this thesis, first time, starch based poly(methacrylic acid) graft copolymers that can be used as the polymeric carriers with hydrogel/nanocomposite hydrogel structure in the bioadhesive drug delivery systems in to synthesize by using the various of the starch types; corn (M), potato (P), rice (Pr) and wheat (B) to characterize and investigate their properties.

The first part of this study, graft reactions of methacrylic acid (MA) onto various starches was carried out by using cerium ammonium nitrate (CAN) as an initiator under nitrogen atmosphere. The effects of gelatinization pretreating to starches and using crosslinking agent onto properties of the products were investigated. The structures of

the products were characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) grafting amounts (%GM) of copolymers were determined. Swelling behaviours of tablets prepared from these products were investigated in water and in pH 5 lactate buffer solution used as *in vitro* vaginal medium, also mechanical properties and *in vitro* bioadhesion characteristics of all tablets were investigated by using vaginal mucosa of sheep.

The second part of the study, graft copolymers with nanocomposite hydrogel structure were obtained by using MA monomer, B and different amounts (1-10 wt% of monomer amount) of montmorillonite (MMT). The structure of the products were characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and X-ray diffraction (XRD) techniques, grafting amounts (%GM) of copolymers were determined. Swelling behaviours of tablets prepared from these products were investigated in water and in pH 5 lactate buffer solution used as *in vitro* vaginal medium, also mechanical properties *in vitro* bioadhesion characteristics of all tablets were investigated by using vaginal mucosa of sheep.

The third part of the study, wheat starch was activated by allyl glycidyl ether and MA monomer was grafted by using and without using $K_2S_2O_8$ initiator. The structures of the products were characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and grafting amounts (%GM) of copolymers were determined. Swelling behaviours of tablets prepared from these products were investigated in water and in pH 5 lactate buffer solution used as *in vitro* vaginal medium, also mechanical properties and *in vitro* bioadhesion characteristics of all tablets were investigated by using vaginal mucosa of sheep.

All results were evaluated in comparison; it was concluded that the products which has the highest grafting amount (43,6%) was obtained by using B and CAN, the type of starch was an effective factor on the mainly grafting amount, swelling behaviour, mechanical and mucoadhesion characteristics of the products, gelatinization pretreating for all types of starch has a positive contribution on the properties of the products, in case nanocomposite products grafting amount of the products obviously increases by

increasing the MMT amounts from 1% up to 7%, olefinic functionality on the B can be achieved by the modification with AGE compound and the grafting reaction of the MA monomer onto B molecule can be carried out without using an initiator such as persulfate compounds, as a result of *in vitro* studies all products have bioadhesive properties and they are mucoadhesive polymers.

1. GİRİŞ

Polimerler ucuz, hafif, mekanik özellikleri çoğu zaman yeterli, şekillendirilmesi kolay, değişik amaçlarla kullanıma uygun, kimyasal açıdan inert ve korozyona uğramayan maddelerdir. Genel olarak doğal ve sentetik olarak ikiye ayrılırlar. Polietilen, polivinilklorür gibi sentetik olabildikleri gibi nişasta ve selüloz gibi doğal da olabilirler.

Polimerlerin önemli uygulamalarından biri biyomalzeme olarak kullanımlarıdır. Bu malzemeler biyoyumlu, yani temas halinde olduğu organ ve vücut tarafından kabul edilebilir olması gerekmektedir. Biyoyumlu malzemeler metaller, seramikler, kompozitler ve polimerler olarak sınıflandırılmaktadır.

Biyoyumlu polimerlerin tıbbi uygulamalar içerisindeki kullanım alanlarından biri olan biyoyapışabilen sistemler, kontrollü salım yapabilen ilaçların üretimi için farmasötik teknolojilerde dikkate değer ölçüde önemlidir. Biyoyumlu polimerin bağlantıda olduğu biyolojik doku mukus tabakası olduğunda bu olaya mukozaya yapışma denir. Mukozaya yapışabilen sistemler kontrollü ilaç salımı alanına 1980'li yılların başından itibaren girmiş ve giderek yoğunlaşmıştır.

Klasik anlamda ilaç uygulama şekilleri ağızdan yutulmak suretiyle, kas veya damar içersine enjeksiyonla yapılmaktadır. Bu uygulama şekillerinde, özellikle ağız yoluyla olanlarda bazı ilaçların yoğun karaciğer metabolizması dolayısıyla biyoyumluluğun düşük olması, yan etkilerin artması, enjeksiyon durumunda ise hastanın acı çekmesi, tahriş ve abse oluşumuna sebep olması başlıca dezavantajlarıdır.

Başlıca ağız, burun, mide, bağırsak sistemi ve vajina gibi belirli bir uygulama alanında mukozaya yapışabilir bir taşıyıcı kullanmak suretiyle ilacın absorpsiyon merkezinde mukoza ile yoğun teması neticesinde kalış süresinin uzaması, böylece günlük doz sayısının azaltılabilmesi ya da taşınması veya absorpsiyonu zor olan moleküllerin istenen etki bölgelerine ulaştırılarak emilimin artırılması bu avantajlardan bazılarıdır.

Dolayısıyla ilacın biyouyumluluğu arttırılabilir, başka bir deyişle hastaya uygunluğu iyileştirilebilir.

Bu tezle sunulan çalışmada, ilk defa, çeşitli tipteki (mısır, patates, pirinç ve buğday) nişastalar ve metakrilik asit monomeri (MA) kullanılarak koyun vajina mukozasına yapışabilir özellikte, hidrojel ve nanokompozit hidrojel yapıda nişasta graft poli(metakrilik asit) kopolimerleri (N-g-PMA) kimyasal başlatıcı kullanılarak sentezlenmiş, yapıları aydınlatılarak ve kullanım alanında önemli olan özellikleri (şişme davranışları, mekanik ve biyoyapışabilirlik vb.) incelenmiştir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. POLİMERİZASYON

2.1.1. Genel Bilgi

Polimer; adından da anlaşılacağı gibi “mer” adı verilen birimlerin kimyasal bağlarla oluşturduğu uzun zincirli, başka bir deyişle yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. “poli”, latince çok sayıda anlamına gelen bir sözcük olup, “mer” sözcüğü ile birleştirilerek bu yüksek molekül ağırlıklı yapıların adlandırılmasında kullanılır [1,2]. Monomer ise, polimerize olabilme fonksiyonuna sahip ve birbirlerine kovalent bağlarla bağlanarak büyük moleküller oluşturabilen düşük molekül ağırlıklı kimyasal maddeler için kullanılan bir terimdir [3].

Polimerler; ucuz, hafif, mekanik özellikleri çoğu zaman yeterli, şekillendirilmesi kolay, değişik amaçlarda kullanıma uygun, kimyasal açıdan inert ve korozyona uğramayan maddelerdir [3]. Genel olarak doğal ve sentetik polimerler olmak üzere ikiye ayrılırlar [4]. Nişasta ve selüloz gibi doğal veya polietilen, polivinilklorür ve polietilentereftalat gibi sentetik olabildikleri gibi kendilerini oluşturan zincirlerin yapısına göre; düz zincirli, dallanmış ve çapraz bağlı olabilirler. Polimer zincirlerinin düzenine göre amorf veya kristalin yapıdadırlar. Üretilirken kullanılan monomer sayısına göre ise homopolimer, kopolimer veya terpolimer yapısında olabilirler. Kopolimerler ise diziliş bakımından lineer diğer adıyla zincirsel, dallanmış veya üç boyutlu şebeke yapı (çapraz bağlı) şeklinde olmaktadır [3-6].

Polimerler başlıca adım (kondenzasyon) polimerizasyonu ve katılma (zincir) polimerizasyonu adı verilen farklı iki mekanizmaya göre yürüyen reaksiyonlarla sentezlenebilirler. Bu reaksiyonlara genel olarak polimerizasyon reaksiyonları denir [3-6].

2.1.2. Polimerizasyon Reaksiyonları

2.1.2.1. Adım (Kondenzasyon) Polimerizasyonu

Bu mekanizmada, monomer moleküllerinin fonksiyonalitesi başka deyişle fonksiyonel grup sayısı ya da reaksiyona girme yeteneğine sahip grup sayısı önem taşımaktadır. Dolayısıyla fonksiyonalite en az 2 veya daha çok olmalıdır. Bu ise di-, tri- veya poli-fonksiyonel olmalarını gerektirmektedir. Bu durumda polimer molekülü polimerizasyon türü polifonksiyonel yeterli fonksiyonaliteye sahip monomerlerin genellikle aralarından su, amonyak gibi küçük bir molekül çıkarmalarıyla oluşmaktadır. Bazı durumlarda, fonksiyonel grupları aktive etmek için reaksiyon karışımının pH'ını değiştirmek gerekebilir ki; bu da uygun bir asit veya bazik katalizör kullanmakla sağlanabilmektedir [3-6].

2.1.2.2. Katılma (Zincir) Polimerizasyonu

Bu mekanizmada ise; polimer molekülünün oluşumu, başlıca vinil grubu gibi ışık/radyasyon, ısı gibi fiziksel olarak veya bir kimyasal bileşiğin (radikal verici peroksitler, asidik veya bazik bileşikler) ortama katılması şeklindeki kimyasal yolla aktive edilebilir en az bir adet çifte bağa sahip monomerlerin, birbirlerine zincirleme olarak doğrudan katılması şeklindedir. Aktivasyonun ısı veya ışık ile olması durumunda bu polimerizasyon mekanizması termal veya fotopolimerizasyon şeklinde özel isimlerle de anılır. Ancak terminolojide genel olarak aktivasyon sonunda oluşan monomer moleküllerinin tipine bağlı olarak bir sınıflama yapılmaktadır. Buna göre, monomerlerin radikal halde bulunması durumunda serbest radikal polimerizasyonu, bir anyon veya kation halde bulunması durumunda ise iyonik (anyonik ya da kationik) polimerizasyon adını almaktadır [3-6]. Bu çalışmada serbest radikal katılma polimerizasyonu kullanıldığından, aşağıda bu reaksiyon mekanizmasından detaylı olarak bahsedilmiştir.

2.1.2.2.1. Serbest Radikal Katılma Polimerizasyonu

Bu polimerizasyon türünde yukarıda da belirtildiği gibi vinil grubu içeren monomer molekülleri başlangıçta ısı, ışık/radyasyon veya kimyasal yolla aktivasyonla, radikal adı verilen kararsız bileşikler haline gelir. Kimyasal yolla aktivasyonda peroksit/hidroperoksit/persülfat ve redoks tipi bileşikler kullanılır. Bu bileşiklere

başlatıcı adı verilmektedir. Takiben polimer molekülünün oluşumu bu radikal bileşikler üzerinden aşağıda belirtilen adımlar şeklindedir [3-6].

1. Başlama adımı: Monomerlerin yukarıda belirtilen yollardan birisi ile aktifleşerek radikaller haline dönüşmesi adımıdır ve aşağıda belirtildiği şekilde gerçekleşmektedir.

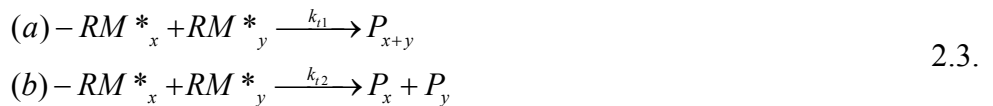


Eşitlik 2.1. de görülen I; başlatıcı, R*; başlatıcı radikali, M; monomer, RM*; monomer radikali, k_d ve k_i ; hız sabitleridir.

2. Büyüme adımı: Polimer molekülünü oluşturmak üzere radikal halindeki monomerlerin aşağıda görüldüğü gibi birbirlerine katılarak çeşitli büyüklükteki polimer zincirlerinin oluşması adımıdır.



3. Sonlanma adımı: Büyümekte olan ve henüz daha radikal halde bulunan polimer zincirlerinin birbiri ile birleşmesi veya bir molekülden diğerine H atomu göçü ile disproporsiyonlanmanın meydana gelmesi ile aktivitesini kaybetmiş “ölü polimer” molekülünün oluştuğu adımdır. Büyüme ve disproporsiyonlanma ile sonlanma adımları aşağıda verilmiştir.



Eşitlik 2.3. te a; birleşme ile sonlanmayı, b; disproporsiyonlanma ile sonlanmayı göstermektedir. P; polimerdir.

2.1.3. Polimerizasyon Yöntemleri

Polimerlerin üretilmesi için başlıca; kütle (yığın) polimerizasyonu, çözelti polimerizasyonu, süspansiyon polimerizasyonu, emülsiyon polimerizasyonu, gaz fazı polimerizasyonu ve çökelti polimerizasyonu gibi yöntemler kullanılmaktadır [3-6].

Çalışmamızda hidrojeller ve nanokompozit hidrojeller, sulu ortamda çözelti polimerizasyonu yöntemine göre elde edildiklerinden aşağıda bu yöntemle ilgili temel bilgiler sunulmuştur.

2.1.3.1. Çözelti Polimerizasyonu

Çözelti polimerizasyonunda monomer reaksiyona katılmayan (inert) bir çözücü içersinde polimerleştirilir. Monomer, başlatıcı, çapraz bağlayıcı ve varsa diğer komponentler çözücüde çözülür. Polimerizasyonda kullanılan çözücü hem monomeri hem de diğer komponentleri çözerse polimerizasyon homojen bir ortamda gerçekleşir. Çözücü polimerizasyon ortamını seyrelttiği için viskozite düşer, karıştırma kolaylaşır ve daha etkin bir ısı transferi yapılabilir [3-7].

Çözelti polimerizasyonunda çözücü seçimi çok önemlidir. Çözücünün erime ve kaynama noktası, polimerden uzaklaştırılabilir olması, ucuz ve sağlığa zararsız olması önemlidir. Çözücünün monomeri çözüp polimeri çözmemesi durumunda ortamda çözünmeyen toz ve tanecik halinde polimer kalır [3-7].

En çok kullanılan çözücü sudur. Çözelti polimerizasyonunda çözücü olarak su kullanımının en önemli avantajı çoğu monomer için iyi çoğu polimer için kötü bir çözücü olmasıdır. Poli(akrilik asit), poli(metil metakrilat) ve poliakrilamid sulu çözelti polimerizasyonu ile üretilen polimerlerden bazılarıdır [3-7].

2.2. HİDROJELLER VE HİDROJEL NANOKOMPOZİTLER

2.2.1. Hidrojeller

Hidrojeller temelde hidrofilik, çapraz bağlı ve suyla şişebilen homopolimer veya kopolimerlerdir. Primer (kovalent) veya sekonder (van der Waals bağları, hidrojen köprüleri gibi fiziksel etkileşimler gibi) bağlarla oluşturulan çapraz bağlı polimer zincirlerini içerirler [8-11].

Hidrojellerde hidrofillik, -OH, -COOH, -CONH₂, -SO₃H vb. gibi suyu seven grupların varlığından kaynaklanırken çözünmezlik ve şekil kararlılığı ise üç boyutlu ağ yapının varlığından kaynaklanmaktadır. Doğal ya da sentetik kökenli olabilen bu polimerik ağlar suda çözünmez ancak geniş miktarda suyu ve biyolojik sıvıyı çözünmeden absorplayebilirler [8-10]. Wichterle ve Lim'in 1960 yılındaki öncü çalışmalarından beri hidrojeller biyomedikal ve biyoteknolojik uygulamalar için büyük bir ilgiye sahiptirler [12].

Çok yüksek absorpsiyon ve şişebilme yetenekleri ile kendi ağırlıklarının yüzlerce katı kadar su tutabilen gevşekçe çapraz bağlanmış hidrofilik polimerler süperabsorban hidrojeller denir [13-16]. Bir süperabsorban hidrojel için arzu edilen özellikler yüksek şişme kapasitesine, yüksek şişme hızına ve iyi bir jel dayanımına sahip olmasıdır [17]. Süperabsorban hidrojeller kendi ağırlıklarının neredeyse 1000 katı kadar su tutabilme özelliğine sahiptirler. Bu olağanüstü özellikleri sayesinde süperabsorban jeller, kişisel hijyenik ürünler, çocuk bezleri, tarım ve zirai uygulamalarda su tutucu ajan ve kontrollü ilaç salımı gibi birçok uygulamada kullanılmaktadırlar [18-23].

2.2.2. Hidrojel Nanokompozitler

Kompozitler kendilerini oluşturan malzemelerin iyi özelliklerini kullanarak daha iyi malzemeler elde etmek için bir ana matriks (taşıyıcı) ve bu matriksi takviye edici (güçlendirici) bileşikten oluşan malzemelerdir [24,25]. Nanokompozitler ise bileşenlerden en az birinin nano boyutta (1 nm = 10⁻⁹ m) olduğu kompozitlerdir. Çoğu kompozitte güçlendirici bileşenin miktarı % 10 veya üstünde olduğunda kompozitin

özelliklerinde bir iyileşme görülür [26]. Ancak nanokompozitlerde güçlendiricinin çok düşük miktarları bile (% 0,5-1 gibi) çok iyi sonuçlar vermektedir [27,28].

Ana matriksin polimer olduğu durumlarda bu malzemelere polimer nanokompozitler denildiği gibi hidrojel olması durumunda da bu malzemelere hidrojel nanokompozitler denilmektedir. Hidrojellerin dezavantajlı bulunduğu mekanik dayanım gerektiren uygulamalarda nanokompozit hidrojellerin kullanımı bu problemi ortadan kaldırılabilmektedir [27-29].

Nanokompozit hidrojeller hazırlanırken destekleyici bileşik olarak doğal ve sentetik killer, nano boyutlu karbon siyahı, karbon nanotüpler gibi karbon malzemeler, nano boyutlu metaller, metal tuzları ve oksitleri, amorf silika ve mika gibi bileşikler kullanılabilir. Bu malzemeler arasında en çok kullanılanlar doğal mineraller olan killerdir [30].

Nanopartiküller, hidrojellere mekanik dayanım kazandırmalarının yanında polimer zincirleri ile ikincil kuvvetlerle etkileşerek fiziksel çapraz bağlayıcı gibi davranır ve böylece boyut ve şekil kararlılığı da kazandırır [31].

Bu tezle sunulan çalışmada nanokompozit hidrojellerin hazırlanmasında nanopartikül olarak bir kil tipi olan montmorillonit (MMT) kullanılmıştır. Bu nedenle Bölüm 2.2.3.3'te ayrıntılı olarak killer hakkında bilgilere yer verilmiştir.

2.2.3. Hidrojel ve Hidrojel Nanokompozit Bileşenleri

2.2.3.1. Monomer

Monomerler, polimerleri oluşturan temel birimlerdir. Hidrojellerde son ürünün özelliklerini etkilemesi sebebiyle monomer seçimi önemlidir. Genellikle hidrojeller vinil gruplu monomerler kullanılarak sentezlenir. Kopolimer hidrojellerde monomerlerden en az biri hidrofilik özelliğe sahip olmalıdır. Hidrojellerin tamamı vinil monomerlerden (örneğin akrilik asit, metakrilik asit, akril amid ve bunların türevleri) oluşturulabileceği gibi nişasta ve kitosan gibi doğal polimerlere graft edilmek suretiyle vinil monomer eklenerek hidrojel oluşturmak da mümkündür [32,33].

2.2.3.2. Çapraz Bağlayıcı

Son ürünün özellikleri açısından çapraz bağlayıcının hidrofillik özelliği ve fonksiyonlitesi önemlidir. Çapraz bağlayıcı hidrojin yapısını, esnekliğini ve su tutma kapasitesini etkiler. Çapraz bağlı yapının oluşumu için çağraz bağlama bileşiği ortama doğrusal polimer oluşumundan sonra katılabileceği gibi polimerizasyon esnasında da katılabilir. Polimerizasyon esnasında en çok N,N'-metilen bisakrilamid, etilen glikol diakrilat, 1,4-butandiol dimetakrilat gibi iki fonksiyonlu ya da trimetilol propan triakrilat gibi üç fonksiyonlu bileşikler kullanılmaktadır [34,35].

Genelde nişasta ve kitosan gibi doğal polimerlere vinil monomeri graft polimerizasyonu ile hidrojel üretimi sıkça karşılaşılan bir yöntemdir. Bu yöntemde çapraz bağlama bileşiği polimerizasyon ilerlerken ortama verilir. Böylece çapraz bağlanma polimerizasyon esnasında gerçekleştirilir [36].

Çalışmamızın bir bölümünde nişasta üzerine metakrilik asit graft reaksiyonunda çapraz bağlayıcı ajan olarak iki fonksiyonel gruplu N,N'-metilen bisakrilamid kullanılmıştır.

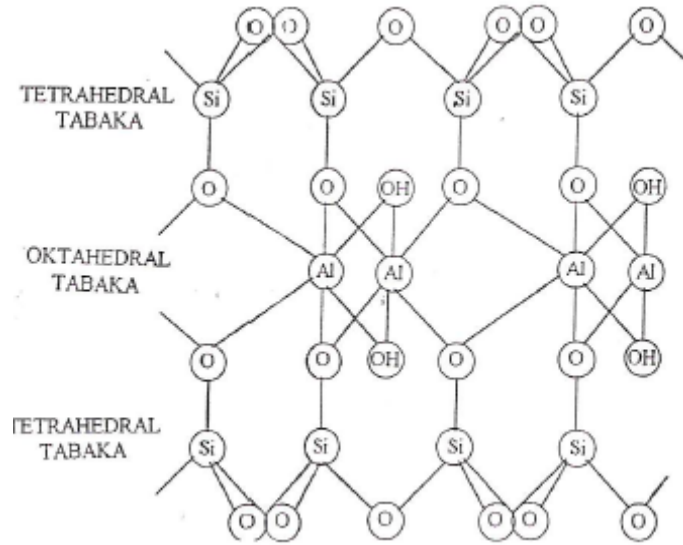
2.2.3.3. Killer

Polimer nanokompozitlerin hazırlanmasında çok yaygın olarak kullanılan killer doğal olarak oluşan hidroksi alumina silikat minerallerdir. Genel formülleri $xAl_2O_3 \cdot ySiO_2 \cdot zH_2O$ şeklindedir. Yapılarında Na, K, Ca, Mg ve Fe gibi katyonlar bulduran tabakalı bileşiklerdir. Bu yüzey yükleri killer için iyon değiştirebilmenin de bir ölçüsüdür. Katyon değiştirme kapasitesi (CEC) kilin kaynağına ve tipine göre değişen bir değerdir ve her bir kilin 100g'ı için ifade edilen miliekivalen (mek) ölçüsünde spesifik bir iyon değiştirme kapasitesi bulunmaktadır. Bu değer tabakadan tabakaya değiştiğinden ortalama bir değer olarak düşünölmelidir [37-40].

Nano boyuttaki kilin kullanılmasıyla hazırlanan polimer nanokompozitlerde hazırlamada esas olan kil tabakalarının polimer matriks içersinde maksimum dağılımını sağlamaktır. Kilin polimer matriks içersinde dağıtılma işlemleri seçilen dağıtma yöntemine bağlı olarak başlıca aralanmış tabakalı yapı (intercalation/intercalated) ve

dağıtılmış yapı (exfoliation/exfoliated) şeklindedir. Nanokompozit hazırlamada eriyikte harmanlama yöntemi kullanılırsa dağıtılmış-aralanmış tabakalı karma yapılar ve floküle olmuş (yumaklaşmış) yapılar da meydana gelebilir. Dolayısıyla buna bağlı olarak elde edilen nanokompozitin morfolojisi de (mikro yapısı) kullanılan dağıtma yöntemine göre olmaktadır ve aynı isimle adlandırılırlar [41].

Killer içerisinde ucuz olmaları, suda kolay dağılabilmeleri, tabakalı olmaları ve bu tabakaların nano boyutlarda kolay dağılabilmesi sebebiyle simektit grubu killer en çok tercih edilenlerdendir. Bu killerin en önemli özelliği 2:1 yani iki tetrahedral yapı içerisinde bir oktahedral yapı şeklinde olmalarıdır. Tetrahedral ve oktahedral tabakalar arasında kuvvetli bir iyonik bağ olmasına karşın kil minerallerinin üst üste gelmesiyle oluşan birim tabakalar birbirlerine zayıf bağlarla bağlanmıştır. Bu gruptaki killer içerisinde en çok montmorillonit (MMT) ve hektorit kullanılır. Montmorillonitin yapısal formülü genel olarak $Si_4[Al_{1.67}Mg_{0.33}]O_{10}(OH)_2.nH_2O.X_{0.33}$ (X = Na, K, Ca olabilir) şeklindedir [37-40].



Şekil 2.1: Montmorillonitin Tabakalı Yapısının Şematik Gösterimi [40]

Tabaka kalınlığı 1-2 nm boyutunda olan montmorillonit yapısı itibariyle katyon değiştirme özelliğine sahiptir. Montmorillonitin Na formunun (Na-MMT) katyon değiştirme kapasitesi (CEC) değeri 100 mek/100 g'dır. MMT tabakalarının kolay ayrışabilmesi, yakınlarındaki tabakalarla etkileşim içinde olan ve fiziksel çapraz

bağlayıcı gibi davranan iki ve daha yüksek değerlikli katyonların Na ve K gibi tek değerlikli iyonlarla yer değiştirilmesiyle sağlanabilir [37-40].

2.2.3.4. Başlatıcılar

Hidrojel sentezi bir katılma polimerizasyonu reaksiyonu ve genellikle bu polimerizasyon tipinin serbest radikal katılma tipine göre gerçekleştiği için serbest radikal katılma polimerizasyonunda kullanılan bütün başlatıcılar kullanılabilir [42].

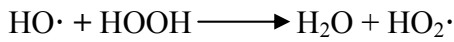
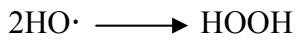
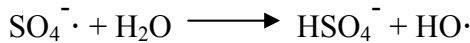
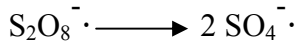
Vinil monomerlerinin graft reaksiyonları (bu çalışmada nişasta üzerine) için başlıca 4 tip başlatıcıdan bahsedilebilir. Bunlar; persülfat, Fe^{2+} - H_2O_2 , mangan ve Ce^{4+} başlatıcılarıdır [43]. Bu başlatıcılar aşağıda Bölüm 2.2.3.4.1'de ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

2.2.3.4.1. Başlatıcı Sistemleri

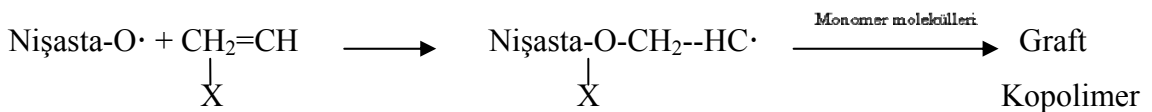
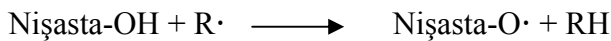
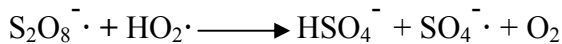
1. Persülfat Başlatıcılar: Graft kopolimerizasyonunda, genellikle amonyum persülfat ve potasyum persülfat başlatıcı olarak kullanılmaktadır.

Persülfatın sulu çözeltisi ısıtıldığında diğer serbest radikal türleriyle birlikte yüksek verimde sülfat radikalleri oluşur.

Graft kopolimerizasyon mekanizması;



2.4.



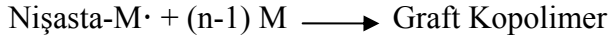
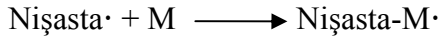
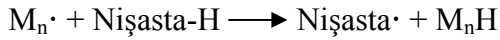
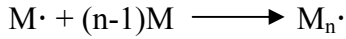
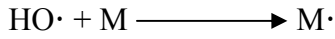
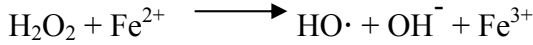
şeklinde yazılabilir [43].

Nişasta–OH: Nişasta,

R•: Serbest radikal türleri (HO• , HO₂ vb.)

Çalışmamızın bir bölümünde buğday nişastasına allil glisidil eter vasıtasıyla allil uç grupları kazandırılmış ve bu uç gruplara metakrilik asit graft reaksiyonu persülfat başlatıcı tipiyle gerçekleştirilmiştir.

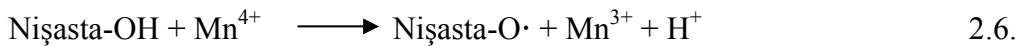
2. Fe²⁺-Hidrojen Peroksit Başlatıcılar: Fe²⁺-H₂O₂ sistemleri, graft kopolimerizasyonlarında kullanılan diğer radikal yapıcı sistemler gibi polimer ana zinciri üzerinde aktif merkezler oluştururlar. Genel reaksiyon denklemi aşağıdaki gibi gösterilebilir [43].



M: Monomer

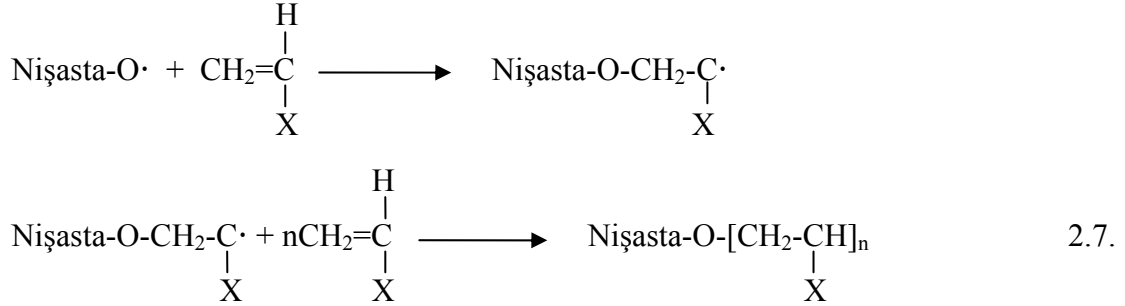
3. Manganez Başlatıcılar: Mn⁴⁺ (MnO₂, KMnO₄ asit sistemi) ve Mn³⁺ (manganik pirofosfat) vinil monomerlerinin nişasta üzerine graft kopolimerizasyonlarında kullanılmaktadır [43].

Mn³⁺ ve Mn⁴⁺ün direkt olarak hidrojen atomunun ayrılması ile nişasta molekülleri üzerinde nişasta makroradikalleri oluşur [43].



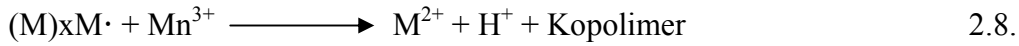
Nişasta makroradikali vinil monomeri varlığında, monomerde serbest radikal oluşturacak şekilde ve monomerle nişasta arasında kovalent bağ oluşturarak monomerin

çifte bağına eklenir. Monomer moleküllerinin başlangıçtaki zincire katılmasıyla nişasta üzerinde oluşan graft kopolimerizasyonu,



şeklindedir. Büyüyen graft zincirlerinin sonlanması disproporsiyonlanma, veya başlatıcıya zincir transferi şeklinde gerçekleşir [43].

Sonlanma:



4. Ce(IV) Başlatıcılar: Mine ve Kazierman [44], nitrat ve sülfat gibi bazı seryum [Ce(IV)] tuzlarının, alkol, tiol, glikol, aldehit ve amin gibi organik indirgenler varlığında çok etkili redoks sistemleri oluşturduklarını bulmuşlardır. İndirgeme reaksiyonu [Ce(III)] iyonları ve vinil polimerizasyonunu başlatabilen geçici serbest radikal türlerini oluşturur.

Seryum iyonu ile oksidasyonun en önemli özelliği, elektron transferinin indirgenen ajan üzerinde gerçekleşerek serbest radikaller oluşturmasıdır. Böylelikle, eğer indirgeme ajanı nişasta, selüloz veya polivinil alkol gibi polimerik bir madde ise ve oksidasyon vinil monomerinin varlığında oluşuyorsa, polimer ana zinciri üzerinde graft kopolimerler oluşturan serbest radikaller meydana gelir. Bu graft metodu, ana zincir üzerinde yeterli sayıda serbest radikal oluşturduğu için elde edilen graft kopolimer verimi oldukça yüksektir. Diğer bir avantaj ise reaksiyonun oda sıcaklığında kolaylıkla yapılabilmesidir [45].

Çalışmamızda, nişasta üzerine MA graft kopolimerizasyonu seryum amonyum nitrat (CAN) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bir grup deneme de allil glisidil eter ile birlikte persulfat başlatıcı bileşimi kullanılarak graft reaksiyonu yapılmıştır. Bu nedenle aşağıda nişasta, metakrilik asit, allil glisidil eter ile ilgili genel bilgilere ve graft reaksiyonuna ilişkin mekanizma hakkında bilgilere yer verilmiştir.

2.3. NİŞASTA

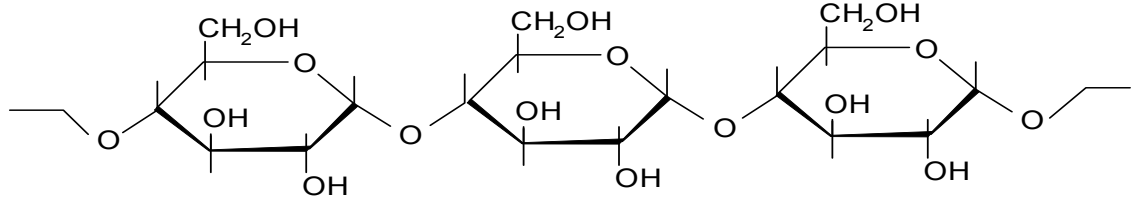
Nişasta en önemli bitki maddesidir [46]. Dünyadaki bitkilerin çoğunda selülozdan sonra en fazla bulunan maddesi olan nişasta beyaz bir toz olup bitkilerin köklerinde, yumrularında ve tohumlarında mikroskobik granüller şeklinde meydana gelir [47-49].

Doğal polimerlerden biri olan nişasta insanların besin amaçlı kullanımlarının yanısıra özellikle bolluğu ve düşük fiyatı nedeniyle ucuz endüstriyel malzeme olarak, tekstilde haşıl maddesi olarak, kağıt yüzeyine muamelede ve birçok endüstride doğal kurutucu olarak da kullanılmaktadır [4,43,48]. Mısır, patates, buğday ve pirinç en önemli ticari nişasta kaynaklarıdır [49].

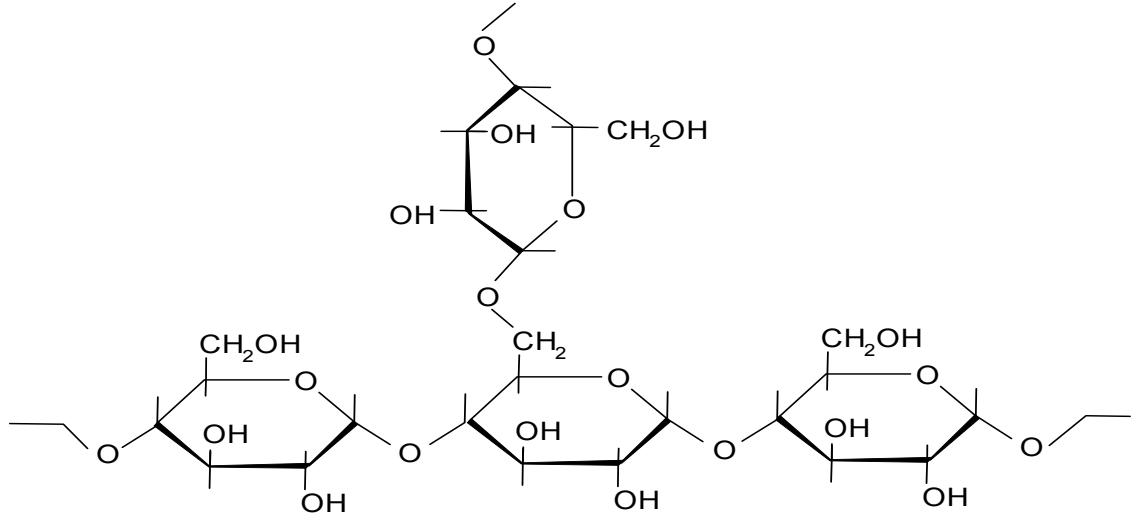
2.3.1. Nişastanın Yapısı

Kapalı formülü $(C_6H_{10}O_5)_n$ şeklinde gösterilebilen nişasta kimyasal yapısı başlıca zincirsel yapıdaki amiloz ve dallanmış yapıdaki amilopektin ünitelerinden meydana gelir. Her ikisi de D-glikozun polimeridir ve nişasta granüllerinde düzenli bir şekilde dağılmışlardır [4,48,50,51].

Amiloz nişastada % 20-30 oranında bulunur. Bu yapı, sıcak su üzerinde disperse olarak çözünür. Molekül ağırlığı 10.000-50.000 arasındadır. Amilopektin, nişastada % 70 -80 oranında bulunur. Molekül ağırlığı 50.000-100.000 arasında bulunur. Sıcak suda ısıtılırsa önce şişer ve sonra üzeri zamkla kaplanır. Bu özellik, dallanmış molekül yapısından ileri gelmektedir [47-49].



Şekil 2.2: Amilozun Yapısı



Şekil 2.3: Amilopektinin Yapısı

Amiloz nişastanın suda çözünen bileşeni, amilopektin ise suda çözünmeyen bileşenidir [46,52]. Bu yapılar birbirinden iyotla ayrılabilir. Amiloz yani zincirsel yapı iyotla mavi rengi verirken, dallanmış bileşen olan amilopektin ise kırmızı-menekşe rengini verir [46,48]. Amiloz ve amilopektin farklı yapılardan oluştukları için farklı fiziksel özellikler gösterirler. Ancak her iki ünite de α -D-glikoz moleküllerinin maltozdaki gibi, yani birisinin yarı asetal OH'ı ile ötekinin 4. C atomundaki OH grubu arasından H_2O ayrılmasıyla bağlanması söz konusudur. Amiloz molekülleri zincirsel yapıda, amilopektin ise dallanmış yapıda olup her biri 20-25 glikoz birimi içeren birkaç yüz kısa zincirden oluşur. Zincirlerin her birinin bir ucu 1. C atomu ile bir başka zincirin 6. C atomuna bağlanmıştır [4,48-50,53].

Nişasta bileşenlerinden amilopektin, içerdiği yüksek primer hidroksil grubu sebebiyle yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahiptir [54]. Nişastanın bir diğer bileşeni amilozun modifikasyonu ile nişastanın gözenekliliği ve yüzey özellikleri iyileştirilebilir [51].

2.3.2. Nişasta Modifikasyonları

Nişasta, en çok kullanılan yenilenebilir doğal kaynaklardan biridir. Kağıt, tekstil ve yiyecek endüstrilerinde geniş uygulama alanına sahiptir. Doğada kendiliğinden bozunabilir olması nedeniyle kirliliği azaltmak için plastiklerde katkı maddesi olarak ya da petrol endüstrisinde kullanılmaktadır. Nişasta plastiklerde uyumlu bir madde olarak kullanılsa da proses ve mekanik özellikleri kimyasal ya da fiziksel modifikasyon olarak gerekli olduğu kadar iyi değildir [55].

Nişasta süspansiyonları ve jellerinin özellikleri nişastayı değişik fiziksel ve kimyasal işlemlerden geçirmek suretiyle büyük ölçüde değiştirilebilir. Böyle özellikleri değiştirilmiş nişastalara modifiye nişastalar denir [46,55].

Nişasta endüstriyel kullanımlar için birçok şekilde modifiye edilebilmektedir. Modifiye nişasta türevleri; yeni fonksiyonel grup oluşumu, glikozidik bağların bölünmesi, çapraz bağlanma reaksiyonları veya serbest hidroksil gruplarının yer değiştirmesi ile elde edilmektedir [51].

Çalışmamızda nişastanın jelatinizasyonu ve grafit reaksiyonları kullanıldığı için bölüm 2.3.2.1 ve bölüm 2.3.2.2’de bu modifikasyon yöntemlerine yer verilmiştir.

2.3.2.1. Jelatinizasyon

Nişasta tanecikleri soğukta suyu belirli bir miktarda absorbladığından düşük miktarda şişme kapasitesine sahiptir. Isı veya uygun bir kimyasal bileşiğin etkisi ile nişastanın sulu süspansiyona karşı ilgisi, hidrojen bağlarının ayrılmasıyla zayıflamaktadır [50-52]. Başka bir deyişle su ve sıcaklığın etkisiyle, nişastadaki polimerler birbirleriyle hidrojen bağları kurmak yerine suya bağlanırlar. Su, nişastanın içine nüfuz ettikçe genel polimer yapısının düzeni bozulmaya başlar, granüllü bölgeler küçülür ve amorflaşır. Suyla etkileşen amiloz, nişasta tanesinden dışarı sızar [48]. Nişasta taneciklerinin bu ileri derecedeki hidrasyonu ve dolayısıyla geri dönüşümsüz şişmesi işlemine jelatinizasyon adı verilmektedir. Jelatinizasyon her nişasta için farklı sıcaklıklarda olur, nişastanın

karakteristik özelliğidir [46,48,50-52]. Tablo 2.1’de bazı nişasta türlerine ait jelatinizasyon sıcaklıkları görülmektedir [50].

Tablo 2.1: Bazı Nişasta Türlerine ait % Amiloz İçeriği ve Jelatinizasyon Sıcaklığı

Nişasta Tipi	Jelatinizasyon Sıcaklığı (°C)	% Amiloz İçeriği
Mısır Nişastası (MN)	62-72	22-28
Yüksek Amilopektinli Mısır Nişastası	63-72	0.8
Yüksek Amilozlu Mısır Nişastası	66-92	55-85
Pirinç Nişastası (PİN)	68-78	0-28
Beyaz Patates Nişastası (PN)	59-68	22
Buğday Nişastası (BN)	58-64	17-27

Bütün nişasta modifikasyonları arasında en basit olanı ön jelatinizasyondur. Bu tip modifiye edilmiş nişastalar, yenilebilir ürünlerin hazırlanmasına oldukça elverişli olup, ürün hazırlanmasında kullanılan diğer bileşenlerle homojen bir süspansiyon oluşturmasına yardımcı olmaktadır. Bunun yanında duvar kağıdı yapıştırıcıları olarak da kullanılmaktadır [51].

2.3.2.2. Graft Reaksiyonları

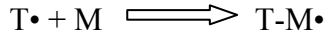
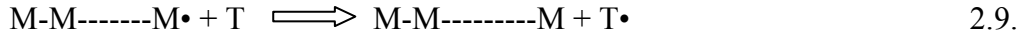
Nişastaya uygulanan bir diğer modifikasyon çeşidi ise graft reaksiyonudur. Graft reaksiyonları polimerlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini modifiye etmek için kullanılan önemli bir tekniktir [56].

Graft kopolimerler, bir ana iskelet üzerinde tekrar eden polimer zincirleri içerirler. Nişasta graft kopolimerlerin hazırlanmasında da ana iskeleti nişasta oluşturmaktadır [4]. Nişasta üzerine monomer olarak ise daha çok vinil monomerleri (genellikle akrilik esaslı monomerler) graft edilmektedir [57-61]. Graft kopolimerizasyonunda molekülün sonu dışında bir noktada aktif merkez oluşur ve diğer monomer bu noktadan bağlanır. Birçok graft kopolimer radikal polimerizasyonu yöntemiyle elde edilmektedir [43].

Nişasta esaslı graft kopolimerlerin elde edilmesi için başlıca üç yöntemden söz edilebilir [4].

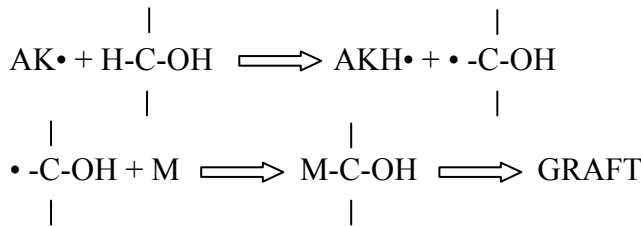
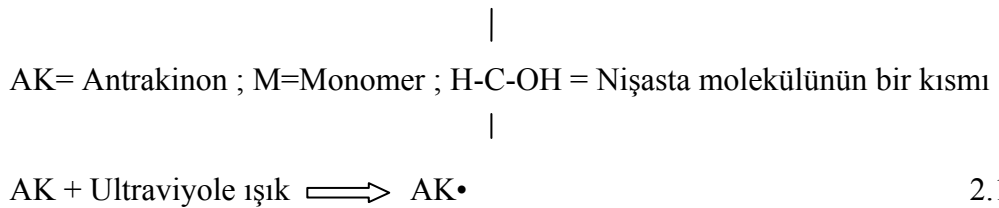
- 1. Zincir Transferi;** Bu yöntem nişasta graft kopolimerlerin eldesinde en basit yöntemdir. Ancak nişasta gibi polisakkaritlerin, zincir transfer vasıtası olarak etkinliği düşük olduğu için graft etkinliği de düşük olmaktadır.

T= Transfer Vasıtası ; M= Monomer ; M-M-----M•= Büyüyen polimer radikali



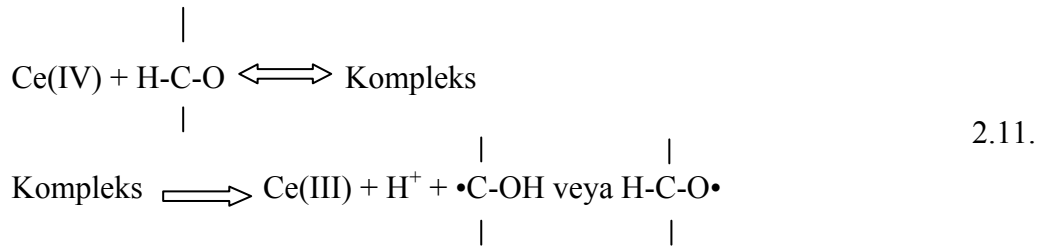
Zincir transferinde transfer vasıtasının nişasta gibi bir polimer olması durumunda aktif merkez eğer nişasta molekülünün üzerinde bir noktada ise graft kopolimer, nişasta molekülünün sonunda ise blok kopolimer oluşumu gerçekleşir.

- 2. Fiziksel Aktivasyon;** Polimerizasyon başlaması için gerekli olan serbest radikaller fizikokimyasal yöntemlerle oluşturulabilir.



Antrakinin ultraviyole ışıkla birlikte nişastaya uygun monomerlerin graft kopolimerizasyonunu başlatabilmektedir.

3. Kimyasal Aktivasyon ; Nişastanın serbest radikaller oluşturarak graft kopolimerizasyonuna girebilmesi için pek çok başlatıcı sistem kullanılabilir. Bunlar genellikle peroksitler, hidroperoksitler ve persülfatlar gibi radikal verici başlatıcılar olup örneğin redoks çifti amonyum/potasyum persülfatlar olabildiği gibi seryum amonyum IV nitrat, Ce (IV), gibi bileşiklerde olabilmektedir [4,60]. Bu tarz başlatıcılar Bölüm 2.2.3.4'te ayrıntılı olarak anlatılmıştır.



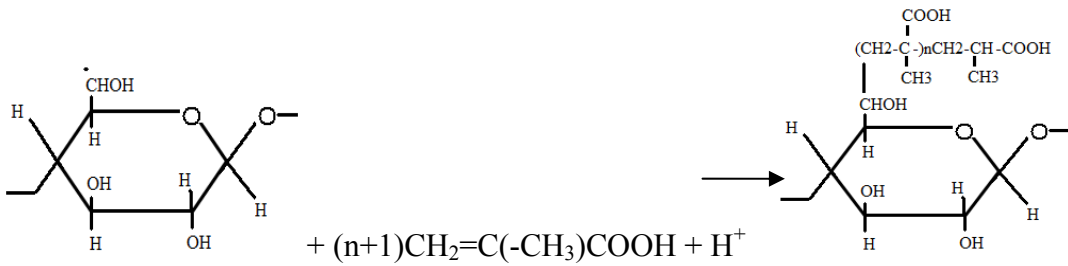
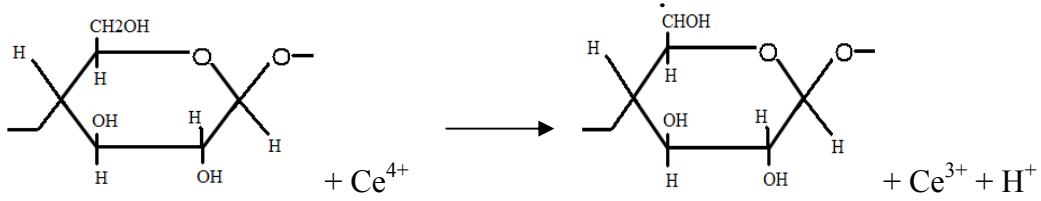
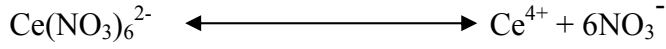
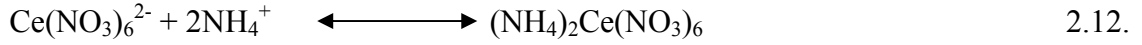
Çalışmamızda nişasta graft poli(metakrilik asit) (N-g-PMA) eldesi için kimyasal aktivasyon yönteminde, Ce(IV) başlatıcılığında, metakrilik asit graft kopolimerizasyonu gerçekleştirilmiştir. İlgili reaksiyon mekanizması Bölüm 2.4'te gösterilmiştir.

2.4. METAKRİLİK ASİT

Kapalı formülü $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$ şeklinde gösterilebilen metakrilik asit 86.09 g/mol molekül ağırlığına sahip olan, kaynama noktası 760 mm Hg basınçta 163°C , erime noktası 16°C ve parlama noktası 77°C olan, karboksilik asit içeren renksiz ve hoş olmayan kokuya sahip bir organik bileşiktir [62-64].

Akrilatların temel üyelerinden olup sıcak su, alkol ve çoğu organik çözücüde çözünebilir. Metakrilik asit göz, deri ve bağışıklık sistemi üzerinde korozif etkiye sahiptir [63].

Metakrilik asitin CAN başlatıcısı kullanılarak nişasta ile gerçekleşen graft reaksiyon mekanizması aşağıda gösterilmiştir [4,43].

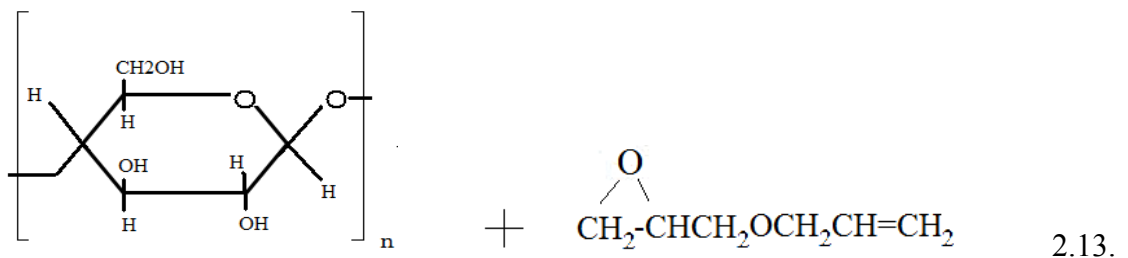


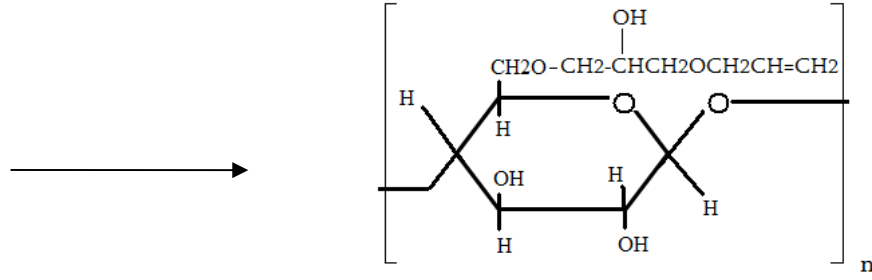
2.5. ALLİL GLİSİDİL ETER

Kaba formülü $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ şeklinde gösterilebilen allil glisidil eter 114.14 g/mol molekül ağırlığında ve oda sıcaklığında 0.962 g/ml yoğunluğunda bir organik bileşiktir [64].

Çalışmamızın bir bölümünde buğday nişastasına allil glisidil eter vasıtasıyla çifte bağ kazandırılmıştır.

Allil glisidil eterin (AGE) nişasta ile gerçekleşen reaksiyon mekanizması aşağıda gösterilmiştir [59].





2.6. BİYUYUMLULUK, BİYOPOLİMERLER VE BİYOYAPIŞABİLİRLİK

2.6.1. Biyomalzemeler ve Biyoyumluluk

İnsan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek veya desteklemek amacıyla kullanılan malzemelere “biyomalzemeler” denilmektedir [65,66]. Biyomalzemeler vücudun herhangi bir bölümünde güvenli ve fiziksel olarak uygun şekilde işlev görebilen malzemelerdir. Biyomalzeme olarak kullanılan malzemeler polimerler, metaller, seramikler ve kompozit malzemelerdir. Bu materyallerin biyoyumlu, yani temas halinde olduğu organ ve vücut tarafından kabul edilebilir, uygun mekanik özelliklere sahip, göreceli olarak ekonomik, yüksek miktarlarda üretimde kolay fabrikasyon ve işlenebilirlik özelliklerine sahip olması gerekmektedir [66].

Metalik biyomalzemeler eklem implantlarında, diş kökü implantlarında, stentlerde, dikiş tellerinde, kemik plakaları ve vidalarında kullanılır. Seramik biyomalzemeler hayli biyoyumlu olmalarına rağmen yüksek kırılma dayanıklılıkları, elastik olmamaları ve gerilime dayanıksız olmaları nedeniyle mekanik özellikler açısından bazı dezavantajlara sahiptirler. Yine de seramik malzemeler dental ve ortopedik implantlarda yaygın olarak kullanılırlar [66].

Polimerler ise genel olarak elastik özellikleri, kolay fabrikasyonları ve çok farklı özelliklere göre modifiye edilebilmeleri nedeni ile biyomalzemeler için uygun malzemelerdir. Örneğin poliakrilatlar katı kontak lenslerde, kemik dolgu maddesi olarak, takma dişlerde, protez damaklarda ve yüz protezlerinde sıklıkla kullanılırlarken,

silikonlar sentetik ve doğal kauçuklar da implant üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır [66].

2.6.2. Biyobozunabilirlik

Son yıllarda özellikle önem kazanan bir biyomalzeme çeşidi ise biyobozunabilir polimerlerdir. Biyobozunma terimi genel olarak doğal ortamlarda enzimler yardımı ile veya enzimler olmaksızın hidrolitik mekanizma ve/veya enzimatik mekanizma ile parçalanabilen malzemeler için kullanılır. Biyobozunabilir polimerler kullanım süresi sonunda insan vücudu tarafından tamamen emildikleri ve yerleştirildikleri bölgede hiçbir kalıntı bırakmadıkları için vücut dışı malzemelere gösterilen kalıcı uzun vadeli etkileşimlere neden olmazlar. Bu malzemelerin en önemli ticarileşmiş biyomedikal kullanım alanları yara kapatıcı biyomalzemeler ve kontrollü ilaç salım araçları olmuştur [66].

2.6.3. Biyopolimerler

Biyomalzemelerin büyük bir sınıfı olan polimerik biyomalzemelerin ya da diğer adıyla biyopolimerlerin medikal ve farmasötik alanlarda kontak lensler, membranlar, implant, protez, yapay kalp çepherleri gibi yapay dokular, ilaç salım sistemleri, diş ve doku mühendisliği gibi birçok uygulamaları mevcuttur [67,68]. Canlı içerisinde görev alabilen biyomalzemelerden biri olan biyoyumlu polimerler sentetik ve doğal polimerler şeklinde sınıflandırılabilirler.

2.6.3.1. Sentetik Polimerler

Sentetik polimerler üretimleri endüstride gerçekleşen polietilen, polyester gibi genellikle karbon ve hidrojenden oluşan organik polimerler olabildikleri gibi silisyum, azot ya da fosfor atomlarından oluşan inorganik polimerler de olabilmektedirler. Sentetik polimerlerin tıbbi uygulamalarda kullanımları oldukça yaygındır.

Örneğin polidimetilsiloksan (PDMS) karbon ana zinciri yerine silisyum-oksijen ana zincirine sahiptir. PDMS bazı damar protezlerinde ve yüksek oksijen geçirgenliği sebebiyle membran oksijenatörlerinde (solunum cihazları) kullanılır [65].

Hidrojellerin ilk biyomedikal uygulaması olan 2-hidroksimetil metakrilat (poli(HEMA)), kauçuğumsu yapıda, doğal dokuya benzeyen, biyolojik uyumu iyi olan bir polimerdir [65,68,69].

Yine sentetik polimerlerden biri olan poliüretanlar (PU) kauçuğumsu, geçirgen ve biyolojik olarak parçalanabilir yapıdadırlar. Kanla uyşabildiklerinden özellikle kalp-damar uygulamalarında kullanılırlar [65].

2.6.3.2. Doğal Polimerler

Doğal polimerler doğadaki canlı varlıkların yapılarında oluşan polimerlerdir. Bozdukları veya parçalandıklarında çevreye zararı olmayan doğal polimerler “biyopolimerler” olarak adlandırılırlar. İnsan vücudunda bulunan DNA ve RNA başta olmak üzere polinükleotidler, polipeptidler, polisakkaritler (nişasta, selüloz ve kitin gibi) doğal biyoyumlu polimerlerdendir [1-3,5,65,67,70].

Çalışmamızda doğal polimerlerden nişasta kullanıldığından Bölüm 2.3’te nişastayla ilgili bilgilere yer verilmiştir.

2.7. BİYOYAPIŞABİLİR SİSTEMLER

2.7.1. Biyoyapışabilirlik – Mukozaya Yapışabilirlik

Yapışma yani adezyon, basınca duyarlı bir yapışkanla yüzey arasındaki temas sonucu oluşan bağ olarak ifade edilebilir. Biyoyapışma ise kontrollü salım yapabilen ilaç taşıyıcı sistemler açısından malzemenin canlı içersinde spesifik bir biyolojik bölgeye bağlanmasını belirtir [71].

Biyolojik sistemlerde dört çeşit biyoyapışmadan bahsedilebilir:

1. Normal bir hücrenin diğer bir normal hücreye adezyonu

2. Bir hücrenin yabancı bir cisme adezyonu
3. Normal bir hücrenin patolojik bir hücreye adezyonu
4. Bir adezifin biyolojik bir yüzeye adezyonu

Bu biyolojik yüzey epitel doku olabildiği gibi bir dokunun yüzeyindeki mukus katmanı da olabilir. Biyolojik yüzey mukoza tabakası olduğunda bu adezif bağlantıya “mukozaya yapışma”, bu malzemelere de “mukozaya yapışabilir malzemeler” denir [71].

Çeşitli tipteki doğal ve sentetik polimerlere mukozaya yapışabilir özellik kazandırılabilir veya varsa bu özellikleri iyileştirilebilir. Yüksek yoğunlukta karboksil ve hidroksil gruplar içeren materyallerin bu tür uygulamalar için umut verici oldukları söylenebilir. Bu materyaller çoğunlukla akrilik ve metakrilik asit (MA) monomerlerinden hazırlanırlar [68].

Mukoadezif polimerler mukozadaki glikoproteinlerle iyonik etkileşime girerek hidrojen bağlarını meydana getirirler. Bu etkileşimlerin yanısıra hidrojen bağları ve Van der Waal's kuvvetleri gibi kovalent olmayan bağlar esasına dayanan etkileşimlerden ileri geldiği kabul edilmektedir. Bu etkileşimler sonucunda musin ile polimer arasındaki yüzeyde elektrostatik, hidrofobik veya hidrojen bağlarının oluşumu sağlanarak mukus tabakalarına polimer zincirlerinin difüzyonu gerçekleşmektedir [72,73].

Polimer ile mukus arasındaki adezif bağların oluşumu için üç etkin bölgeden bahsedilebilir [69]:

1. Biyoadezif materyalin yüzeyi
2. Mukoza yüzeyi
3. Mukoza ile biyoadezif materyal arasındaki ara yüzey

Mukoadezif bağ oluşumunda gerçekleşen olayları üç basamakta sıralayabiliriz [69,73-75]:

1. Polimerin mukoza ile teması, nemlenmesi ve şişmesi

2. Adezif polimer zincirlerinin mukoza tabakası içine difüzyonu ve polimer zincirleri ile musin (mukozal membran salgısı) moleküllerinin girişimi
3. Girişim yapan zincirler arasında kimyasal ya da fiziksel bağların oluşması

İlk basamakta polimer, uygulanacağı yer ile yakın teması sağlamak/geliştirmek için biyolojik materyal veya mukozal membranın yüzeyine tamamen yayılıp örttüğünde ıslanma ve şişme meydana gelir. Bu da biyoyapışabilir formülasyonun ağız boşluğu ya da vajina gibi uygulanacağı yerlere yerleştirilmesi şeklinde sağlanabilmektedir [69,73-75].

İkinci basamakta biyoyapışabilir polimer zincirleri ile mukozal membranın yüzeyindeki glikoproteinler olarak bilinen yüksek molekül ağırlıklı polimerler zincirleri aralarında yarı geçirgen yapışkan bağları oluşturmak üzere birbirleri içersinde karışarak dolaşık hale gelirler. Bu bağların kuvveti bu iki polimer grubu arasındaki etkileşim derecesine bağlıdır. Kuvvetli yapışabilen bağları oluşturabilmek için polimer gruplarından birinin diğeri içersinde çözünebilir olması ve her iki polimer tipinin kimyasal yapısının da birbirine benzer olması gerekmektedir [69,73-75].

Üçüncü basamakta ise birbiriyle dolaşık ve karışmış halde bulunan polimer zincirleri arasında zayıf kimyasal bağların oluşumu söz konusudur. Zincirler arasında oluşan bağlar kovalent bağların yanı sıra Van der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağları gibi sekonder bağlardır [69,73-75].

2.7.2. Polimerlerde Mukozaya Yapışabilirliği Etkileyen Faktörler

Polimerlerin mukozaya yapışabilmesi için iki sistem arasında kimyasal bağlar ve/veya fiziksel bağlar olması gerekmektedir. Mukozaya yapışabilen polimerler genel olarak suda çözünebilen, zincirsel ve gelişigüzel yapıda olanlar ve çapraz bağlama reaktifi ile bağlanmış, suda çözünmeyip şişebilen şebekeler olarak iki gruba ayrılırlar. Bu polimerlerin mukozaya yapışabilmeleri için gereken temel özellikler ana hatlarıyla aşağıda ele alınmıştır [72].

2.7.2.1. Zincir Parçalarının Hareketliliği, Esneklik ve Şebekenin Genişleme Özelliği

Biyoyapışabilen polimerlerin esnekliği yapışabilme açısından önemli bir özelliktir. Bunun sebebi esneklik özelliğinin polimer ve mukozal hücrelerin arasındaki girişimliliğin büyüklüğünü kontrol etmesidir [69].

2.7.2.2. Hidrofilik Fonksiyonel Grup, Hidrojen Bağı Oluşturma ve Hidrasyon

En kuvvetli yapışabilen bağların oluşumu birbirleriyle girişimli haldeki polimer zincirleri arasındaki etkileşimden dolayı hidrojen bağlarının oluşmasıyla meydana gelmektedir. Biyoyapışabilen polimerler mukus tabakası fazla miktarda su içerdiğinden dolayı mukozal membranlarla kuvvetli bağlar oluşturabilmek için hidrofilik yapıda olmalıdırlar. Bu ise polimer molekülünde başlıca H bağı oluşturabilen -COOH, -OH, -NH₂ ve -SO₃H gibi grupların bulunmasıyla sağlanabilmektedir [69,74-76].

2.7.2.3. Molekül Ağırlığı, Zincir Uzunluğu ve Çapraz Bağ Yoğunluğu

En uygun bağlanmayı sağlamak için biyoyapışabilen polimerlerin yüksek molekül ağırlıklı olmaları gerekmektedir. Polimerlerin molekül ağırlığı 100 Da'dan büyük olduğunda biyoyapışabilme özellikleri artmaktadır. Suda şişebilen polimerlerde molekül ağırlığının yanında çapraz bağ yoğunluğu da önem taşımaktadır. Çapraz bağ yoğunluğu arttıkça mukoadezyon düşmektedir. Bunun başlıca nedeni çapraz bağ yoğunluğunun fazla olmasının difüzyon katsayısını düşürmesidir. Bu sebeple zincir parçalarının hareketliliği düşmekte, dolayısıyla interpenetrasyon büyüklüğü de belirgin bir şekilde azalmaktadır [3,69,74,75].

2.7.2.4. Yüzey Gerilimleri

Biyoyapışabilen polimerlerin mukozal tabaka epiteli yüzeyine yayılabilip yüzeyi kaplayabilmesi için bir yüzey geriliminin oluşmasına ihtiyaç vardır [77].

2.7.2.5. Yüzey Yükleri ve İyonizasyon

Polimer molekülündeki yük, yükün büyüklüğü ve işareti biyoyapışabilme için önemlidir. Polianyonikler, katyonik ve nötrallere göre biyoadezyon kuvveti ve hücresele toksidite bakımından tercih edilirler. Polianyoniklerden ise -COOH gruplu olanlar -SO₃H gruplulara göre yükün ölçüsü bakımından tercih edilirler [77].

2.7.3. Mukozaya Yapışabilmeyi Etkileyen Ortama Ait Faktörler

Biyoyapışabilmeyi/mukozaya yapışabilmeyi etkileyen ortama ait faktörler başlıca uygulama ortamından ve uygulama şeklinden ileri gelen faktörlerdir [77].

2.7.3.1. Ortam pH'ı

Ortam pH'ı biyoyapışabilen polimerlerin şişmesini ve yapışma gücünü etkilemektedir. Örneğin polikarbofiller durumunda düşük pH değerlerinde daha yüksek bağ yapabilme özelliğine sahip oldukları görülmüştür. Bu da polimer yapısındaki -COOH gruplarının biyoadezyondaki rolünün önemini göstermektedir [77].

2.7.3.2. Ortamın İyonik Kuvveti

İyonik kuvvet de biyoyapışabilen polimerlerin şişmesine etki eden önemli özelliklerden biridir. Bazı iyonların ortamda bulunması bazı polimerlerin şişmesini pozitif veya negatif yönde etkileyebilir [77].

2.7.3.3. Temas Süresi ve Basınç

Polimer-musin, musin-musin sistemlerinde temas süresi ve basınç da önemlidir. Temas süresi ile yapışma kuvveti arasında optimum değere kadar doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Çünkü mukoadezyon süreye bağlı olarak değişen bir işlemdir ve bu sürenin bir fonksiyonu olarak yüzeyler arası penetrasyon ve buna bağlı olarak da mukoadezyon tamamlanabilmektedir. Mukozal yüzey ve polimer arasında temasın sağlanması için belirli bir süre belirli bir basınç uygulanması önemlidir [69].

2.7.4. Mukozaya Yapışabilir Sistemlerin Avantajları

Bilindiği gibi ilaç uygulama şekilleri, klasik anlamda ağızdan yutulmak suretiyle, kas veya damar içersine enjeksiyonla yapılmaktadır. Bu uygulama şekillerinde, özellikle ağız yoluyla olanlarda, bazı ilaçların yoğun karaciğer metabolizması dolayısıyla biyoyoumluluğunun düşük olması, yan etkilerin artması, enjeksiyon durumunda ise

hastanın acı çekmesi, tahrişe ve abse oluşumuna neden olması başlıca dezavantajlarıdır [72,73,78-80].

Mukozaya yapışabilir sistemler ilacın uygulamasındaki pek çok avantajıyla karşımıza çıkmaktadır. Başlıca ağız, burun, mide, bağırsak sistemi ve vajina gibi belirli bir uygulama alanında mukozaya yapışabilir bir taşıyıcı kullanmak suretiyle, ilacın absorpsiyon merkezinde mukoza ile yoğun teması neticesinde kalış süresinin uzaması, böylece günlük doz sayısının azaltılabilmesi ya da taşınması veya absorpsiyonu zor olan moleküllerin istenen etki bölgelerine ulaştırılarak emilimin artırılması bu avantajlardan bazılarıdır. Dolayısıyla ilacın biyouyumluluğu arttırılabildiği gibi, ilaç dozunun salım frekansı (miktar ve sıklık) değiştirilebilmekte, başka bir deyişle hastaya uygunluğu iyileştirilebilmektedir [81].

İlaç taşıyıcı sistemlerde biyoyapışabilir polimerler sayesinde ağız, dil altı, vajina rektum, burun ve gastrointestinal kanal gibi pek çok uygulama için ilacın absorpsiyon bölgesinde kalış süresinin uzatılması söz konusudur [82].

Vücutta sayısız anatomik bölgeyi kaplayan mukus tabakası ağız, dil altı, vajina, rektum, göz, sindirim yolu ve burun yolları vasıtasıyla mukozaya yapışabilen ilaç taşıyıcı sistemler için önemli fırsatlar sağlamaktadır [83].

2.8. NIŞASTA VE VİNİL MONOMER ESASLI HİDROJEL VE NANOKOMPOZİT HİDROJELLERLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Al arkadaşları nişasta graft akrilik asit/Na-montmorillonit süperabsorban nanokompozit hidrojeli sentezlemiş ve özelliklerini incelemişlerdir. %1-10 arasında değişen oranlarda Na-MMT içeren jellere XRD analizi yapılarak eksfoliyasyonun oluştuğu gösterilmiştir. Denge şişme testlerinde %3'ten büyük kil miktarlarında denge şişme değerlerinin düştüğü gözlenmiştir [83].

Geresh ve arkadaşları çalışmalarında nişasta üzerine, poli(akrilik asit)i radyasyonla graft ederek nötralize etmişlerdir. Elde ettikleri kopolimerlerin erozyon değerleri, şişme

denge değerleri, biyoyapışabilme değerleri, graft bileşimi, katyon tipi, nişasta tipi etkilerini incelemişlerdir [57].

Ameye ve arkadaşları γ -radyasyon ve kimyasal modifikasyon yolu (alil glisidil eter başlatıcısı) ile N-g-PAA kopolimerlerini ve nişasta-PAA harmanlarını elde etmişlerdir [58].

Ameye nişasta graft kopolimerlerini farklı başlatıcılar kullanarak kimyasal modifikasyon yoluyla sentezlemiştir [59].

Clausen ve Schnürch çalışmalarında kontrollü ilaç salımı için ilaç katkısı olarak nişasta polimetakrilik asit bileşimini hazırlamış, çözünme ve ayrışma davranışlarını araştırmışlardır [84].

Hebeish ve arkadaşları çalışmalarında metakrilik asidin nişasta üzerine graft polimerizasyonunu potasyum persulfat/sodyum tiyosulfat redoks başlatıcı sistemi kullanarak gerçekleştirmişlerdir [85].

Chinnaswamy ve Hanna nişasta ve vinil polimerleri ile nişasta bazlı termoplastik reçine üretiminin mantığını vurgulayan graft reaksiyonlarının ekstrüzyon yöntemi ile araştırmasını sağlamışlardır [86].

Fanta ve arkadaşları yaptıkları çalışmada metil metakrilatın (MMA) karbohidrat uç gruplarıyla poli(akrilonitril) üzerine seryum başlatıcılı polimerizasyonunu incelemişlerdir [87].

Vazquez ve arkadaşları alkil metakrilat (alkil=metil, etil ya da butil) karışımlarının metakrilonitrille graft polimerizasyonlarını seryum başlatıcısı kullanarak incelemişlerdir [88].

Vazquez ve arkadaşları metakrilik asidin patates nişastasına $H_2O_2-(NH_4)_2Fe(SO_4)_2$ redoks sistemi kullanarak graft polimerizasyonunu çalışmıştır. Yüzde graft etkinliği, monomer konsantrasyonunun ve reaksiyon süresinin artışıyla desteklenmiştir [89].

Feng ve Wu tarafından nişasta üzerine akrilamid graft polimerizasyonu sırasında en yüksek graft derecesinin başlatıcı olarak seryum tuzu kullanıldığında elde edildiği gözlenmiştir ve graft veriminin seryum amonyum nitrat $\text{KMnO}_4 \text{H}_2\text{O}_2 \text{Fe}^{2+}$ şeklinde azaldığı bulunmuştur [90].

Brzozowski ve Noniewicz $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, KMnO_4 , $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} + \text{KMnO}_4$ içeren başlatıcı sistemi kullanımıyla nişasta-graft-poliakrilamid verimini karşılaştırmışlardır [91].

Trimnell ve arkadaşları $\text{Fe}^{2+} \text{H}_2\text{O}_2$ ve seryum başlatıcı sistemlerinin granül nişasta üzerine metil akrilat graft polimerizasyonu için uygunluğunu kıyaslamışlardır. Seryum amonyum nitrat kullanımında düşük homopolimer yüzdesiyle graft kopolimer dönüşümü verirken $\text{Fe}^{2+} \text{H}_2\text{O}_2$ durumunda önemli miktarda asetonla ekstrakte edilebilir metil akrilat homopolimeri üretilmiştir [92].

Gao ve arkadaşları Mn(VII)-TU (mangan-tiyöüre) redoks sisteminin nişastaya akrilonitril graft reaksiyonunda Fe(III)-TU, V(V)-TU, Cr(VI)-TU gibi diğer başlatıcı sistemlerinden daha iyi olduğunu iddia etmişlerdir. Ayrıca asitlerin graft reaksiyonunda önemli rol oynadıklarını vurgulayarak etkilerini $\text{HClO}_4 \text{H}_2\text{SO}_4 \text{HCl}$ şeklinde ifade etmişlerdir [93].

Duanmu ve arkadaşları çalışmalarında yerel patates nişastasını allil glisidil eterle farklı reaksiyon koşullarında modifiye etmişlerdir [94].

Kartal ve arkadaşları bor takviyeli çürümeye ve bozunmaya dayanımlı ahşap kimyasal modifikasyonunu allil glisidil eter ile metil metakrilatın eş anlı kopolimerizasyonu ile gerçekleştirmişlerdir [95].

Schnürch ve arkadaşları çalışmalarında tiollenmiş nişasta-polimetakrilik asit kompozisyonlarını sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir [96].

Zhang ve arkadaşları çalışmalarında biyomedikal uygulamalar için oldukça önemli olan nişasta bazlı biyobozunabilir hidrojel ilaç taşıyıcı sistemlerine çeşitli yaklaşımları araştırmışlardır. [8].

Saboktakin ve arkadaşları çalışmalarında karboksimetil nişasta ile polimetakrilik asiti graft ederek oluşan hidrojinin şişme davranışını incelemişlerdir [97].

Athawale ve Rathi çalışmalarında nişasta üzerine metakrilik asitin graft polimerizasyonunu seryum başlatıcısı kullanarak gerçekleştirmiş ve graft polimerizasyonunun reaksiyon değişkenlerine bağlılığını incelemişlerdir [43].

Huang, ve arkadaşları çalışmalarında Na-bentonit modifiyeli nişasta graft akrilik asitle lineer polikasyonlardan oluşan yarı iç içe geçmiş ağ yapılar hazırlayarak, şişme davranışı, basınç dayanımı, kimyasal kompozisyonu ve yapısal özelliklerini incelemişlerdir [98].

Beliakova ve arkadaşları çalışmalarında metakrilik asidin nişasta, polivinil alkol ve nişasta-polivinil alkol karışımına graft polimerizasyonunu gerçekleştirmişlerdir [99].

Wang ve Xu çalışmalarında hidroksipropil metilselüloz üzerine potasyum persülfat başlatıcısı kullanarak etil asetat graft kopolimerizasyonu gerçekleştirmiştir [100].

Ganji ve Farahani çalışmalarında hidrojjelerin şişme davranışlarını, biyomedikal uygulamalarını ve ilaç taşıyıcı sistemlerdeki kullanımlarını anlatmışlardır [101].

Khalil ve Abdel-Halim çalışmalarında poli(metil akrilat) ve mısır nişastasını kullanarak seryum iyon başlatıcısıyla graft kopolimerleri sentezlemiş ve bu ürünler üzerinde sodyum hidroksit konsantrasyonu etkisi, reaksiyon sıcaklığı ve süresinin etkilerini incelemişlerdir [102].

Athawale ve Lele çalışmalarında granüler mısır nişastasını üzerine seryum amonyum nitrat başlatıcısı kullanarak akrilamid ve akrilik asit gibi vinil gruplu monomerleri graft etmiş ve ısı özelliklerini incelemişlerdir [103].

Sugahara ve Ohta çalışmalarında nişasta üzerine seryum amonyum nitrat başlatıcısıyla akrilonitril, akrilamid ve akrilik asit monomerlerini graft etmiş ve monomer aktivitesini incelemişlerdir [104].

Saboktakin ve arkadaşları çalışmalarında persülfat başlatıcı kullanarak karboksimetil nişasta ve poli(metakrilik asit) kullanarak graft kopolimerizasyonu gerçekleştirmiş ve elde ettikleri ürünleri pH'a duyarlı ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanmış, çeşitli biyolojik sıvılarda şişme çalışmaları ve ilaç salım profillerini incelemişlerdir [105].

Aravindakshan ve Kumar çalışmalarında ise; tapyoka bitkisinden elde edilen nişastaya demir amonyum sülfat hidrojen peroksit başlatıcısı kullanarak metakrilik asidin sodyum tuzunun ve metil metakrilatın sodyum tuzunun graft kopolimerizasyonunu gerçekleştirmişler ve bazı özelliklerini incelemişlerdir [106].

Keleş ve Güçlü çalışmalarında seryum amonyum nitrat başlatıcısını kullanarak nişasta üzerine akrilik asidin graft reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Elde ettikleri ürünlerin kurşun ve bakır gibi metal iyonlarını adsorpsiyonunu araştırmışlardır [107].

Çalışmanın Özgün Yönü:

Bu tezle sunulan çalışmanın kapsamı ve özgün yönü; yaklaşık son 15 yılı kapsayan kaynak araştırması sonucunda kaynaklarda rastlanmayan aşağıda belirtilen çalışmaları içermesidir:

- ✓ Biyoyapışabilir ilaç salım sistemlerinde hidrojel/nanokompozit hidrojel yapıdaki polimer taşıyıcı olarak kullanılabilecek özellikte çeşitli tipte nişastalar (mısır, pirinç, buğday, patates) ve CAN başlatıcısı kullanılarak, polimetakrilik asit graft kopolimerlerinin sentezi ve karakterizasyonu,
- ✓ Bir grup deneme de; seçilen nişasta tiplerinden buğday nişastası kullanılarak montmorillonit katkılı polimetakrilik asit graft nanokompozit hidrojin sentezi,
- ✓ Bir grup deneme de ise graft reaksiyonunda farkı bir ön modifikasyonun ve farklı bir başlatıcının etkisini incelemek için allil glisidil eter ile birlikte potasyum persülfat kullanılması,
- ✓ Nişasta tipinin, nişastaya uygulanan ön işlemin, graft reaksiyonunda çapraz bağlayıcı bileşik kullanılmasının, farklı başlatıcı sisteminin kullanılmasının ürünlerin özellikleri üzerindeki etkilerinin araştırılması,
- ✓ Elde edilen ürünlerin destile suda ve pH 5 laktat tamponunda şişme davranışlarının ve matriks erozyonu özelliklerinin incelenmesi,
- ✓ Elde edilen ürünlerden hazırlanan tabletlerin mekanik özelliklerinin ve koyun vajina mukozası kullanılarak *in vitro* koşullarda mukozaya yapışabilme özelliklerinin incelenmesidir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. KİMYASAL MADDELER

Nişasta-graft-metakrilik asit kopolimerleri, nişasta-graft-metakrilik asit/bentonit (montmorillonit) nanokompozit hidrojelleri ve nişasta-graft-allil glisidil eter-graft-metakrilik asit kopolimerlerinin elde edilmesinde kullanılan nişasta tipleri sentez saflıktaki mısır (M), patates (P), pirinç (Pr) ve buğday (B) nişastaları olup hepsi Sigma-Aldrich ürünleridir. Monomer olarak kullanılan metakrilik asit (MA) Sigma-Aldrich ürünü (sentez saflıkta) olup reaksiyonlarda kullanılmadan önce vakum altında taze destillenerek kullanılmıştır.

Nişastaya çifte bağ kazandırmak amacıyla kullanılan allil glisidil eter monomeri (AGE) Sigma-Aldrich ürünüdür. Nanokompozit ürünlerin eldesinde nanokil olarak kullanılan montmorillonit (MMT) Sigma-Aldrich ürünüdür. Başlatıcı olarak kullanılan seryum amonyum-IV-nitrat (CAN) Fluka ürünü, nitrat asidi (HNO_3) % 65 saflıkta Carlo Erba ürünüdür. Çapraz bağlama reaktifi olarak kullanılan N,N'-metilen bisakrilamid (NMBA) Sigma-Aldrich ürünüdür.

Çöktürme işlemi için kullanılan metanol (sentez saflıkta) Fluka ürünü, yıkama işlemi için kullanılan aseton ve etil alkol ise sentez saflıkta olup Sigma-Aldrich ürünüdür.

Analizlerde ise graft tayini için Riedel-de Hën ürünü sodyum hidroksit ve Merck ürünü hidroklorik asit ve indikatör olarak Sigma ürünü fenolftalein kullanılmıştır.

3.2. CİHAZLAR VE YÖNTEMLER

3.2.1 N-g-PMA ve B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Elde Edilmesi Yöntemi ve Reaksiyon Sistemi

N-g-PMA kopolimerlerinin üretimi ± 1 °C hassasiyetle ısı kontrolü yapabilen kontakt termometreli manyetik karıştırıcı sistemi üzerine yerleştirilmiş su banyosu içersinde bulunan 5 boyunlu 500 ml'lik cam reaksiyon sisteminde gerçekleştirildi. Reaksiyon sisteminde orta boyunda ayarlanabilir hızda karıştırma sağlayabilen mekanik karıştırıcı, diğer iki boyunda gaz giriş ve çıkışları ve diğer iki boyunda da monomer ve başlatıcı besleme sistemleri bulunmaktadır.

Reaksiyonlar M (Mısır), B (buğday), Pr (pirinç) ve P (patates) nişastaları kullanılarak, jelatinizasyon işlemi uygulanarak ve uygulanmadan, graft reaksiyonlarında çapraz bağlama reaktifi kullanarak ve kullanmadan gerçekleştirildi. Buna göre çalışma kapsamında jelatinize olmayan çapraz bağlayıcısız, jelatinize olan çapraz bağlayıcısız, jelatinize olmayan çapraz bağlayıcılı ve jelatinize çapraz bağlayıcılı olmak üzere her bir nişasta türünden 4 ana deney grubu bulunmaktadır.

Jelatinizasyon işleminin uygulanması durumunda nişasta örnekleri, Tablo 2.1'de belirtildiği gibi her nişasta türünün kendine ait jelatinizasyon sıcaklığında jelatinize edildi. Jelatinizasyon işlemi, M ve B için 85 °C'de, Pr ve P için 75 °C'de yukarıda belirtilen sistemde nişastanın opak hale geldiği ana kadar geçen sürede gerçekleştirildi.

N-g-PMA kopolimerlerinin üretimi bilinen klasik yöntemle [108] serbest radikal katılma polimerizasyonu mekanizmasına göre gerçekleştirildi. MA (metakrilik asit) monomeri konsantrasyonu 0,5 mol/L, CAN başlatıcı konsantrasyonu 1 N nitrik asitte 0,1 M olacak şekilde kullanıldı. Çapraz bağlayıcının kullanıldığı reaksiyonlarda ise NMBA miktarı MA'in %0,05'i olacak şekilde kullanıldı. Killi çalışma grubunda (B-g-PMA/MMT) yer alan ürünlerin hazırlanmasında kullanılan MMT, monomerin ağırlıkça %1, %3, %5, %7 ve %10'u miktarlarında alındı. Tüm graft reaksiyonları 30 ± 1 °C'de azot gaz akımı altında ham maddelerin kademeli olarak reaktöre ilave edilmesi şeklinde yürütüldü.

3.2.1.1. Graft Kopolimerlerinin Saflaştırılması

Elde edilen N-g-PMA kopolimerlerinden çapraz bağlı olmayanlar oda sıcaklığında çöktürüldü ve süzülerek desitle suyla saflandırıldı. Çapraz bağlı olanlar ve killi örnekler ise 60 °C’de sodyum formuna çevrilerek pH’ı 10’a ayarlandı, oda sıcaklığına soğutuldu, soğuk metanol aşırısında çöktürüldü, takiben süzülerek etil alkolle yıkandı. Tüm ürünler etüvde 30 °C’de kurutuldu.

3.2.2. B-AGE-g-PMA Kopolimerlerinin Elde Edilmesi Yöntemi ve Reaksiyon Sistemi

Buğday nişastasına, aktivasyon amaçlı, allil glisidil eter vasıtasıyla çifte bağ kazandırma reaksiyonları ve sonrasında başlatıcılı ve başlatıcısız sistemlerde MA graft reaksiyonları Bölüm 3.2.1’de belirtilen N-g-PMA kopolimerlerinin elde edildiği reaksiyon sisteminde ve iki adımda gerçekleştirildi.

İlk adımda allil glisidil eter (AGE) ile aktivasyon işlemi buğday nişastası (B) kullanılarak bilinen klasik yöntem [94] göre reaksiyon 80 °C’de ve azot akımı altında gerçekleştirildi. Reaksiyonda kullanılan maddeler 60 mmol B (buğday nişastası), nişastanın ağırlıkça 4 katı kadar su, 70 mmol AGE (allil glisidil eter) ve 90 mmol NaOH şeklindedir. Reaksiyon bitiminde elde edilen B-AGE ürününün saflandırılması ise oda sıcaklığında aseton aşırısında çöktürülüp yine asetonla yıkanarak gerçekleştirildi.

İkinci adımda B-AGE ile MA arasında graft reaksiyonu [94] başlatıcılı ve başlatıcısız sistemde gerçekleştirildi. İlk aşamada elde edilen B-AGE ürününün 5’te 1’i ağırlıkça 50 katı kadar su ile 80 °C’ye ısıtılarak, nişastanın 3 katı kadar % 80 nötralize MA ile reaksiyonu 0,02 M K₂S₂O₈ başlatıcısı kullanılarak ve kullanılmadan gerçekleştirildi. Başlatıcı kullanıldığında polimerizasyon reaksiyonu % 1’lik hidrokinon/ etanol çözeltisi ile durduruldu. Bu aşamada tüm ürünler etanol ile çöktürüldü ve 30 °C’de etüvde kurutuldu.

3.2.3. Ürünlerden Tablet Hazırlama Yöntemi

Bölüm 3.2.1 ve Bölüm 3.2.2’de belirtildiği gibi modifiye edilen nişasta ürünleri öğütülüp toz haline getirilerek SPECAC marka tablet basma makinası ile 10 ton basınç uygulanarak çapı 1,2 cm olan ve kalınlığı 1-2 mm arasında değişen 0,2 gramlık tablet haline getirildi.

Yapılan denemeler sonucunda elde edilen ürünlerden hazırlanan tabletler de deneme numaralarıyla aynı olarak numaralandırıldı.

3.2.4. N-g-PMA Kopolimerlerine ve Bunlardan Hazırlanan Tabletlere Uygulanan Testler ve Kullanılan Cihazlar

3.2.4.1. Graft Miktarı Tayini

Graft kopolimerlerin % graft miktarları (%GM) titrasyon yöntemi kullanılarak tayin edildi [4]. Yaklaşık 0,2-0,5 g örnek alınarak fenolftalein indikatörlüğünde 0,05 N NaOH çözeltisi ile titre edildi ve aşağıdaki eşitliğe göre %GM hesaplandı. Graft ürünlerinin çapraz bağlı bir yapıda olup olmamasına göre titrasyonda izlenen yol farklı olmaktadır. Çapraz bağlayıcı kullanılan örnekler ve killi olan örnekler 0,1 N HCl içersinde asitlendirilmek üzere 2-3 saat bekletildikten sonra destile suyla yıkanıp asit fazlası giderilerek kurutuldu ve ardından 0,05 N NaOH ile titre edildi.

$$GA = \frac{N \times F \times S \times E}{1000}$$

$$\%GM = \frac{GA}{M} \times 100$$

- GA : Graft olan Metakrilik Asit Miktarı (g)
 N : NaOH çözeltisinin normalitesi
 F : NaOH çözeltisinin faktörü
 S : Sarfiyat (ml)

- E : Metakrilik asidin ekivalen tartısı
 GM : % Graft Miktarı
 M : Örnek tartımı (g)

3.2.4.2. Tabletlerin Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Değerlerinin Saptanması

Tabletlerin şişme denge değeri tayini için Tea-bag yöntemi kullanıldı. Tabletler suyu süzülebilen ancak tabletleri geçirmeyen tartımları belli küçük kesecikler içersine koyuldu, takiben suda ve laktat tamponundaki şişme davranışlarının incelenmesi için içersinde 50 ml destile su ve 50 ml pH 5 laktat tamponu bulunan beherler içersine ayrı ayrı daldırıldılar. 5 dakika ile 24 saat arasında belirli aralıklarla sudan çıkarılan örnekler tartılarak, örnekler tarafından tutulan su miktarı belirlendi ve 1 g ürünün tuttuğu su miktarı gram cinsinden hesaplandı [4,57]. Matriks erozyon tayini için ise 24 saat sonunda tabletler 30 °C'lik etüvde kurutulup ve yeniden tartılarak matriks erozyonları hesaplandı. Şişme denge değeri (Q_e) ve matriks erozyonu (%ME) değerleri aşağıda belirtilen formüllere göre hesaplandı.

$$Q_e = \frac{m_t - m_o}{m_o}$$

$$\%ME = \frac{m_o - m_e}{m_o}$$

- Q_e : Denge şişme değeri
 m_t : Tablet su absorbladıktan sonraki tartımı (g)
 m_o : Tablet başlangıçtaki kuru tartımı (g)
 %ME : % Matriks erozyon değeri
 m_e : Tablet 24 saatlik şişme sonrası kuru tartımı (g)

3.2.4.3. In Vitro Biyoyapışabilirlik Çalışmaları

Elde edilen ürünlerin mukozaya yapışabilme özelliklerini standart test yöntemine göre [109]. incelemek için Bölüm 3.2.3'te belirtildiği şekilde hazırlanan tabletler ve mezbahadan temin edilen ve -30 °C'de dondurulmuş koyun vajinasından alınan doku

örneği kullanıldı. Mukozaya yapışabilirlik çalışmalarında tabletlerin biyoyapışabilirlik işi/ adezyon işi ve ayrılma kuvveti/yapışma kuvveti tayin edildi. Tayinde Zwick/Roell (Z0,5 TH) cihazı kullanıldı. Dondurulmuş koyun vajinasından alınan 2 mm kalınlığındaki örnek biyoadezyon test bölgesi üzerine yerleştirildi ve deney öncesi doku yüzeyi 50 µL destile su ile ıslatıldı. Tabletler üstteki silindirik probun alt ucuna yapıştırıldı. Prob doku yüzeyine 1 N'luk kuvvet ve 1 mm/s hızla inip 1 dakika temas ettikten sonra yine aynı hızla yukarı yönde hareket ettirildi. Adezyon işi (mJ/cm^2) ve ayrılma kuvveti (N/cm^2) hesaplandı.

3.2.4.4. Mekanik Özelliklerin İncelenmesi

Çalışmada elde edilen metakrilik asit graft kopolimerlerinin mekanik özelliklerini incelemek için testler Zwick/Roell (Z0,5 TH) marka bilgisayar kontrollü test cihazında yapıldı. 24 saat boyunca suda ve laktat tamponunda bekletilen örneklere % 60 deformasyon sağlanana kadar 1,2 mm kalınlığında proba 1 mm/dak hızla kuvvet uygulandı [109].

Sonuçlar elastik modül E_{mod} (MPa), maksimum kuvvet F_{max} (N) ve maksimum kuvvetteki deformasyon (uzama) dL (%) olarak verildi.

3.2.4.5. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) Analizleri

Tüm ürünlerin yapılarının aydınlatılması için, Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) kullanıldı. FTIR analizleri Digilab Excalibur-FTS 3000 MX model FT-IR cihazında gerçekleştirildi. FTIR analizleri, örnek / KBr oranı 1/200 olacak şekilde seyreltilerek hazırlanmış tabletler kullanılarak, 400-4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında kaydedildi.

3.2.4.6. XRD Analizleri

N-g-PMA/MMT kopolimerlerinin yapılarının aydınlatılması Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya-Metalurji Fakültesinde bulunan X-Işınlının 45 kV, 40mA ve $\lambda=0,15406$ nm (dalga boyu) değerlerinde $\text{CuK}\alpha$ tüpünde üretildiği Philips Panalytical X'Pert Pro X-ışını difraktometre cihazında gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1 N-g-PMA KOPOLİMERLERİNİN ELDE EDİLMESİNE AİT DENEMELER

Deneme 1

Reaktöre 4 g M ve 200 ml destile su ilave edildi. Yaklaşık 30 dakika kadar 30 °C’de azot atmosferi altında sürekli olarak karıştırıldı. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından ürün alınarak oda sıcaklığında çökmeye bırakıldı ve dekantasyonla sıvı ve katı faz birbirinden ayrıldı. Graft kopolimerleri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık destile suyla defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 30 °C’de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 2

Reaktöre 4 g M ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C’de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C’ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından ürün alınarak oda sıcaklığında çökmeye bırakıldı ve dekantasyonla sıvı ve katı faz birbirinden ayrıldı. Graft kopolimerleri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık destile suyla defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 30 °C’de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 3

Reaktöre 4 g M ve 200 ml destile su ilave edildi. Yaklaşık 30 dakika kadar 30 °C’de azot atmosferi altında sürekli olarak karıştırıldı. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,0043 g NMBA ve 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından karışım 60 °C’ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10’luk NaOH çözeltisi ile pH 10’a ayarlandı. Karıştırma işlemine yaklaşık 20 dakika daha devam edildi ve ardından oda sıcaklığına soğutularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkanıp saflaştırıldı ve 30 °C’lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 4

Reaktöre 4 g M ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C’de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C’ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,0043 g NMBA ve 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından karışım 60 °C’ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10’luk NaOH çözeltisi ile pH 10’a ayarlandı. Karıştırma işlemine yaklaşık 20 dakika daha devam edildi ve ardından oda sıcaklığına soğutularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkanıp saflaştırıldı ve 30 °C’lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 5

Reaktöre 4 g P ve 200 ml destile su ilave edildi. Yaklaşık 30 dakika kadar 30 °C’de azot atmosferi altında sürekli olarak karıştırıldı. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından ürün alınarak oda sıcaklığında çökmeye bırakıldı ve dekantasyonla sıvı ve katı faz birbirinden ayrıldı. Graft kopolimerleri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık destile suyla defalarca yıkandı. Yıkama işlemi

tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 30 °C’de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 6

Reaktöre 4 g P ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C’de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C’ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından ürün alınarak oda sıcaklığında çökmeye bırakıldı ve dekantasyonla sıvı ve katı faz birbirinden ayrıldı. Graft kopolimerleri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık destile suyla defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 30 °C’de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 7

Reaktöre 4 g P ve 200 ml destile su ilave edildi. Yaklaşık 30 dakika kadar 30 °C’de azot atmosferi altında sürekli olarak karıştırıldı. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,0043 g NMBA ve 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından karışım 60 °C’ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10’luk NaOH çözeltisi ile pH 10’a ayarlandı. Karıştırma işlemine yaklaşık 20 dakika daha devam edildi ve ardından oda sıcaklığına soğutulularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkanıp saflaştırıldı ve 30 °C’lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 8

Reaktöre 4 g P ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C’de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C’ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,0043 g NMBA ve 8,6 g MA ilave edildi ve

aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından karışım 60 °C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10'luk NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Karıştırma işlemine yaklaşık 20 dakika daha devam edildi ve ardından oda sıcaklığına soğutulularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkamıp saflaştırıldı ve 30 °C'lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 9

Reaktöre 4 g Pr ve 200 ml destile su ilave edildi. Yaklaşık 30 dakika kadar 30 °C'de azot atmosferi altında sürekli olarak karıştırıldı. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından ürün alınarak oda sıcaklığında çökmeye bırakıldı ve dekantasyonla sıvı ve katı faz birbirinden ayrıldı. Graft kopolimerleri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık destile suyla defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 30 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 10

Reaktöre 4 g Pr ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C'de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C'ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından ürün alınarak oda sıcaklığında çökmeye bırakıldı ve dekantasyonla sıvı ve katı faz birbirinden ayrıldı. Graft kopolimerleri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık destile suyla defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 30 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 11

Reaktöre 4 g Pr ve 200 ml destile su ilave edildi. Yaklaşık 30 dakika kadar 30 °C'de azot atmosferi altında sürekli olarak karıştırıldı. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,0043 g NMBA ve 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından karışım 60 °C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10'luk NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Karıştırma işlemi yaklaşık 20 dakika daha devam ettirildi ve ardından oda sıcaklığına soğutularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkanıp saflaştırıldı ve 30 °C'lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 12

Reaktöre 4 g Pr ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C'de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C'ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,0043 g NMBA ve 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından karışım 60 °C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10'luk NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Karıştırma işlemine yaklaşık 20 dakika daha devam edildi ve ardından oda sıcaklığına soğutularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkanıp saflaştırıldı ve 30 °C'lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 13

Reaktöre 4 g B ve 200 ml destile su ilave edildi. Yaklaşık 30 dakika kadar 30 °C'de azot atmosferi altında sürekli olarak karıştırıldı. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından ürün alınarak oda sıcaklığında çökmeye bırakıldı ve dekantasyonla sıvı ve katı faz birbirinden ayrıldı. Graft kopolimerleri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık destile suyla defalarca yıkandı. Yıkama işlemi

tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 30 °C’de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 14

Reaktöre 4 g B ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C’de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C’ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından ürün alınarak oda sıcaklığında çökmeye bırakıldı ve dekantasyonla sıvı ve katı faz birbirinden ayrıldı. Graft kopolimerleri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık destile suyla defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 30 °C’de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 15

Reaktöre 4 g B ve 200 ml destile su ilave edildi. Yaklaşık 30 dakika kadar 30 °C’de azot atmosferi altında sürekli olarak karıştırıldı. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,0043 g NMBA ve 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından karışım 60 °C’ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10’luk NaOH çözeltisi ile pH 10’a ayarlandı. Karıştırma işlemine yaklaşık 20 dakika daha devam edildi ve ardından oda sıcaklığına soğutulularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkanıp saflaştırıldı ve 30 °C’lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 16

Reaktöre 4 g B ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C’de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C’ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,0043 g NMBA ve 8,6 g MA ilave edildi ve

aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından karışım 60 °C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10'luk NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Karıştırma işlemine yaklaşık 20 dakika daha devam edildi ve ardından oda sıcaklığına soğutularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkanıp saflaştırıldı ve 30 °C'lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

4.2 B-g-PMA/MMT KOPOLİMERLERİNİN ELDE EDİLMESİNE AİT DENEMELER

Deneme 17

Reaktöre 4 g B ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C'de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C'ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,086 g (monomerin ağırlıkça %1'i kadar) MMT ve 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından karışım 60 °C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10'luk NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Karıştırma işlemi yaklaşık 20 dakika daha devam ettirildi ve ardından oda sıcaklığına soğutularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkanıp saflaştırıldı ve 30 °C'lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 18

Reaktöre 4 g B ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C'de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C'ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,258 g (monomerin ağırlıkça %3'ü kadar) MMT ve 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona

devam edildi. Ardından karışım 60 °C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10'luk NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Karıştırma işlemi yaklaşık 20 dakika daha devam ettirildi ve ardından oda sıcaklığına soğutularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkanıp saflaştırıldı ve 30 °C'lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 19

Reaktöre 4 g B ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C'de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C'ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,43 g (monomerin ağırlıkça %5'i kadar) MMT ve 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından karışım 60 °C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10'luk NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Karıştırma işlemi yaklaşık 20 dakika daha devam ettirildi ve ardından oda sıcaklığına soğutularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkanıp saflaştırıldı ve 30 °C'lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 20

Reaktöre 4 g B ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C'de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C'ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,6 g (monomerin ağırlıkça %7'si kadar) MMT ve 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından karışım 60 °C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10'luk NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Karıştırma işlemi yaklaşık 20 dakika daha devam ettirildi ve ardından oda sıcaklığına soğutularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkanıp

saflaştırıldı ve 30 °C'lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 21

Reaktöre 4 g B ve 200 ml destile su ilave edilerek 85 °C'de yaklaşık 30 dakika kadar azot atmosferi altında karıştırılarak nişastanın jelatinizasyonu sağlandı. Nişasta bulamacının renginde gözle görülebilecek bir değişim olduktan sonra sıcaklık 30 °C'ye düşürüldü. Takiben içersine 1,096 g CAN/20 ml 1 N HNO₃ çözeltisi ilave edilip 10 dakika daha karıştırıldı. Bu süre sonunda 0,86 g (monomerin ağırlıkça %10'u kadar) MMT ve 8,6 g MA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırılarak reaksiyona devam edildi. Ardından karışım 60 °C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta %10'luk NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Karıştırma işlemi yaklaşık 20 dakika daha devam ettirildi ve ardından oda sıcaklığına soğutularak soğuk metanol aşırısında çöktürüldü. Katı ve sıvı fazlar birbirinden dekantasyonla ayrılarak ürün etil alkolle yıkanıp saflaştırıldı ve 30 °C'lik etüvde kurutulduktan sonra analizler için kapalı olarak saklandı.

4.3 B-AGE VE B-AGE-PMA ÜRÜNLERİNİN ELDE EDİLMESİNE AİT DENEMELER

Deneme 22

Reaktöre 10 g B ve 40 g destile su ilave edildi. Azot atmosferinde 85 °C'ye ısıtıldı. Bu sıcaklıkta 10 dakika karıştırıldıktan sonra 9 ml %40'luk NaOH çözeltisi ilave edildi ve 1 saat karıştırıldı. Ardından 48,8 ml AGE ilave edilerek 24 saat 85 °C'de sürekli karıştırma sağlandı. Bu süre sonunda oluşan viskoz jel oda sıcaklığına soğutuldu ve asetonla çöktürülerek yıkandı ardından 30 °C'de etüvde kurutuldu. Elde edilen B-AGE ürünü analizlerinin yapılması ve Deneme 23-24'te kullanılması için kapalı olarak saklandı.

Deneme 23

Reaktöre 3 g Deneme 22 ürünü B-AGE ve 150 ml destile su ilave edildi. Azot atmosferinde karıştırılarak 80 °C'ye ısıtıldı. %80'i NaOH ile nötralize edilen MA'in 2,14 ml'si ilave edilerek 5 dakika karıştırıldıktan sonra 0,82 g K₂S₂O₈ eklendi ve 3 saat daha 80 °C'de karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon %1'lik hidrokinon(etanollü) çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı. Viskoz ürün etanolle çöktürüldü ve etanolle yıkayıp süzülerek 30 °C'de etüvde kurutuldu. Ardından analizler için kapalı olarak saklandı.

Deneme 24

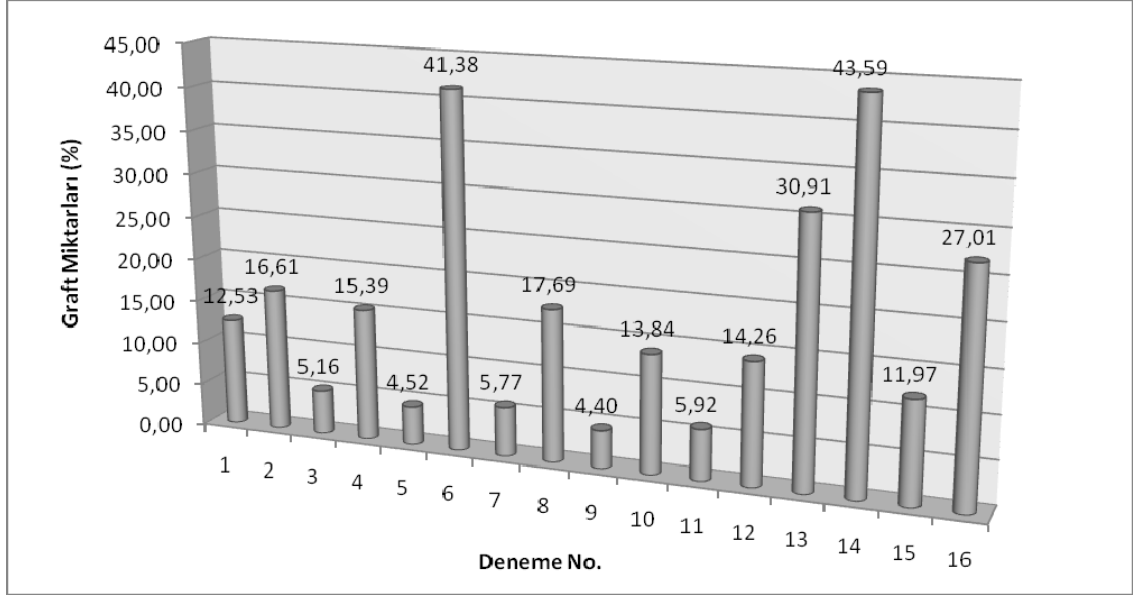
3 g Deneme 22 ürünü B-AGE ve 150 ml destile su reaktöre ilave edildi. Azot atmosferinde karıştırılarak 80 °C'ye ısıtıldı. %80'i NaOH ile nötralize edilen MA'in 2,14 ml'si ilave edilerek 3 saat 80 °C'de karıştırıldı. Bu süre sonunda viskoz ürün etanolle çöktürüldü ve etanolle yıkayıp süzülerek 30 °C'de etüvde kurutuldu. Ardından analizler için kapalı olarak saklandı.

4.4 N-g-PMA KOPOLİMERLERİNE UYGULANAN TEST SONUÇLARI

Çalışmamızda elde edilen (N-g-PMA) ürünlerine %GM tayini ve FTIR spektroskopisi analizi uygulandı. Takiben bunlardan hazırlanan tabletlerin şişme kapasitesi, matriks erozyon özellikleri incelendi. Bu testlerin sonuçlarına göre başarılı bulunan örnekler *in vitro* olarak biyoyapışabilirlik işi/adezyon işi ve ayrılma kuvveti/yapışma kuvveti tayini testleri uygulandı.

4.4.1 N-g-PMA Kopolimerlerinin Graft Tayini Sonuçları

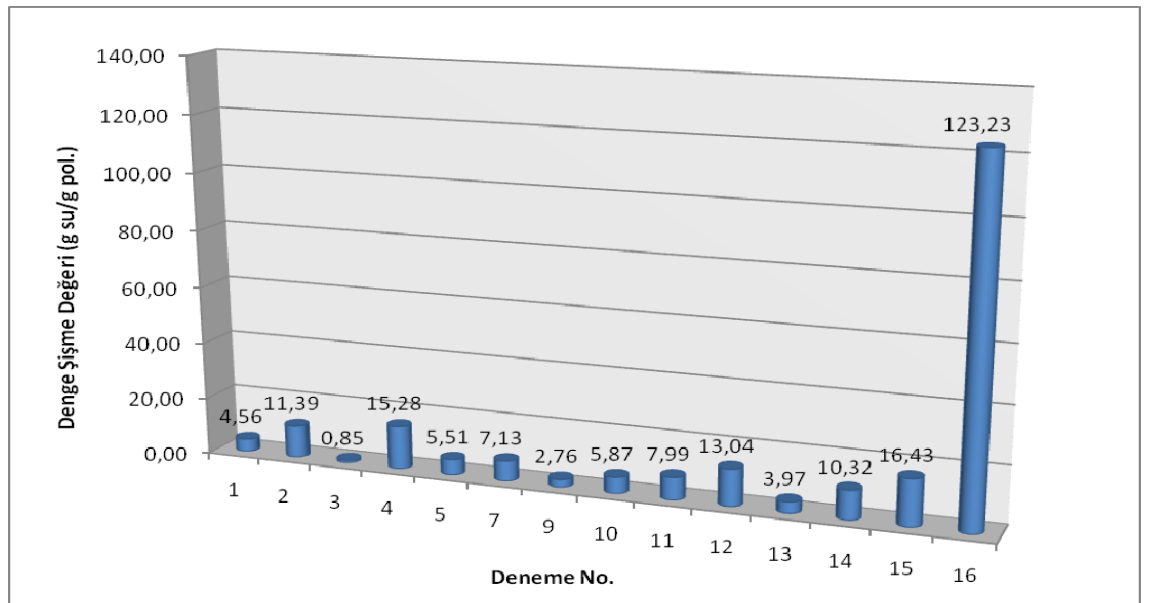
Elde edilen N-g-PMA kopolimerlerinin hesaplanan %GM'ları Şekil 4.1'de sunulmuştur.



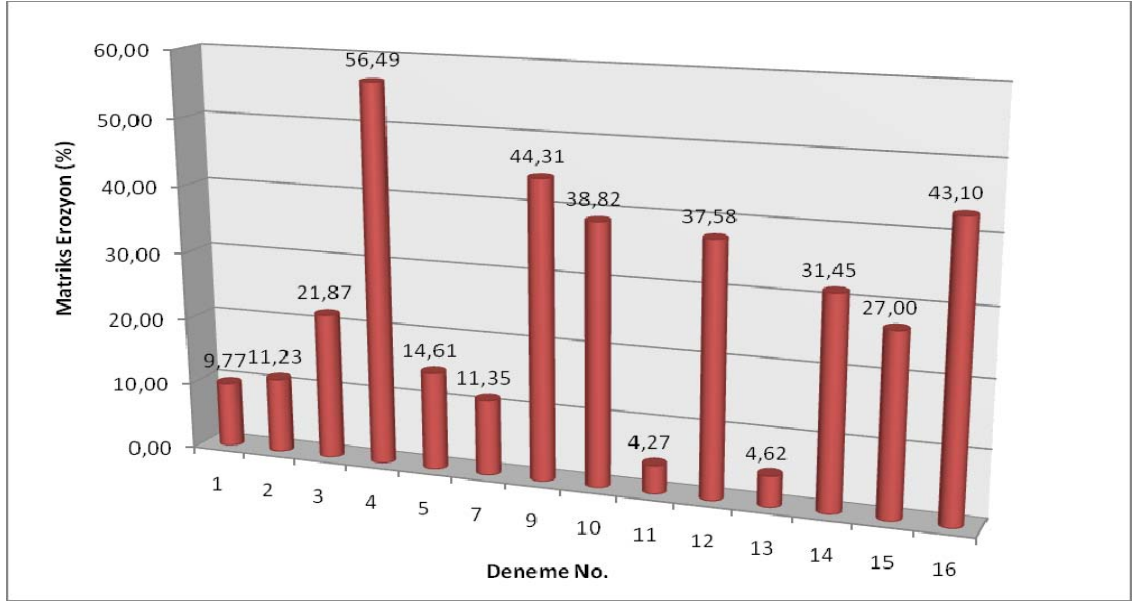
Şekil 4.1: N-g-PMA Kopolimerlerinin Graft Miktarları

4.4.2 N-g-PMA Kopolimerlerinin Suda Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Test Sonuçları

N-g-PMA ürünlerinden elde edilen tabletlere uygulanan Bölüm 3.2.4.2’de ayrıntılı olarak anlatılan suda şişme test sonuçları aşağıda Şekil 4.2’de ve matriks erozyonları da Şekil 4.3’te sunulmuştur.



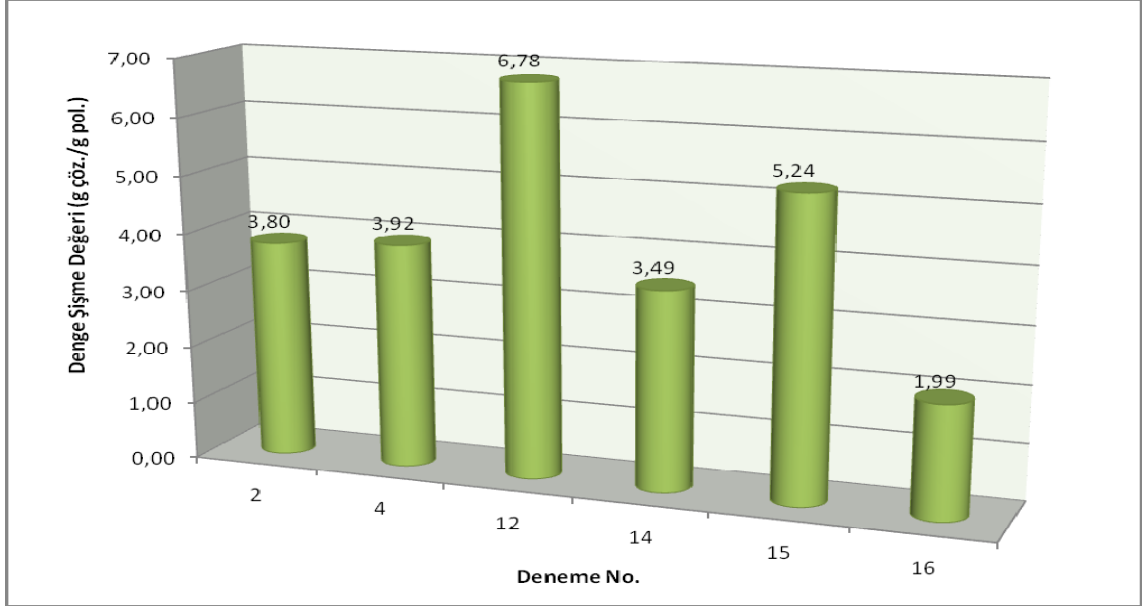
Şekil 4.2: N-g-PMA Kopolimerlerinin Suda Şişme Değerleri



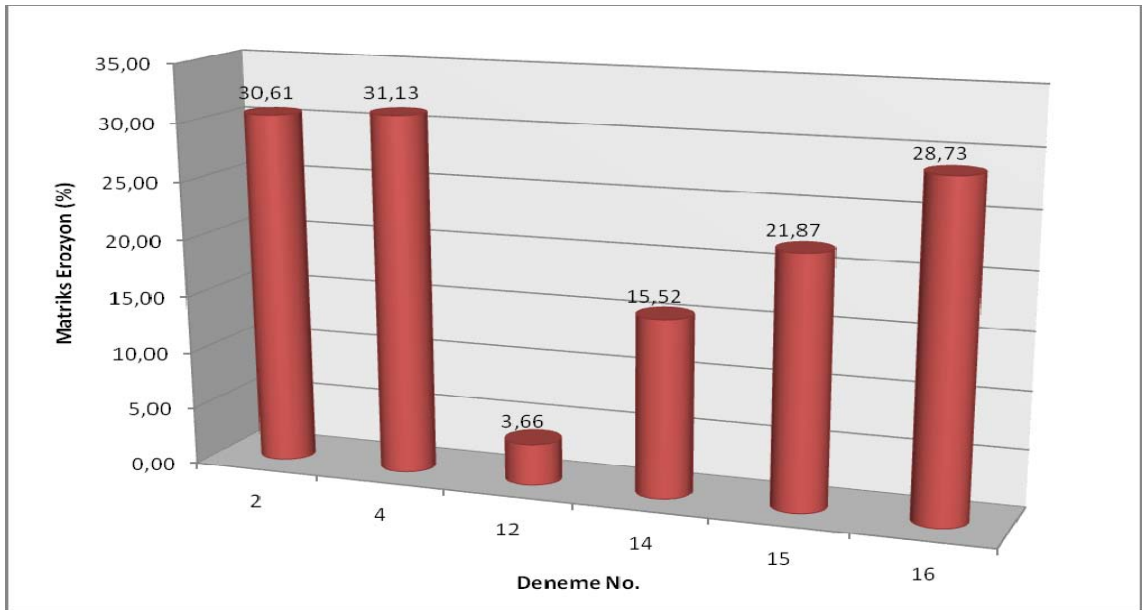
Şekil 4.3: N-g-PMA Kopolimerlerinin Suda Şişme Sonrası Matriks Erozyon Değerleri

4.4.3 N-g-PMA Kopolimerlerinin Laktat Tamponunda Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Test Sonuçları

N-g-PMA ürünlerinden hazırlanan tabletlerden başarılı bulunanlar laktat tamponunda şişme denemesine tabi tutulmuştur. Bölüm 3.2.4.2’de ayrıntılı olarak anlatılan pH 5 laktat tamponundaki şişme test sonuçları aşağıda Şekil 4.4’te ve matriks erozyonları da Şekil 4.5’te sunulmuştur.



Şekil 4.4: N-g-PMA Kopolimerlerinin Laktat Tamponunda Şişme Değerleri



Şekil 4.5: N-g-PMA Kopolimerlerinin Laktat Sonrası Matriks Erozyon Değerleri

4.4.4 *In Vitro* Biyoyapışabilirlik Testi Sonuçları

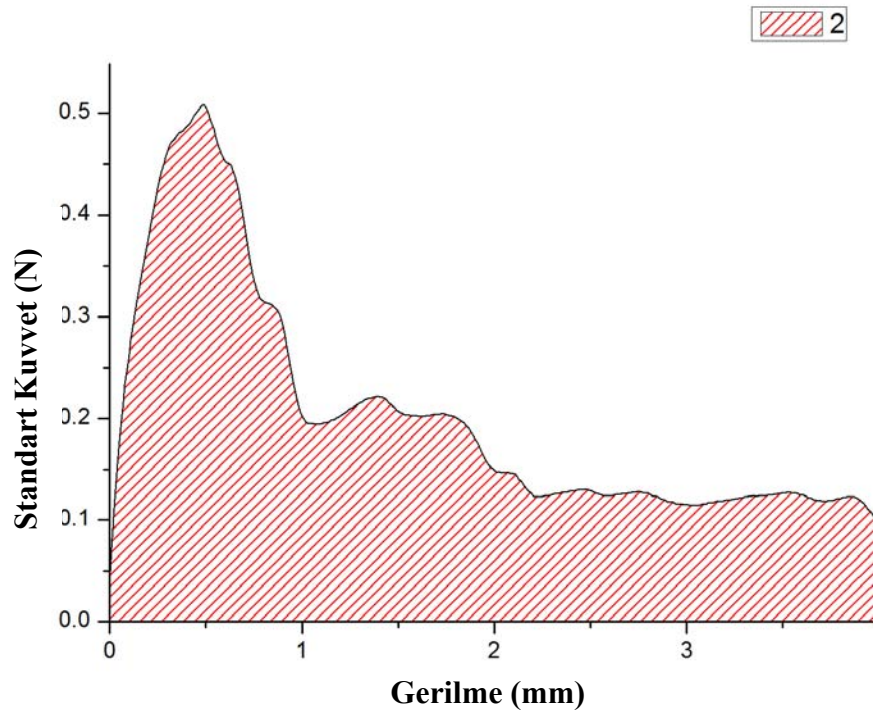
N-g-PMA kopolimerlerinden elde edilen başarılı olan tabletlere uygulanan ve Bölüm 3.2.4.3'te uygulaması ayrıntılı olarak anlatılan *in vitro* biyoyapışabilirlik testi sonuçları Tablo 4.1-4.2'de ve Şekil 4.6-4.12'de sunulmuştur.

Tablo 4.1: N-g-PMA Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Adezyon İşi Test Sonuçları (mJ/cm^2)

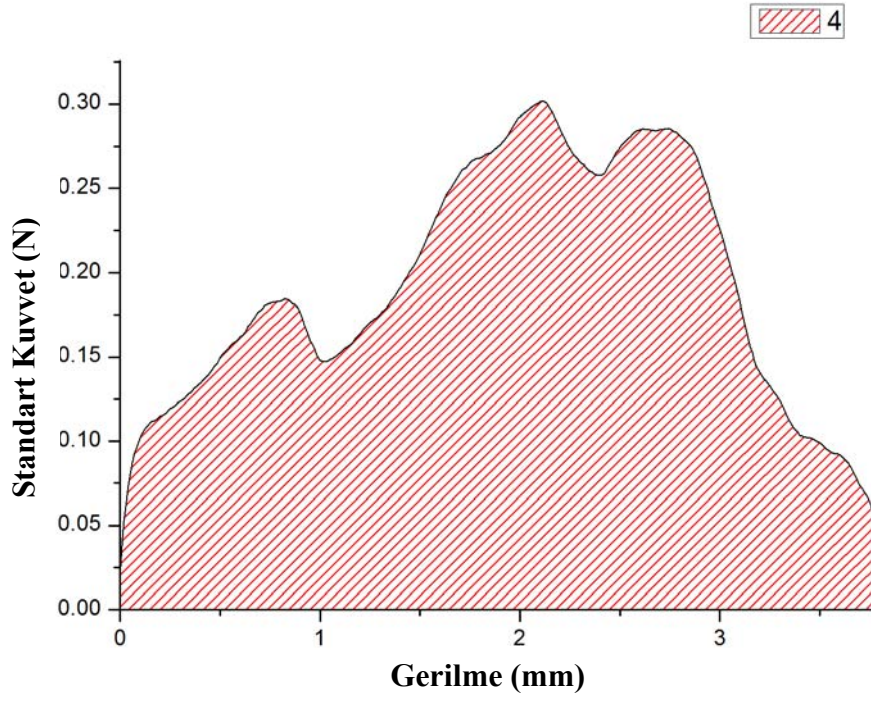
Tablet	2	4	12	13	14	15	16
Adezyon İşi (mJ/cm^2)	0,7225	0,6434	0,1974	0,2621	0,2589	0,2034	0,3079

Tablo 4.2: N-g-PMA Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Adezyon İşi Test Sonuçları (N)

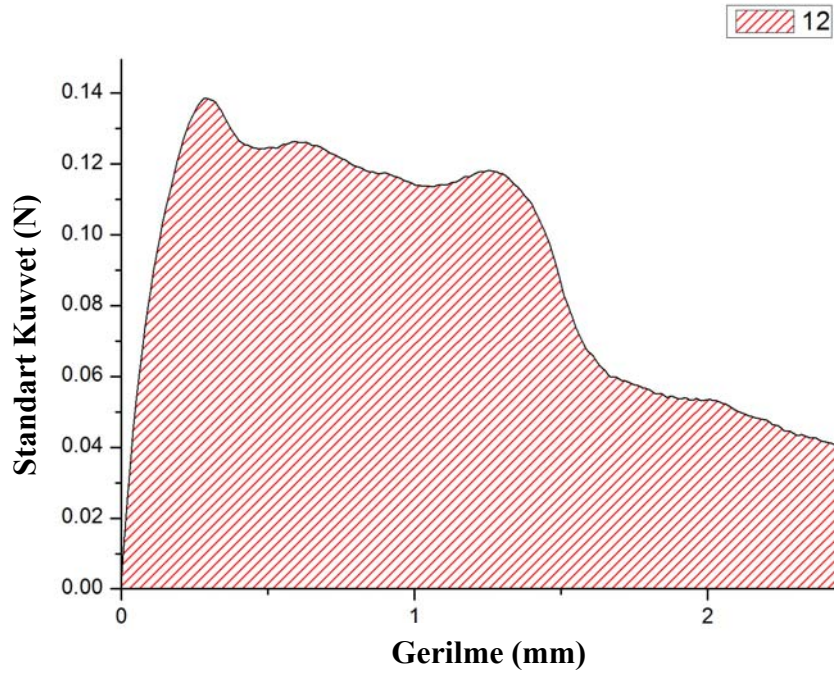
Tablet	2	4	12	13	14	15	16
Ayrılma Kuvveti (N)	0,5081	0,3018	0,1384	0,1401	0,1720	0,1532	0,1951



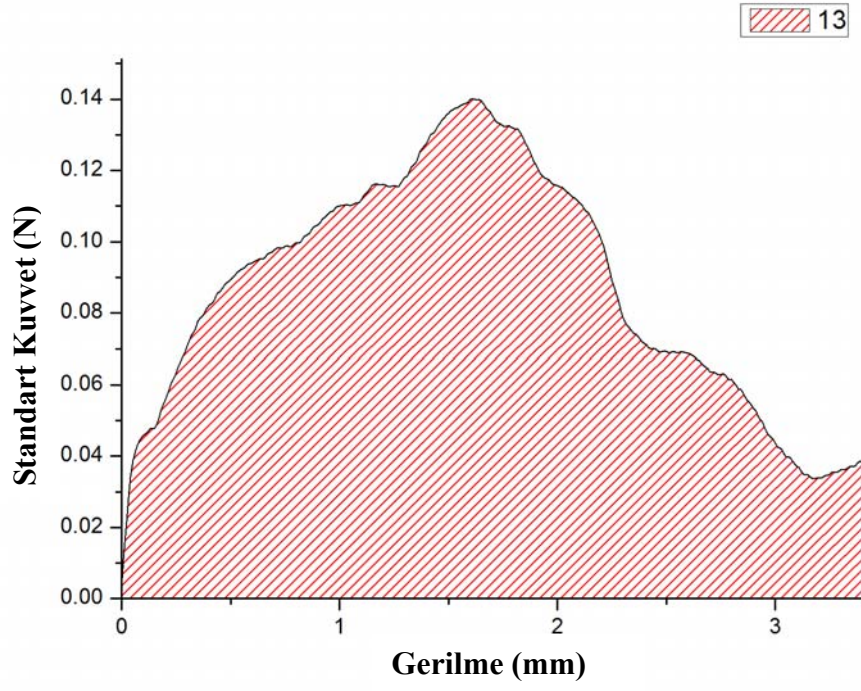
Şekil 4.6: Deneme 2 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği



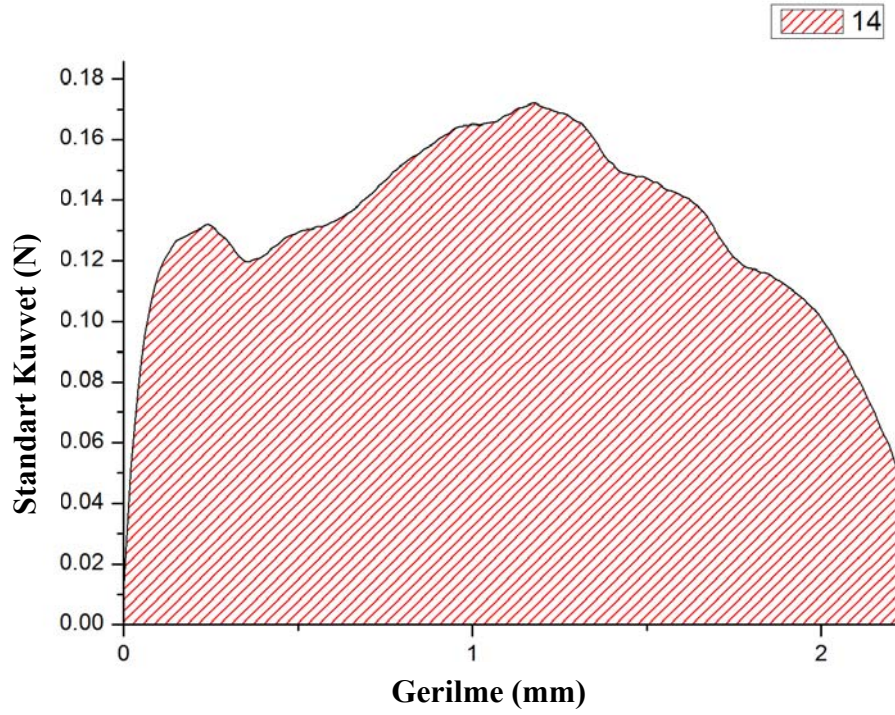
Şekil 4.7: Deneme 4 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği



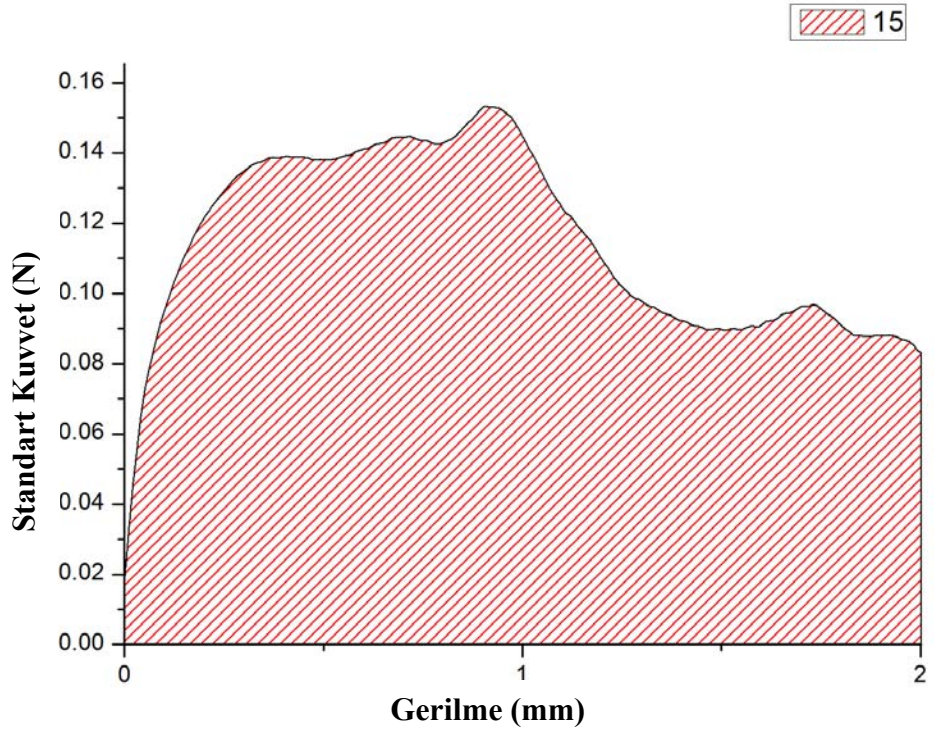
Şekil 4.8: Deneme 12 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği



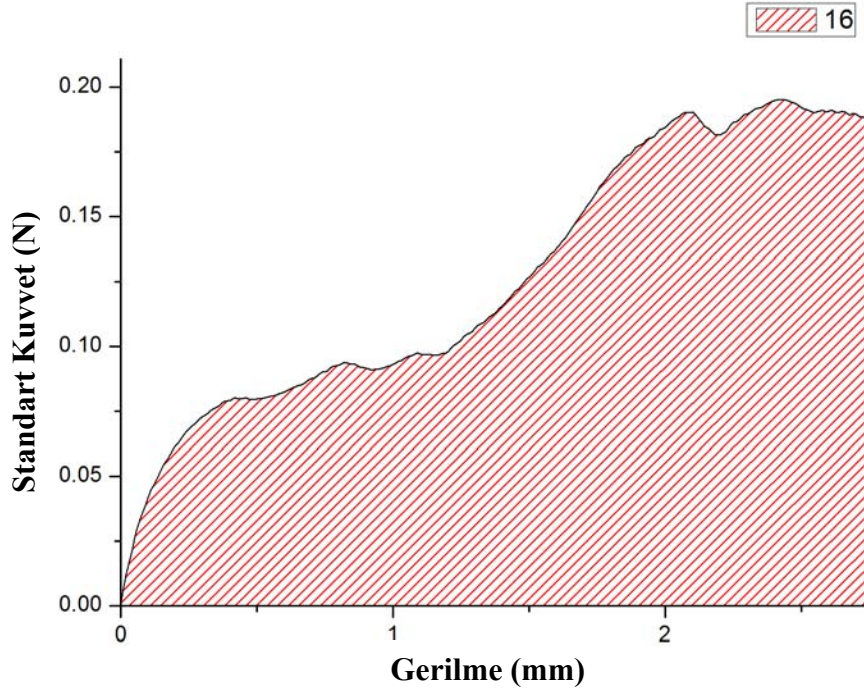
Şekil 4.9: Deneme 13 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği



Şekil 4.10: Deneme 14 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği



Şekil 4.11: Deneme 15 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği



Şekil 4.12: Deneme 16 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği

4.4.5 N-g-PMA Kopolimerlerine Uygulanan Mekanik Dayanım Testi Sonuçları

N-g-PMA kopolimerlerinden elde edilerek suda ve laktat tamponunda şişme testi sonunda başarılı olan tabletlere uygulanan ve Bölüm 3.2.4.4'te uygulaması ayrıntılı olarak anlatılan mekanik dayanım testi sonuçları Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.3: Suda Şişme Testi Sonucunda N-g-PMA Kopolimerlerinden Başarılı Olanların Mekanik Özellikleri

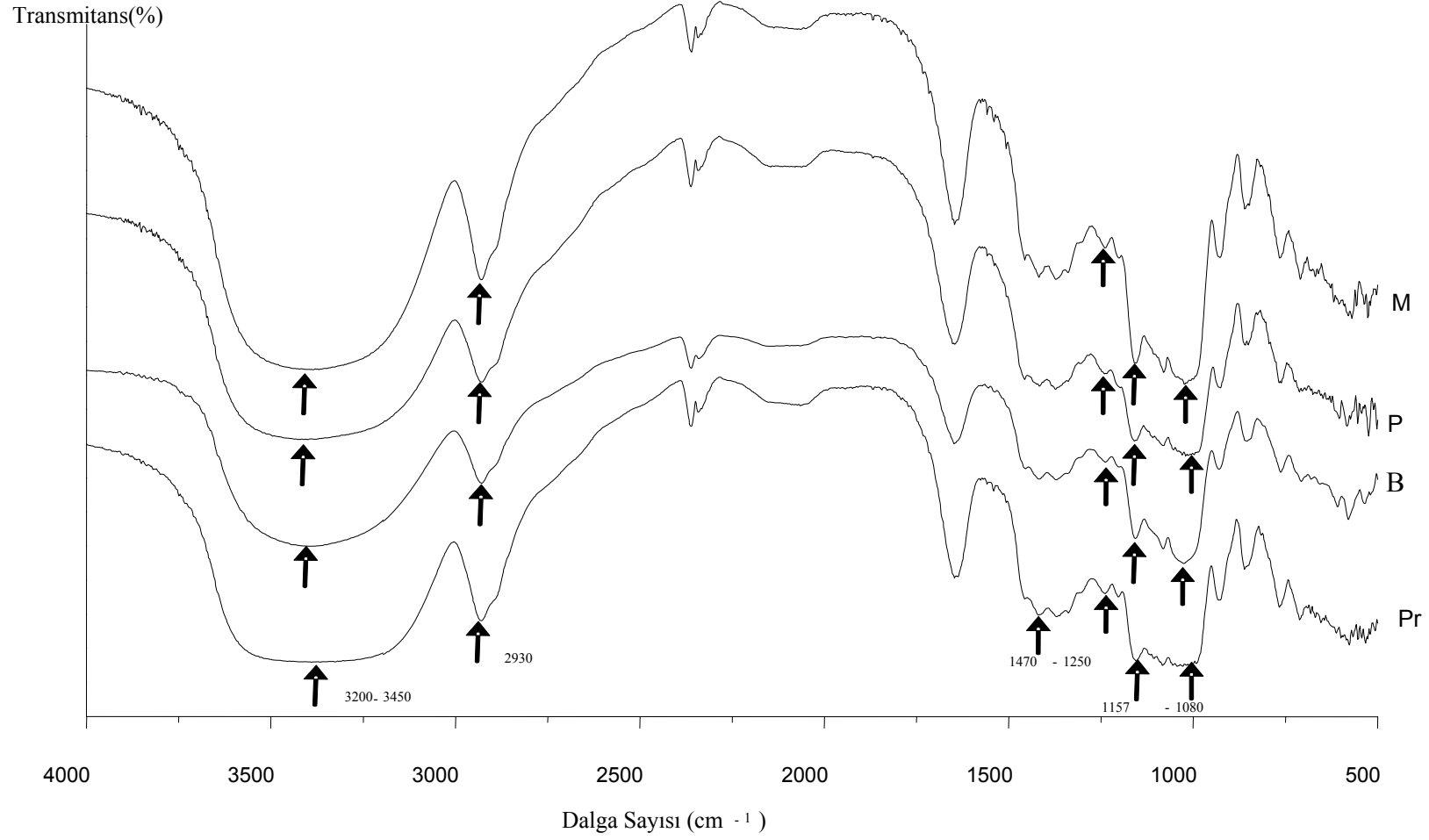
Tablet	12	14	15
E_{mod} (MPa)	1,8927	0,7275	0,1418
F_{max} (N)	10,2670	4,1200	0,5010
dL (%)	44,7758	47,5620	47,2610

Tablo 4.4: Laktat Tamponunda Şişme Testi Sonunda N-g-PMA Kopolimerlerinden Başarılı Olanların Mekanik Özellikleri

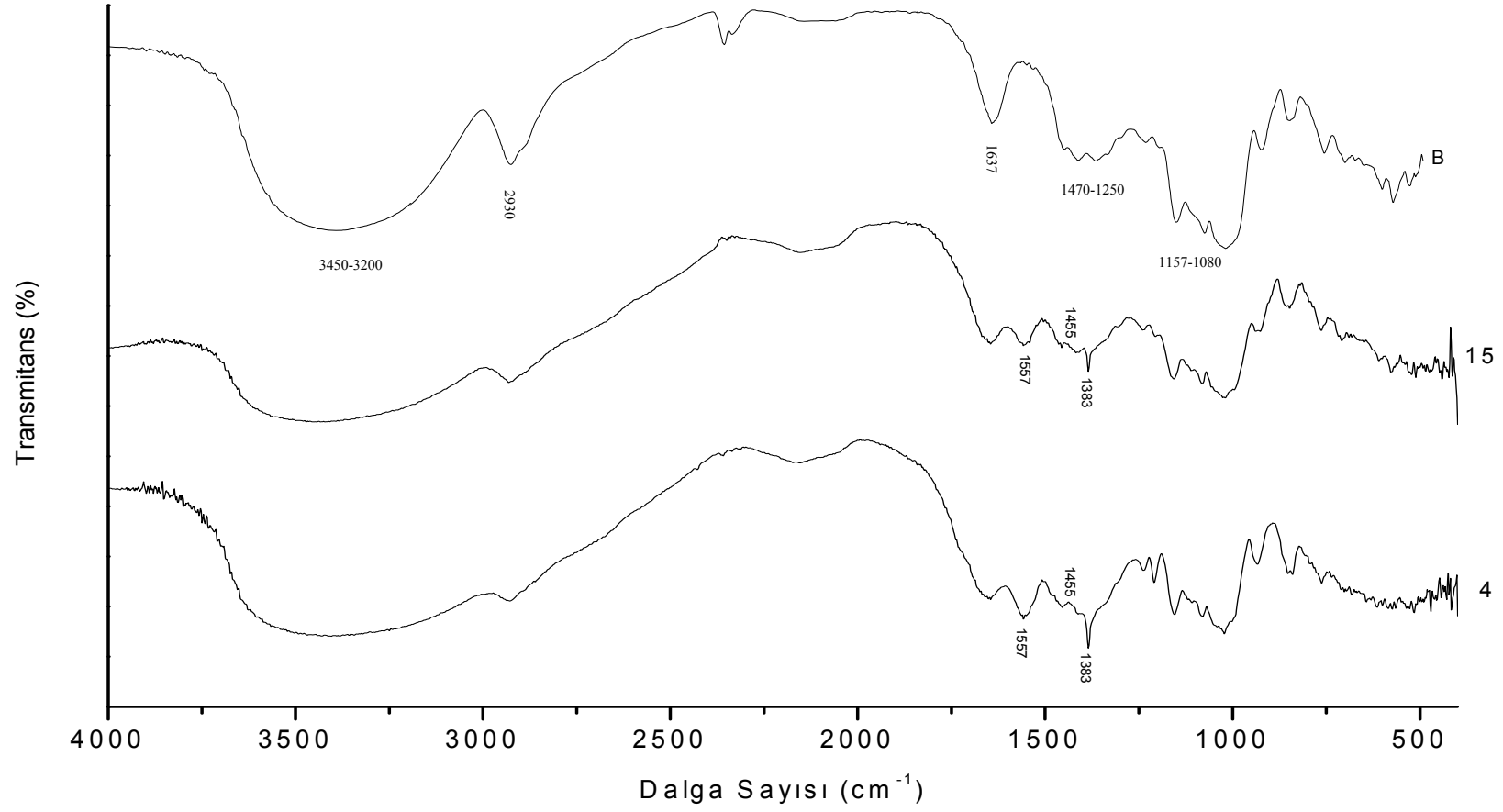
Tablet	4	12	14	15	16
E_{mod} (MPa)	0,3268	0,9953	0,5305	1,3331	0,2265
F_{max} (N)	2,1850	6,3016	5,0310	11,4510	1,6077
dL (%)	60,1160	32,7725	60,0470	60,0370	43,6887

4.4.6 N-g-PMA Kopolimerlerine Uygulanan FTIR Analiz Sonuçları

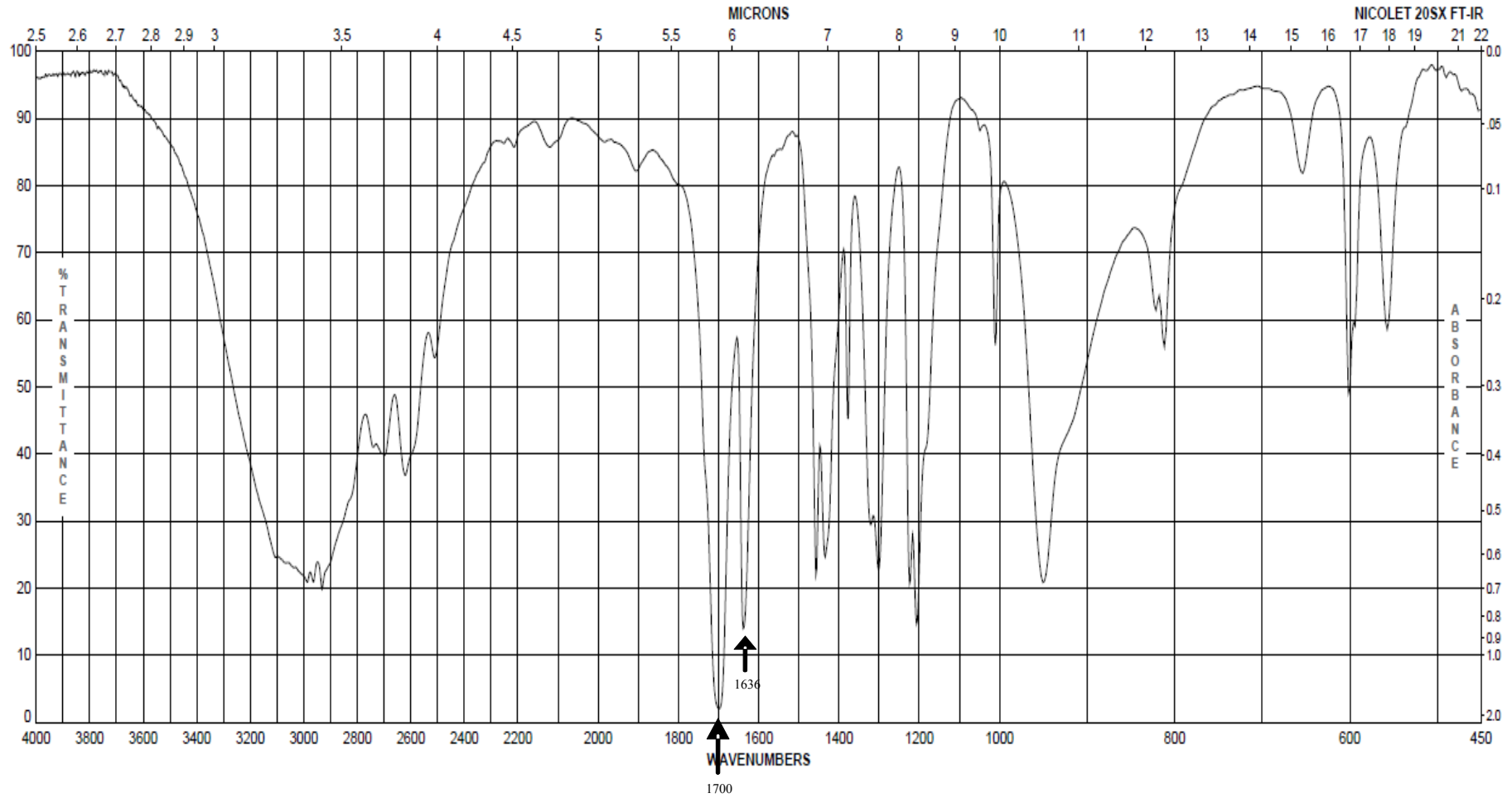
Bölüm 3.2.1'de belirtildiği gibi elde edilen N-g-PMA graft ürünlerinin Bölüm 3.2.4.4'te belirtildiği şekilde gerçekleştirilen FTIR spektrası bu gruptaki tüm ürünlerde graft reaksiyonunun gerçekleşmesi sebebiyle benzerlik göstermektedir. Bu nedenle denemelerde kullanılan nişasta çeşitlerine, N-g-PMA ürünlerinden başarılı tablet hazırlamada kullanılan ürünlere ve MA'e ait FTIR spektrası aşağıda Şekil 4.13, Şekil 4.14 ve Şekil 4.15'te sunulmuştur.



Şekil 4.13: Nişasta tiplerine ait FTIR spektrası



Şekil 4.14: B'na ve N-g-PMA kopolimerlerine ait FTIR spektraları

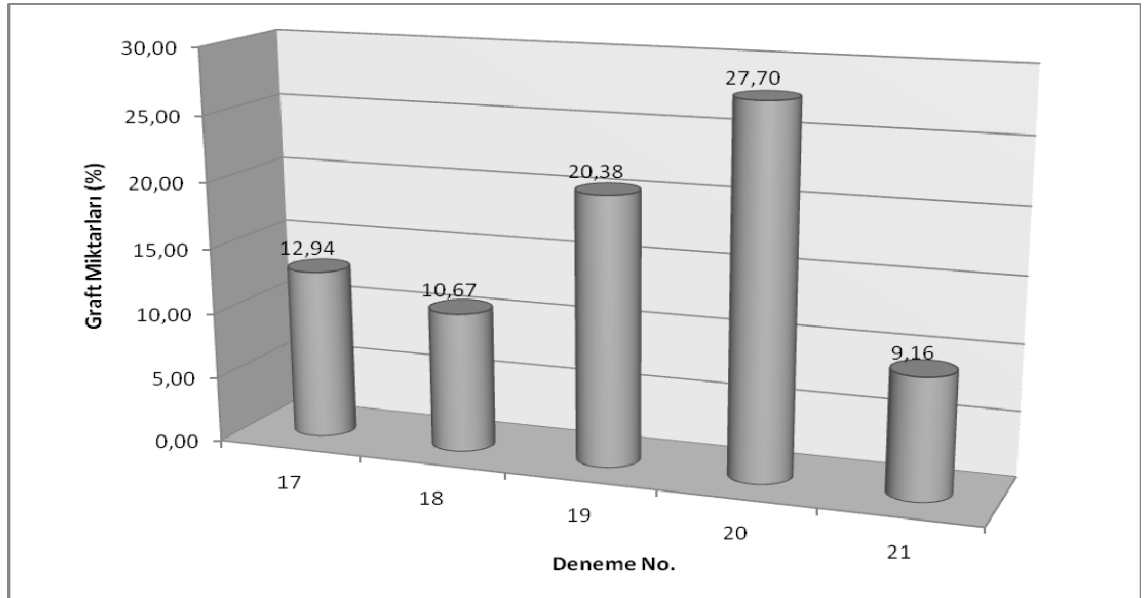


Şekil 4.15: Metakrilik Aside ait FTIR spektrası [110]

4.5 B-G-PMA/MMT KOPOLİMERLERİNE UYGULANAN TEST SONUÇLARI

4.5.1 B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Graft Tayini Sonuçları

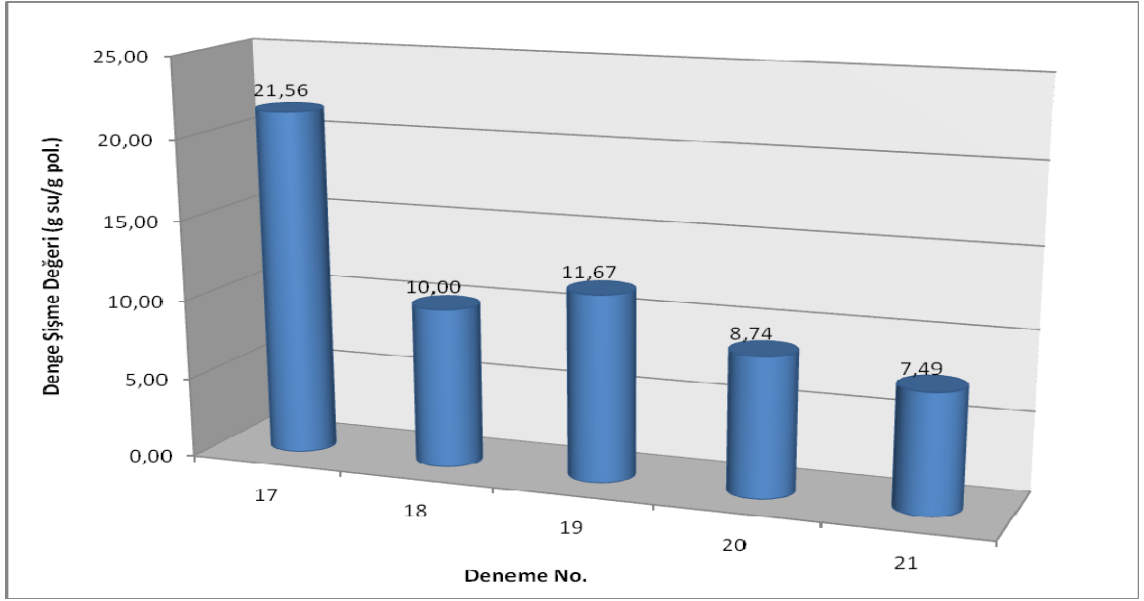
B-g-PMA/MMT kopolimerlerinin %GM aşağıda Şekil 4.16’da verilmiştir.



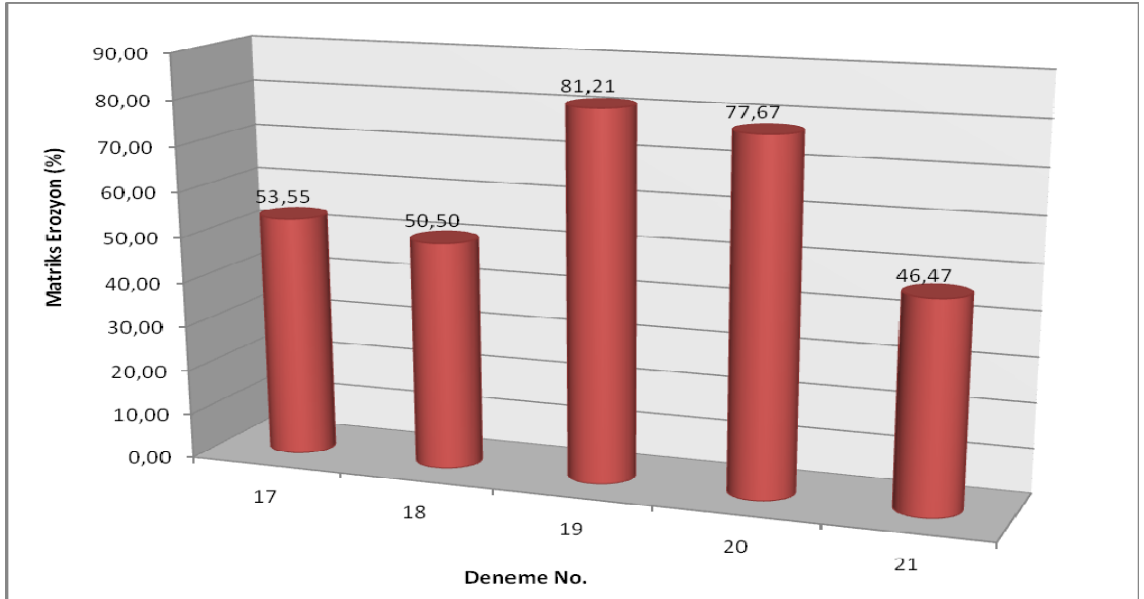
Şekil 4.16: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Graft Miktarları

4.5.2 B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Suda Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Test Sonuçları

B-g-PMA/MMT ürünlerinden elde edilen tabletlere uygulanan Bölüm 3.2.4.2’de ayrıntılı olarak anlatılan suda şişme test sonuçları aşağıda Şekil 4.17’de ve matriks erozyonları da Şekil 4.18’de sunulmuştur.



Şekil 4.17: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Suda Şişme Değeri

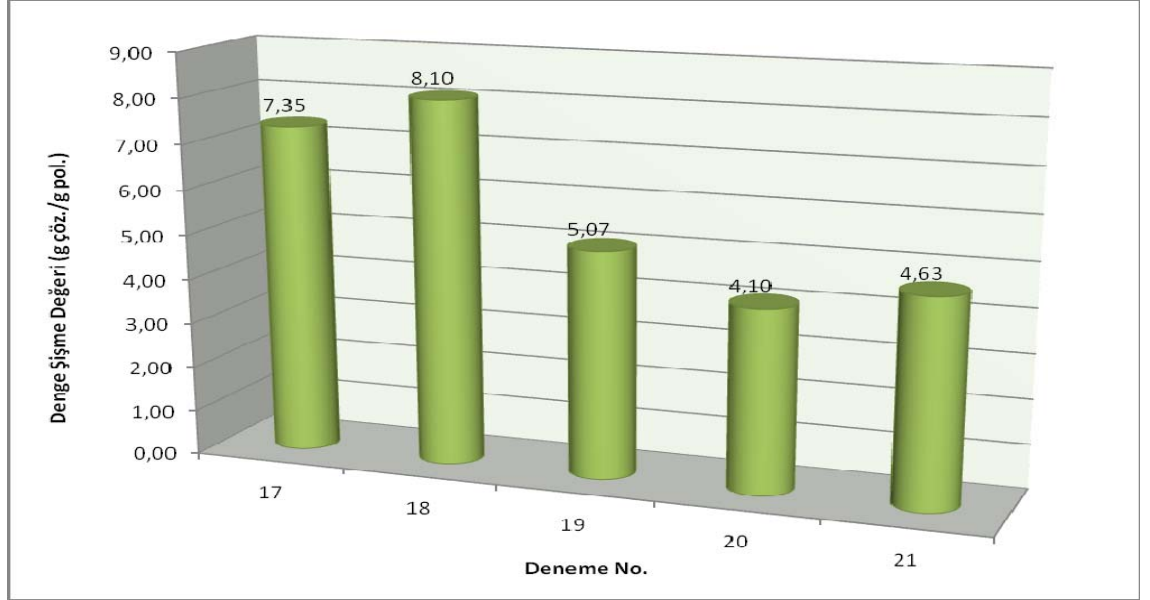


Şekil 4.18: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Suda Şişme Sonrası Matriks Erozyon Değeri

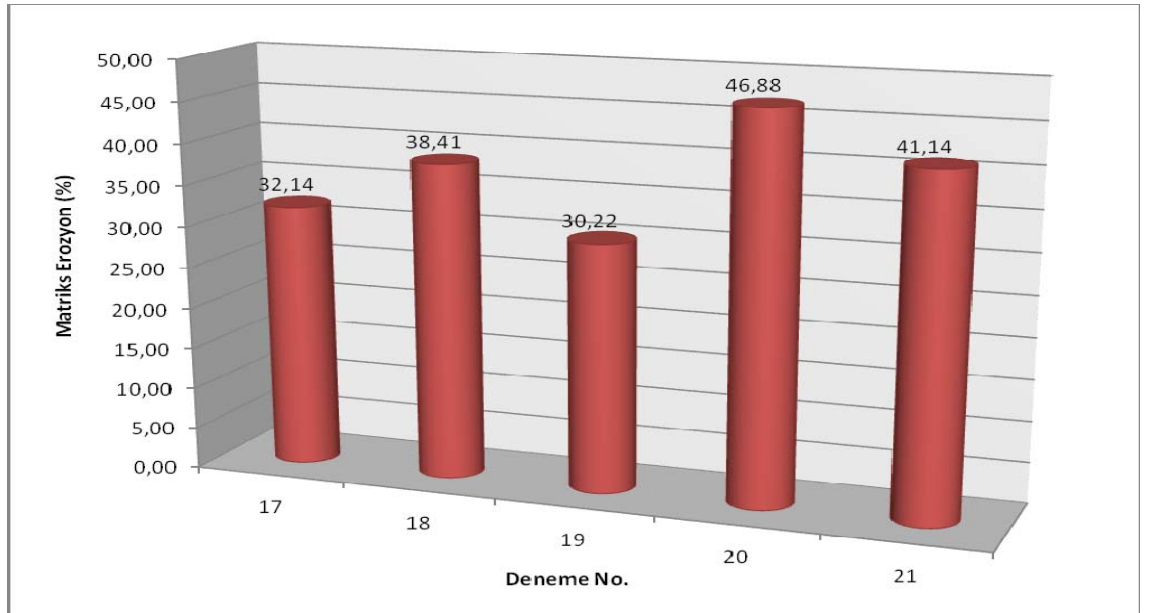
4.5.3 B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Laktat Tamponunda Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Test Sonuçları

B-g-PMA/MMT ürünlerinden hazırlanan tabletler laktat tamponunda şişme denemesine tabi tutulmuştur. Bölüm 3.2.4.2’de ayrıntılı olarak anlatılan pH 5 laktat tamponundaki

şişme test sonuçları aşağıda Şekil 4.19'da ve matriks erozyonları da Şekil 4.20'de sunulmuştur.



Şekil 4.19: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Laktat Tamponunda Şişme Değerleri



Şekil 4.20: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Laktat Sonrası Matriks Erozyon Değerleri

4.5.4 B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin *In Vitro* Biyoyapışabilirlik Testi Sonuçları

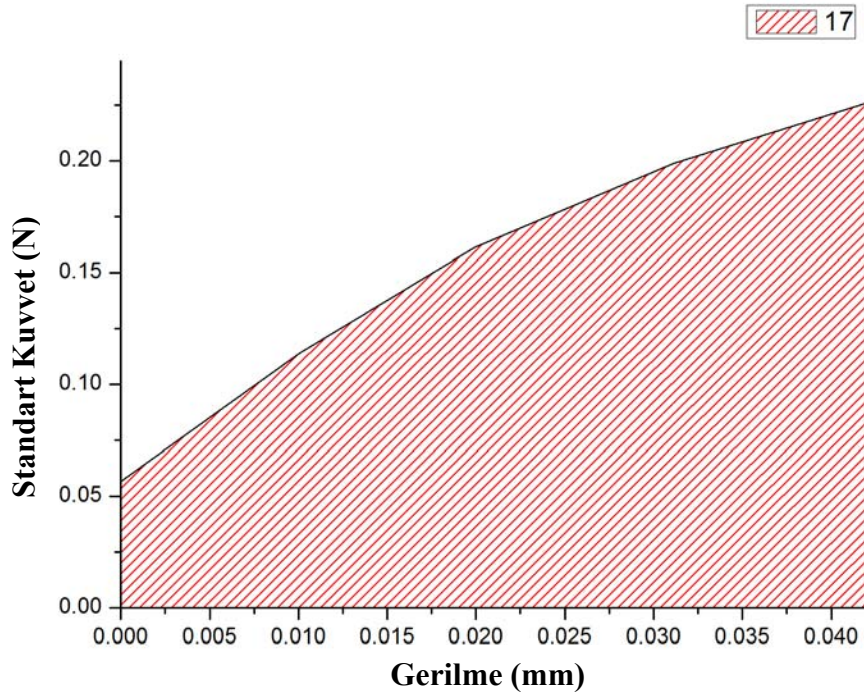
B-g-PMA/MMT kopolimerlerinden elde edilen başarılı olan tabletlere uygulanan ve Bölüm 3.2.4.3'te uygulaması ayrıntılı olarak anlatılan *in vitro* biyoyapışabilirlik testi sonuçları Tablo 4.5-4.6'da ve Şekil 4.21-4.25'te sunulmuştur.

Tablo 4.5: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Adezyon İşİ Test Sonuçları (mJ/cm²)

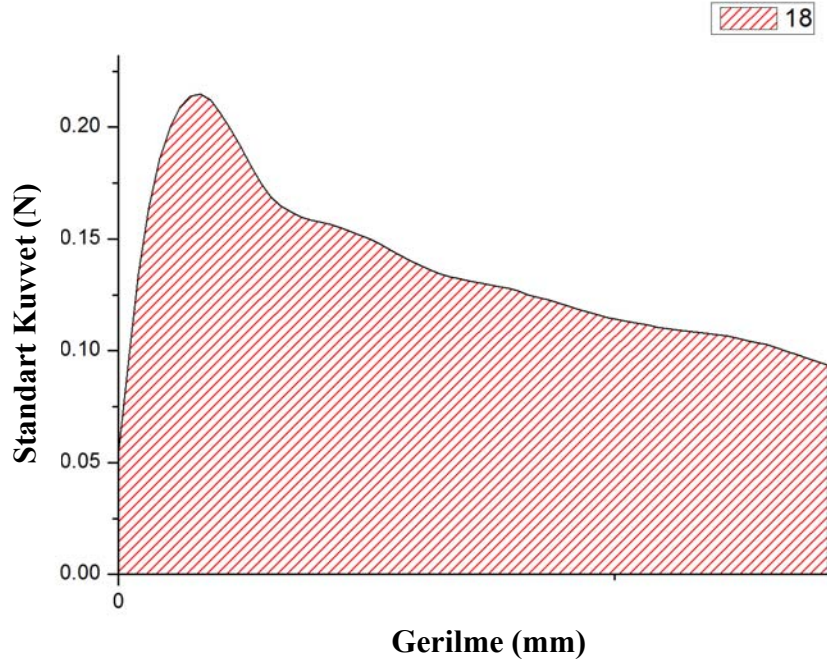
Tablet	17	18	19	20	21
Adezyon İşİ (mJ/cm ²)	0,0060	0,0870	0,1331	0,1950	0,4057

Tablo 4.6: B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Adezyon İşİ Test Sonuçları (N)

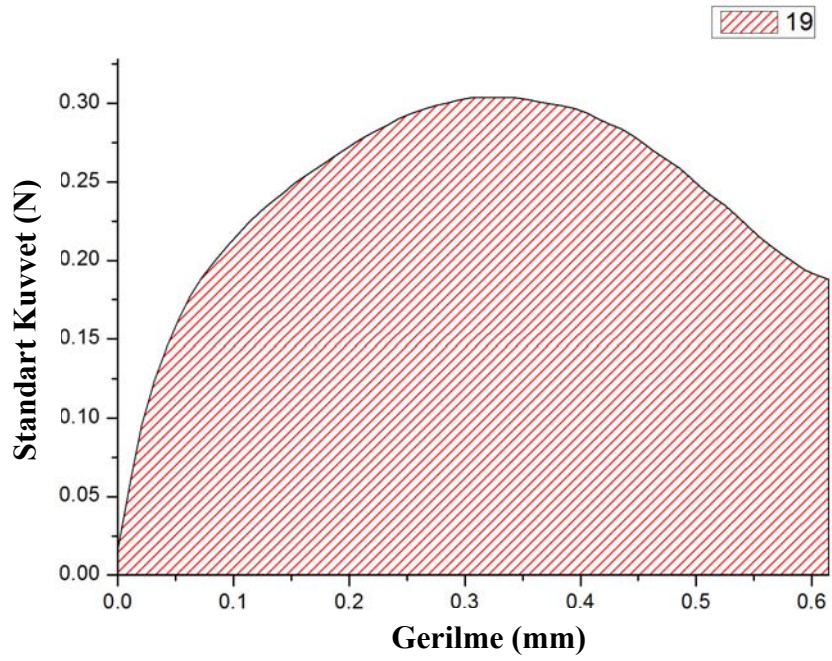
Tablet	17	18	19	20	21
Ayrılma Kuvveti (N)	0,2265	0,2148	0,3040	0,3189	0,3517



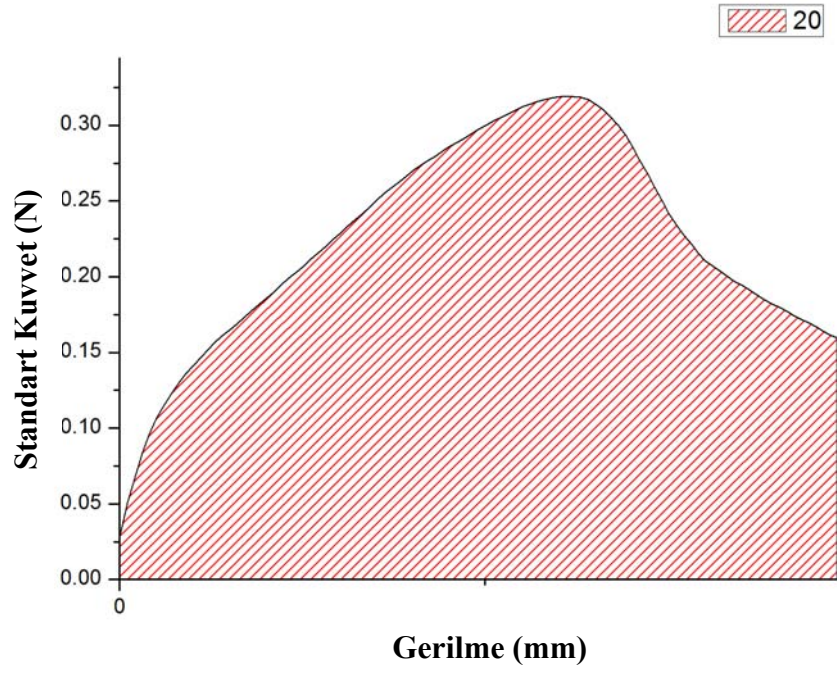
Şekil 4.21: Deneme 17 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşİ Grafiği



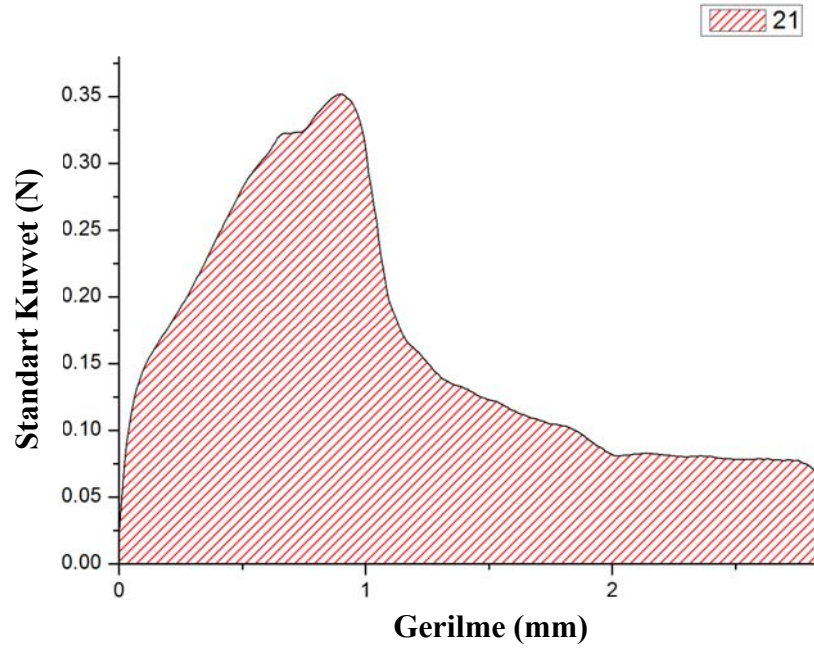
Şekil 4.22: Deneme 18 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği



Şekil 4.23: Deneme 19 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği



Şekil 4.24: Deneme 20 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği



Şekil 4.25: Deneme 21 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği

4.5.5 B-g-PMA/MMT Kopolimerlerine Uygulanan Mekanik Dayanım Testi Sonuçları

B-g-PMA/MMT kopolimerlerinden elde edilerek suda ve laktat tamponunda şişme testi sonunda başarılı olan tabletlere uygulanan ve Bölüm 3.2.4.4'te uygulaması ayrıntılı olarak anlatılan mekanik dayanım testi sonuçları Tablo 4.7 ve Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Tablo 4.7: Suda Şişme Testi Sonunda Başarılı Olan B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Mekanik Özellikleri

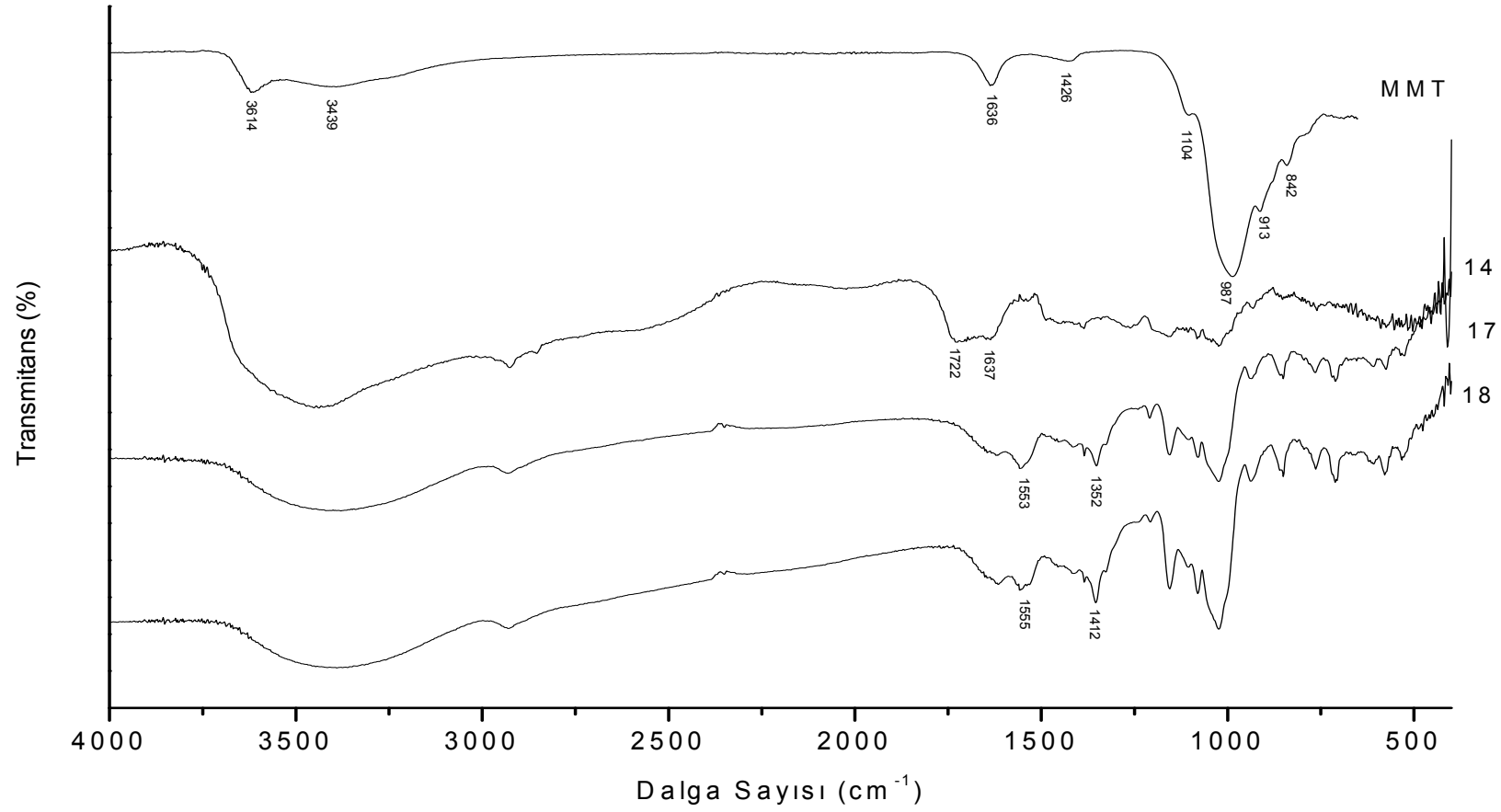
Tablet	17	18	19	20	21
E_{mod} (MPa)	5,4401	1,0055	0,5982	1,1379	4,7203
F_{max} (N)	1,9057	0,4636	0,2044	0,2284	0,6742
dL (%)	19,6476	28,9115	23,7178	16,1794	14,8733

Tablo 4.8: Laktat Tamponunda Şişme Testi Sonunda Başarılı Olan B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Mekanik Özellikleri

Tablet	17	18	19	20	21
E_{mod} (MPa)	1,07344	6,5052	4,3284	0,7733	20,7270
F_{max} (N)	3,2433	2,5690	1,2292	4,4740	4,2044
dL (%)	27,9170	60,1770	35,3843	60,1760	26,1095

4.5.6 B-g-PMA/MMT Kopolimerlerine Uygulanan FTIR Analiz Sonuçları

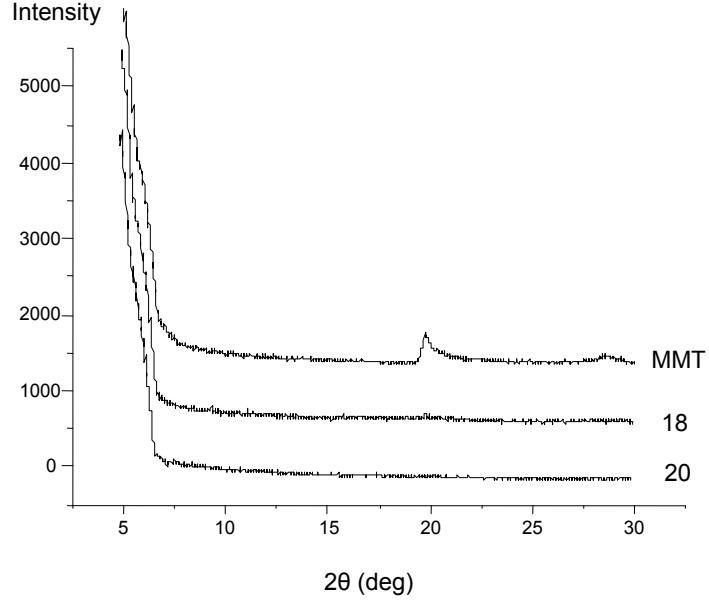
Kullanılan MMT'in ve Bölüm 3.2.1'de belirtildiği gibi elde edilen B-g-PMA/MMT graft ürünlerinin Bölüm 3.2.4.4'te belirtildiği şekilde gerçekleştirilen FTIR spektrasi aşağıda Şekil 4.26'da sunulmuştur.



Şekil 4.26: B-g-PMA/MMT kopolimerlerine ait FTIR spektrasi

4.5.7 N-g-PMA/MMT Kopolimerlerine Uygulanan XRD Analiz Sonuçları

B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin XRD analizi Bölüm 3.2.4.5'te belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar aşağıda Şekil 4.27'de sunulmuştur.

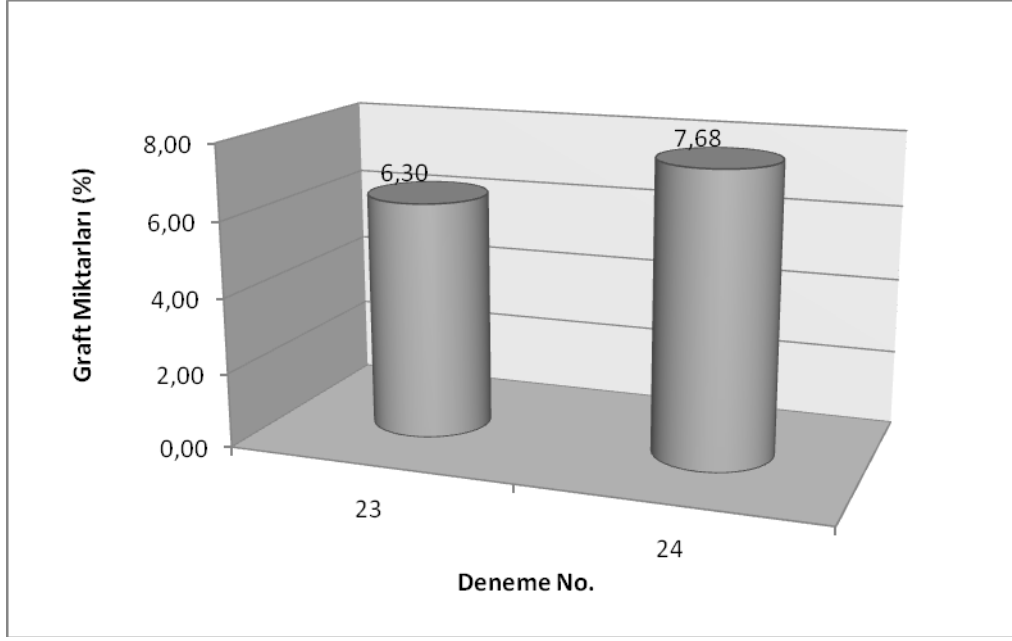


Şekil 4.27: B-g-PMA/MMT kopolimerlerinin XRD analizi

4.6 B-AGE VE B-AGE-PMA ÜRÜNLERİNE UYGULANAN TEST SONUÇLARI

4.6.1 B-AGE-PMA Kopolimerlerinin Graft Miktarı Tayini

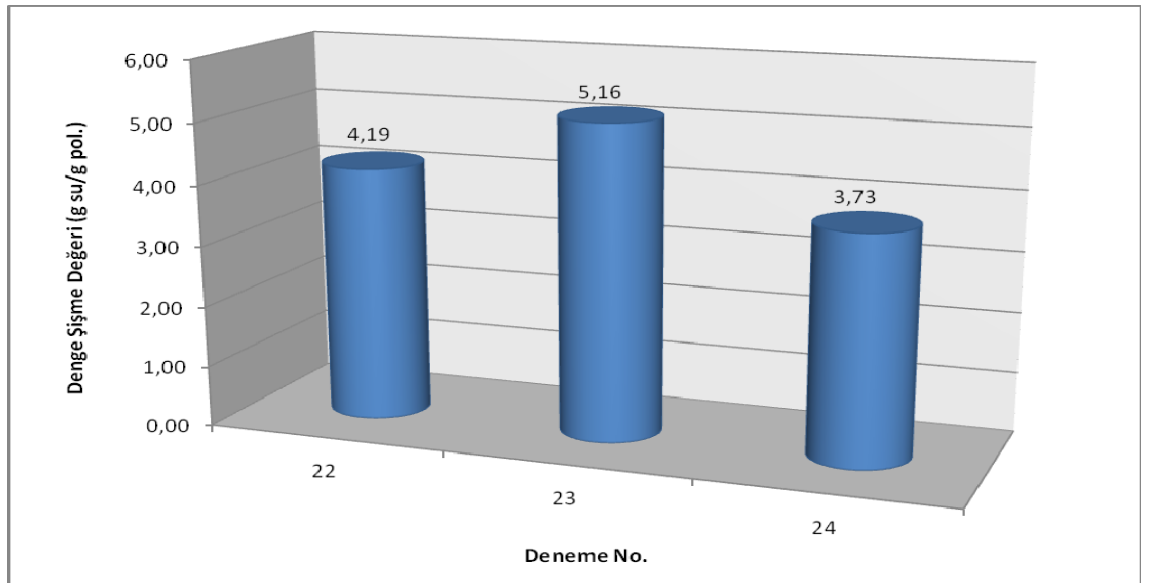
B-AGE-PMA kopolimerlerinin %GM Şekil 4.28'de verilmiştir.



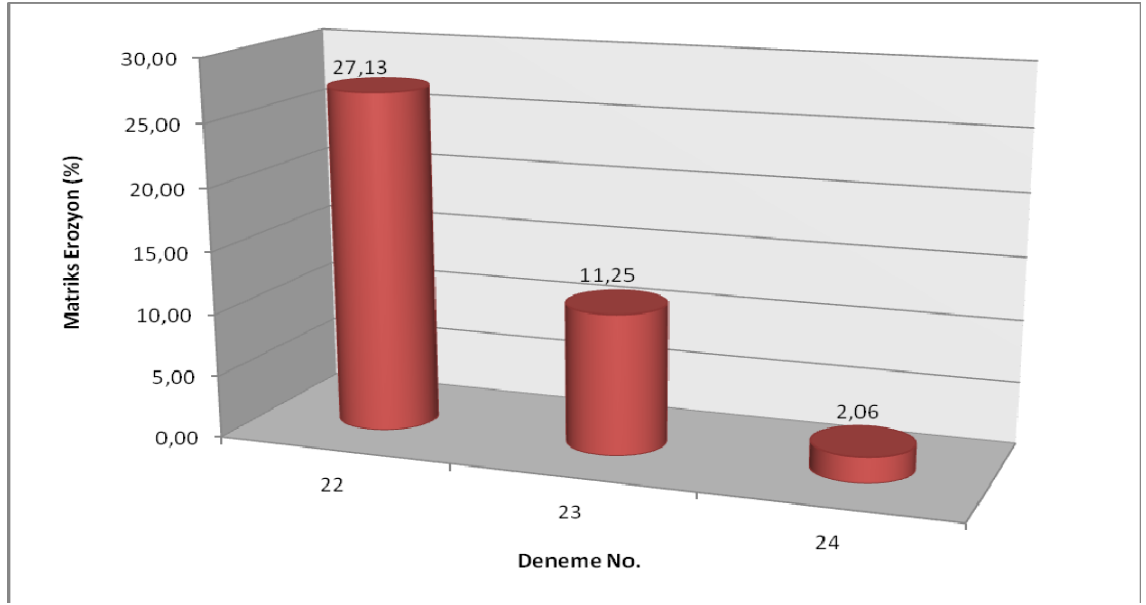
Şekil 4.28: B-AGE-PMA Kopolimerlerinin Graft Miktarları

4.6.2 B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin Suda Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Test Sonuçları

B-AGE ve B-AGE-PMA ürünlerinden elde edilen tabletlere uygulanan Bölüm 3.2.4.2’de ayrıntılı olarak anlatılan suda şişme test sonuçları aşağıda Şekil 4.29’da ve matriks erozyonları da Şekil 4.30’da sunulmuştur.



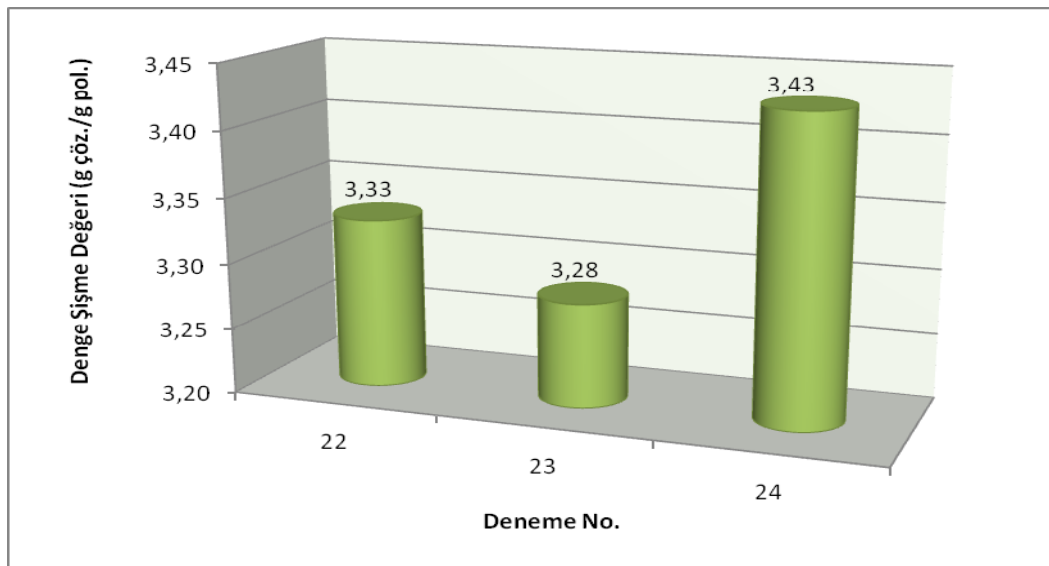
Şekil 4.29: B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin Suda Şişme Değerleri



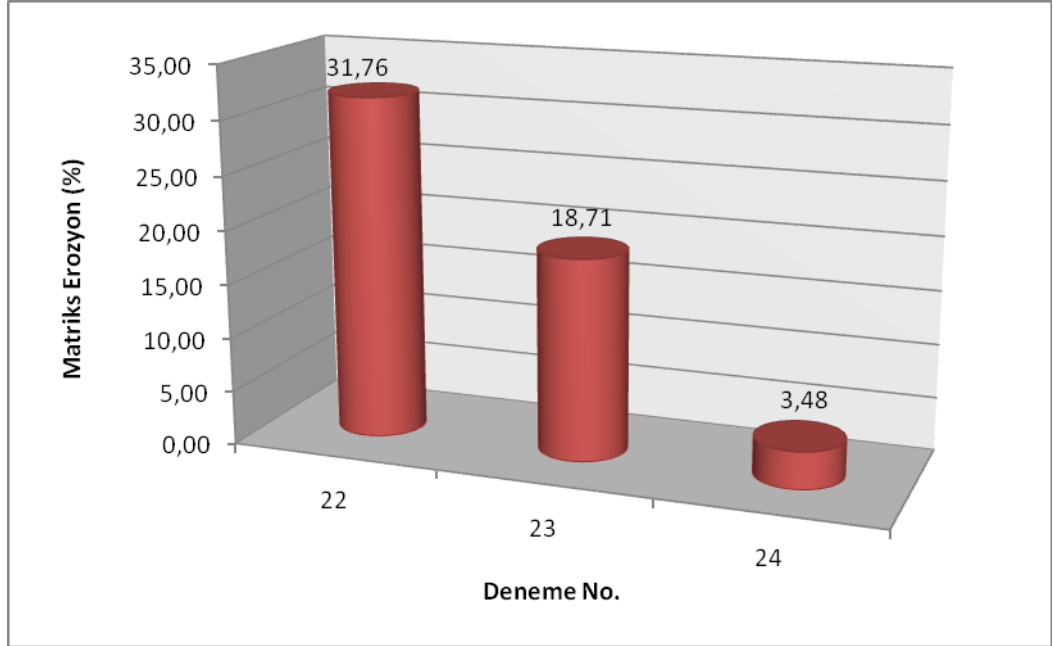
Şekil 4.30: B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin Suda Şişme Sonrası Matriks Erozyonları

4.6.3 B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin Laktat Tamponunda Şişme Denge Değeri Tayini ve Matriks Erozyon Test Sonuçları

B-AGE ve B-AGE-PMA ürünlerinden hazırlanan tabletler laktat tamponunda şişme denemesine tabi tutulmuştur. Bölüm 3.2.4.2’de ayrıntılı olarak anlatılan pH 5 laktat tamponundaki şişme test sonuçları aşağıda Şekil 4.31’de ve matriks erozyonları da Şekil 4.32’de sunulmuştur.



Şekil 4.31: B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin Laktat Tamponunda Şişme Değerleri



Şekil 4.32: B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin Laktat Sonrası Matriks Erozyonları

4.6.4 B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinin *İn Vitro* Biyoyapışabilirlik Testi Sonuçları

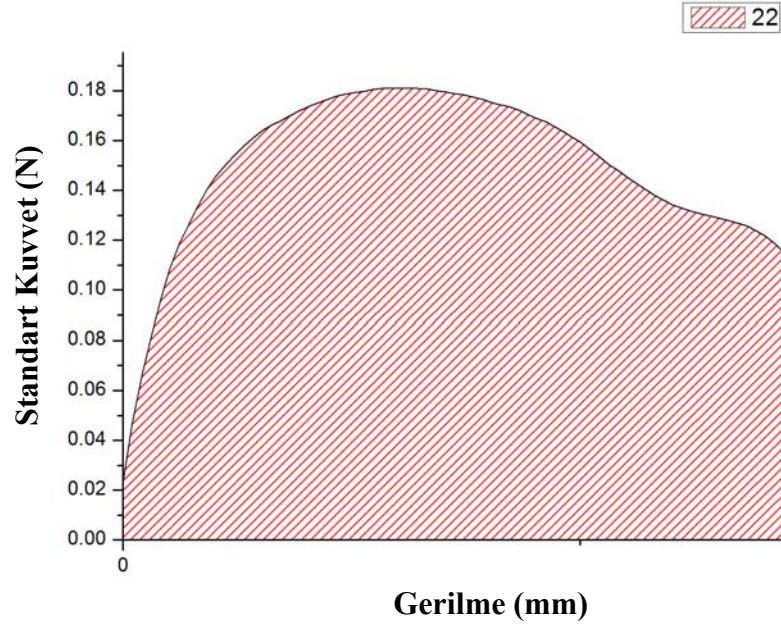
B-AGE ve B-AGE-PMA ürünlerinden elde edilen tabletlere uygulanan ve Bölüm 3.2.4.3'te uygulaması ayrıntılı olarak anlatılan *in vitro* biyoyapışabilirlik testi sonuçları Tablo 4.9-4.10'da ve Şekil 4.33-4.35'te sunulmuştur.

Tablo 4.9: B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinden Hazırlanan Tabletlerin Adezyon İşi Test Sonuçları (mJ/cm^2)

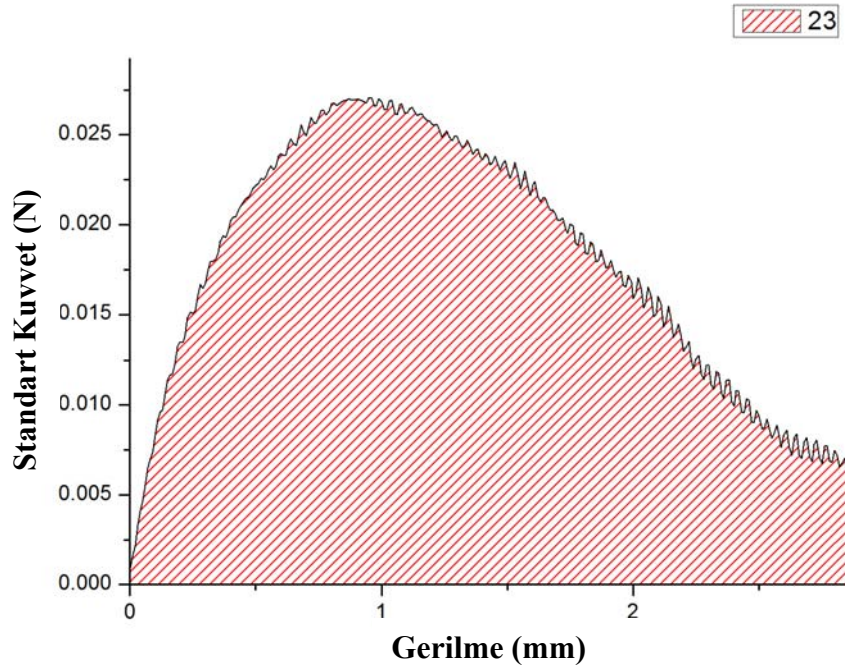
Tablet	22	23	24
Adezyon İşi (mJ/cm^2)	0,0975	0,0449	0,0587

Tablo 4.10: B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerinden Hazırlanan Tabletlerin Adezyon İşi Test Sonuçları (N)

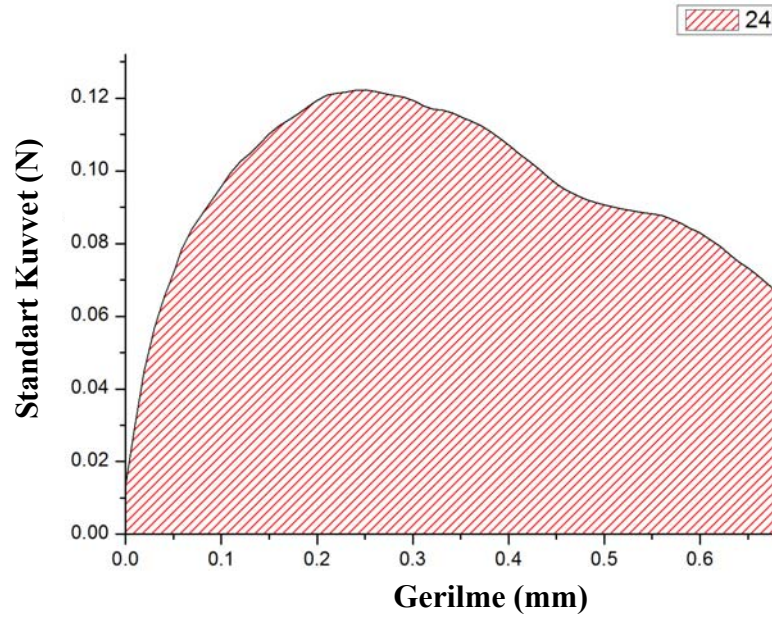
Tablet	22	23	24
Ayrılma Kuvveti (N)	0,1809	0,0271	0,1223



Şekil 4.33: Deneme 22 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği



Şekil 4.34: Deneme 23 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği



Şekil 4.35: Deneme 24 Ayrılma Kuvveti – Adezyon İşi Grafiği

4.6.5 B-AGE ve B-AGE-PMA Ürünlerine Uygulanan Mekanik Dayanım Testi Sonuçları

B-g-PMA/MMT kopolimerlerinden elde edilerek suda ve laktat tamponunda şişme testi sonunda başarılı olan tabletlere uygulanan ve Bölüm 3.2.4.4'te uygulaması ayrıntılı olarak anlatılan mekanik dayanım testi sonuçları Tablo 4.11 ve Tablo 4.12'de sunulmuştur.

Tablo 4.11: Suda Şişme Testi Sonunda Başarılı Olan B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Mekanik Özellikleri

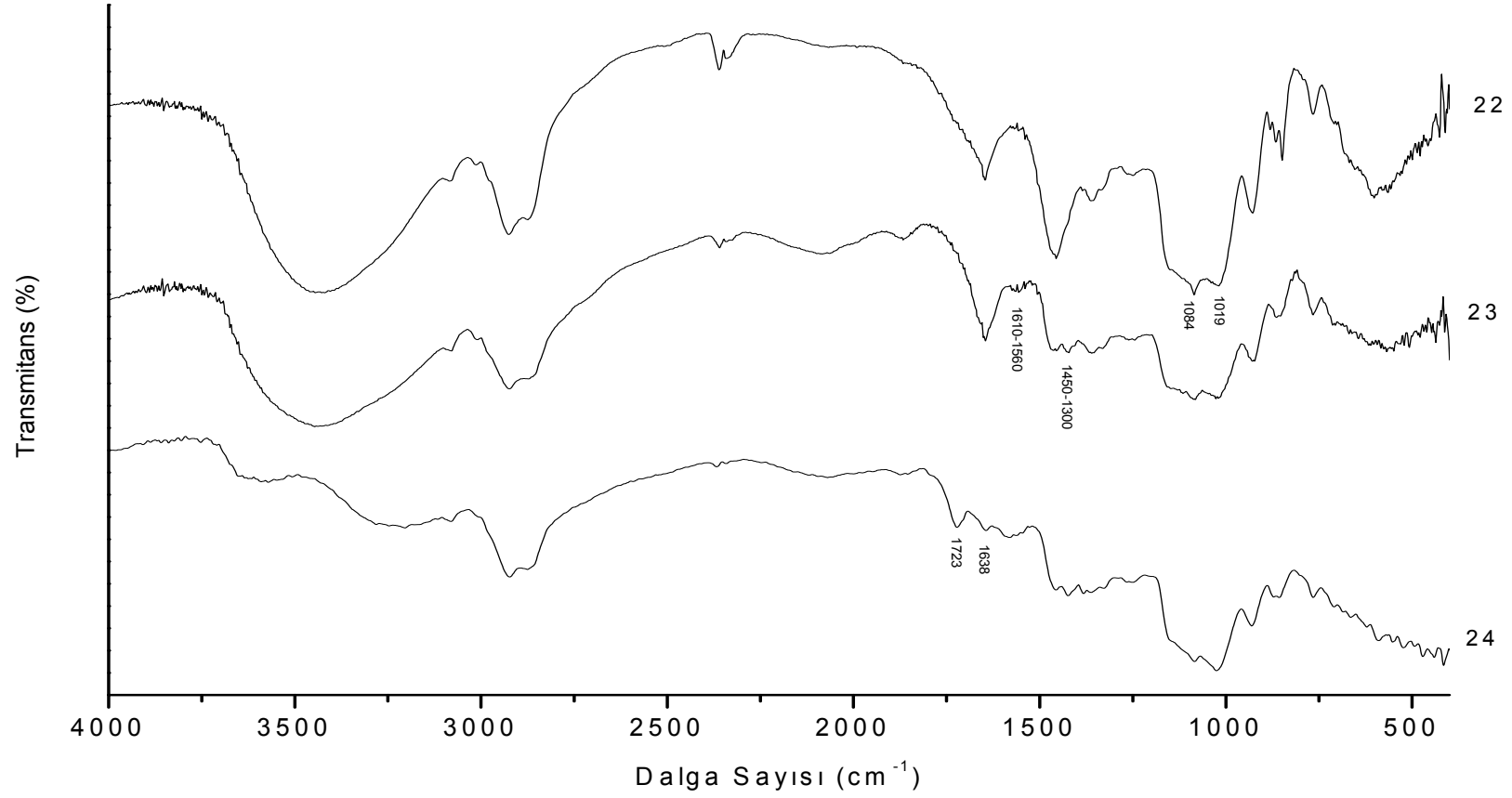
Tablet	22	23	24
E_{mod} (MPa)	0,7510	0,3448	0,2506
F_{max} (N)	0,1819	0,1980	0,3679
dL (%)	27,0062	45,7640	33,7203

Tablo 4.12: Laktat Tamponunda Şişme Testi Sonunda Başarılı Olan B-g-PMA/MMT Kopolimerlerinin Mekanik Özellikleri

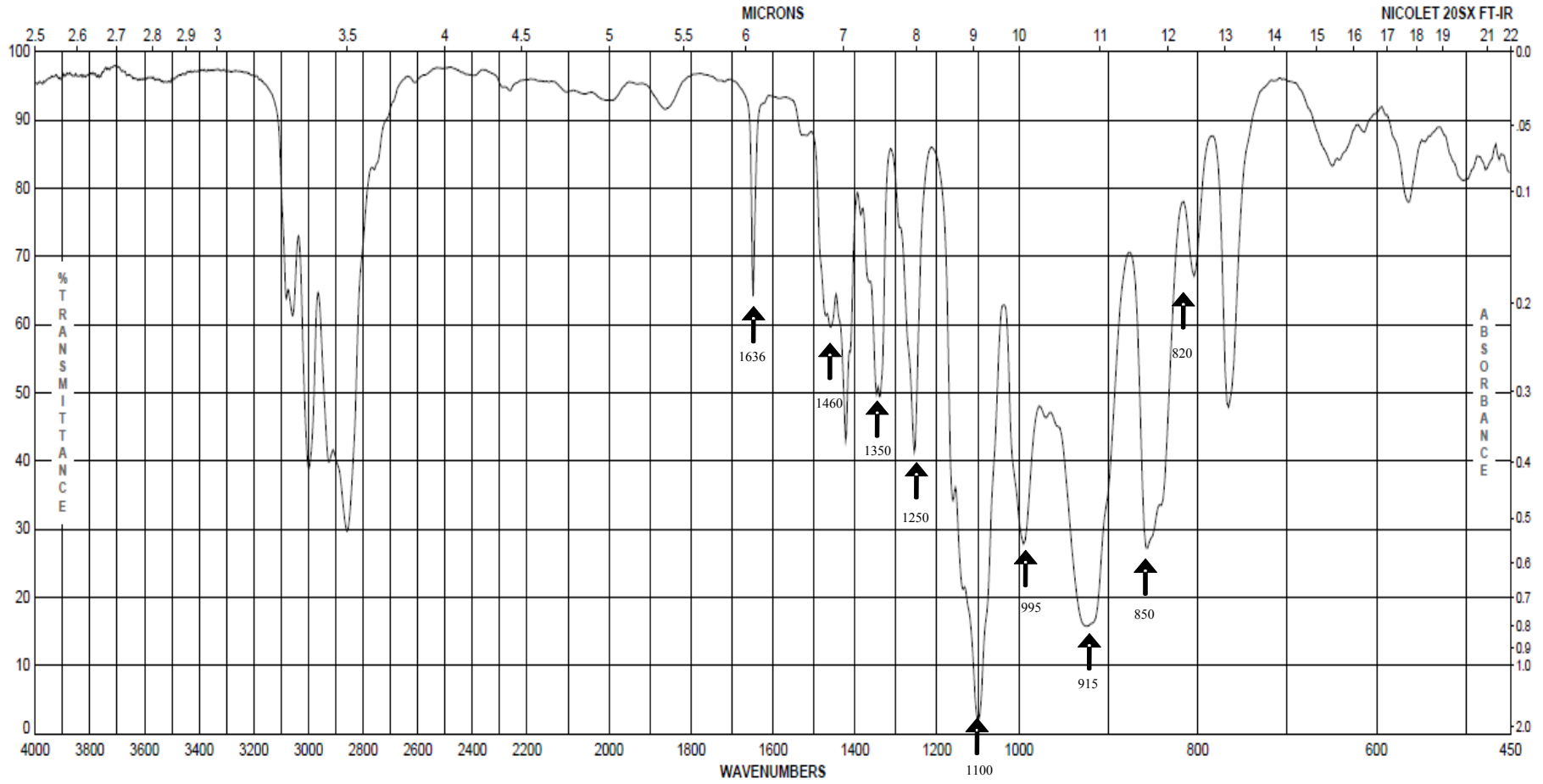
Tablet	22	23	24
E_{mod} (MPa)	0,2883	0,5430	0,3900
F_{max} (N)	0,5750	0,7006	0,3404
dL (%)	27,6413	64,1045	39,6810

4.6.6 B-AGE ve B-AGE-PMA Kopolimerlerine Uygulanan FTIR Analiz Sonuçları

Bölüm 3.2.1’de belirtildiği gibi elde edilen B-AGE ve B-AGE-PMA ürünlerinin Bölüm 3.2.4.4’te belirtildiği şekilde gerçekleştirilen FTIR spektrası aşağıda Şekil 4.36’da, kullanılan AGE’e ait FTIR spektrası da Şekil 4.37’de sunulmuştur.



Şekil 4.36: B-AGE ve B-AGE-PMA ürünlerine ait FTIR spektrısı



Şekil 4.37: AGE'e ait FTIR spektrası [111]

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bilhassa son yıllarda bir çok bilimsel araştırmada polimer esaslı etkin madde taşıma sistemleri üzerine yoğun olarak çalışılmaktadır. Bu araştırmalarda odaklanılan önemli noktalardan birisi, taşıma sisteminin doğal polimer esaslı biyoyumlu olmasının yanında biyoyapışabilir bilhassa mukozaya yapışabilir özellikte olmasıdır. Bu tezle sunulan çalışmanın amacı biyolojik uyumlu (biyoyumlu), hidrojel/nanokompozit yapıdaki doğal polimerlerin bir grubu olan nişasta esaslı poli(metakrilik asit) graft kopolimerlerinin (N-g-PMA) farklı başlatıcı tipleri ile sentezi ve ürünlerin yapılarının aydınlatılarak fiziksel özelliklerinin belirlenmesidir.

Bu amaçla kaynaklarda mukozaya yapışabilir biyoyumlu polimerlerin eldesine ait çalışmaların olup olmadığı, varsa hangi polimer yapıların olduğu ve hangi sistemlerde kullanıldığı araştırılmıştır. Kaynaklarda mukozaya yapışabilir biyoyumlu polimerlerin canlı vücudu içerisinde başta ağız olmak üzere burun, deri, mide bağırsak sistemi ve vajina içerisinde olmak üzere ilacın absorpsiyon merkezinde uzatılabilen sürelerde kontrollü salımlarını gerçekleştirebildiği ve bu sistemlerin parental ve oral sistemlere nazaran daha etkili ve zararsız olduğu görülmüştür.

Çalışmada kaynaklarda rastlanmayan ve özelliklerini karşılaştırmak için çeşitli tipte nişastalar (mısır, patates, pirinç, buğday) jelatinize edilerek ve edilmeden, bazı kopolimerlerin eldesinde ise çapraz bağlanma reaktifi olarak NMBA kullanılarak hidrojel yapıda N-g-PMA kopolimerleri elde edilmiştir. Bunların yanında buğday nişastası, MA ve çeşitli oranlarda MMT kullanılarak (%1, %3, %5, %7 ve %10) nanokompozit hidrojel yapıda graft ürünler (B-g-PMA/MMT) elde edilmiştir. Bunların yanında jelatinize edilmiş buğday nişastası farklı bir modifikasyon ön işlemi olarak AGE ile aktive edildikten sonra persülfat başlatıcı kullanılarak ve kullanılmadan metakrilik asit ile graft reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Tüm ürünlerin yapıları Fourier Transform Infrared Spektroskopisi yöntemi (FTIR) kullanılarak ve nanokompozit ürünler durumunda XRD analizleri ile de yapıları aydınlatıldı. Ürünlerin %GM tayin

edilmiştir. Tüm ürünlerin özelliklerini incelemek için bunlardan hazırlanan tabletlerin sudaki ve laktat tamponunda şişme indeksi değerleri, matriks erozyonları, mekanik özellikleri ve seçilen örneklerin biyoyapışabilirlik işi/adezyon işi ve ayrılma kuvveti/yapışma kuvveti değerleri koyun vajina dokusu kullanılarak *in vitro* ortamda saptanmıştır.

Çalışmanın özgün yönü; kaynaklarda rastlanmayan biyoyapışabilir ilaç sistemlerinde hidrojel/nanokompozit hidrojel yapıdaki polimer taşıyıcı olarak kullanılabilecek özellikte çeşitli tipte (mısır, patates, pirinç, buğday) ve CAN başlatıcısı kullanılarak, jelatinizasyon işlemi uygulanarak ve uygulanmadan, çapraz bağlama reaktifi kullanılarak ve kullanılmadan polimetakrilik asit graft kopolimerlerinin sentezi (Deneme 1-16) ve karakterizasyonu, nişasta tiplerinden buğday nişastasası kullanılarak MMT katkılı polimetakrilik asit graft nanokompozit hidrojellerinin sentezi (Deneme 17-21) ve karakterizasyonu, graft reaksiyonunda farklı başlatıcının etkisini incelemek için buğday nişastasası AGE ile aktive edilerek potasyum persülfat başlatıcısı kullanılarak ve kullanılmadan polimetakrilik asit graft kopolimerlerin sentezlenmesi ve karakterizasyonudur (Deneme 22-24).

5.1 N-g-PMA KOPOLİMERLERİNİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

Çalışmada nişasta üzerine metakrilik asit graft reaksiyonları 3 şekilde yapılmıştır. Bunlardan birincisi N-g-PMA kopolimerlerinin hazırlanması ve elde edilen ürünlerin karakterizasyonudur. Bu kopolimerler Bölüm 3.2.1’de belirtilen yöntemle göre Bölüm 4.1’de belirtilen denemelerle elde edildi.

Graft kopolimerler, bilinen yöntem olan CAN başlatıcısı ile kimyasal aktivasyon sağlanarak serbest radikal katılma polimerizasyonu mekanizmalarına göre hazırlandı [108]. Denemelerde monomer olarak MA kullanılarak 4 farklı nişasta tipine (M, P, Pr, B) graft reaksiyonları gerçekleştirildi. Çapraz bağlanmış kopolimerlerde ise çapraz bağlama reaktifi olarak NMBA kullanıldı. Graft kopolimerlerde nişastanın ön işlem görmesinin etkilerini incelemek amacıyla Deneme 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 ve 16’da nişasta jelatinize edilerek kullanıldı. Nişastalara uygulanan jelatinizasyon işlemi Tablo 2.1’de

belirtildiği gibi her nişasta türünün kendine ait jelatinizasyon sıcaklığında opak hale geldiği ana kadar geçen sürede gerçekleştirildi [50]. Kaynaklarda B'nin jelatinizasyon sıcaklığının 58-64 °C olduğu belirtilmesine rağmen çalışmamızda kullanılan B 60 °C'de jelatinize edilmiş ancak bu sıcaklıkta jelatinizasyon gerçekleşmediği için sıcaklık artırılarak yapılan denemelerden sadece 85 °C'de jelatinizasyonun meydana geldiği görüldüğünden bu nişasta tipinde bu sıcaklıkta jelatinizasyon gerçekleştirildi. Denemelerde çapraz bağlayıcının etkisini görebilmek için de Deneme 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15 ve 16'da çapraz bağlayıcı kullanıldı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz kopolimerlerin karakterizasyonu için Bölüm 3.2.4.1'de belirtildiği şekilde %GM tayini ve Bölüm 3.2.4.5'te belirtildiği şekilde FTIR analizi yapıldı. Başarılı sonuç elde edilen kopolimerlerden tablet hazırlamada kullanılanlara ait %GM değerleri Şekil 4.1'de ve FTIR analiz sonuçları ise Şekil 4.14'te sunulmuştur. Şekilden de görüldüğü gibi M kullanıldığında jelatinizasyon işleminin uygulanmasına ve çapraz bağ bileşiği kullanılmasına bağlı olarak elde edilen ürünlerin %GM 5,16-16,61 arasında değişmektedir. Jelatinizasyon ön işlemi uygulamanın %GM'nı 12,53'ten 16,61'e arttırdığı, çapraz bağ reaktifi kullanmanın GM'nı beklenildiği gibi 12,53'ten 5,16 değerine düşürdüğü ancak aynı miktarda çapraz bağ bileşiği kullanılmasına rağmen jelatinizasyon işlemi uygulandığı için 5,16'dan 15,39'a arttırdığı görülmektedir. P kullanıldığında jelatinizasyon işleminin uygulanmasına ve çapraz bağ kullanılmasına bağlı olarak elde edilen ürünlerin %GM'ları 4,52-41,38 arasında değişmektedir. Jelatinizasyon ön işlemi uygulamanın %GM'nı 4,52'den 41,38'e arttırdığı, çapraz bağ reaktifi kullanımının %GM'nı hemen hemen değiştirmedeği (4,52 iken 5,77), ancak aynı miktarda çapraz bağ bileşiği kullanılmasına rağmen jelatinizasyon işlemi uygulandığı için 5,77'den 17,69'a arttırdığı görülmektedir. Pr kullanıldığında jelatinizasyon işleminin uygulanmasına ve çapraz bağ bileşiği kullanılmasına bağlı olarak elde edilen ürünlerin %GM 4,40-14,26 arasında değişmektedir. Jelatinizasyon ön işlemi uygulamanın %GM'nı 4,40'tan 13,84'e arttırdığı, çapraz bağ reaktifi kullanımı P'nda olduğu gibi GM'nı hemen hemen değiştirmedeği (4,40 iken 5,92) ancak aynı miktarda çapraz bağ bileşiği kullanılmasına rağmen jelatinizasyon işlemi uygulandığı için 5,92'den 14,26'ya arttırdığı görülmektedir. B kullanıldığında jelatinizasyon işleminin uygulanmasına ve çapraz bağ bileşiği kullanılmasına bağlı olarak elde edilen ürünlerin %GM 11,97-43,59 arasında değişmektedir. Jelatinizasyon ön işlemi uygulamanın

%GM'nı 30,91'den 43,59'a arttırdığı, çapraz bağ reaktifi kullanmanın GM'nı beklenildiği gibi 30,91'den 11,97 değerine düşürdüğü ancak aynı miktarda çapraz bağ bileşiği kullanılmasına rağmen jelatinizasyon işlemi uygulandığı için 11,97'den 27,01'e arttırdığı görülmektedir. Sonuç olarak dört tip nişasta durumunda da jelatinizasyon işlemi uygulamanın graft reaksiyonu üzerinde olumlu etkisi olduğu açıkça görülmektedir, çapraz bağ reaktifi kullanmanın M ve B durumunda beklenildiği gibi GM'nı düşürdüğü ancak P ve Pr durumunda GM'nı çok fazla etkilemediği görülmüştür. Nişasta tipleri içerisinde en yüksek %GM'na jelatinizasyon işlemi yapılmadan (30,91) ve yapıldıktan sonra (43,59) B kullanılarak ulaşılmıştır. Kaynaklarda [108] mısır nişastası ve CAN başlatıcısı kullanılarak PMA graft ürününün elde edildiği çalışmada sıcaklık, başlatıcı miktarı, süre ve MA konsantrasyonuna bağlı olarak graft reaksiyonu incelenmiş ve %GM'nın 7,79-20 arasında değiştiği bildirilmiştir. Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen sonuçlar kaynakta bulunan benzeri çalışmanın sonuçları ile uyumlu ancak daha yüksek değerdedir (4,40-43,59).

Bilindiği gibi nişasta yapısındaki doğal hidrojel özellikteki makromoleküllerin reaksiyon kabiliyetini etkileyen birincil parametreler; moleküllerindeki çapraz bağ yoğunluğu, çapraz bağların sıklığı, reaksiyon yapılmadan önce jelatinizasyon işleminin uygulanması ve moleküler yapının morfolojisidir. Çalışmada kullanılan nişasta tipleri karşılaştırıldığında ise, tüm nişastalar için aynı reaksiyon şartları (nişasta/monomer/başlatıcı miktarı, sıcaklık, süre vb.) uygulanmasına rağmen yukarıda da belirtildiği gibi ürünlerin GM'ları farklı olmaktadır. Bunun başlıca sebebi kullanılan nişasta tiplerinin (mısır, patates, pirinç, buğday) amiloz-amilopektin ünitelerinin farklı oranlarda olması ve granüllerin morfolojilerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır [52,56].

5.1.1 FTIR Analizi

Şekil 4.13'te çalışmada kullanılan 4 tip nişastaya (M, P, Pr, B) ait FTIR spektrasi görülmektedir. Şekilden de görüldüğü gibi tüm nişastaların FTIR spektrasi, kökenlerinin farklı bitkiler olmasına, amiloz ve amilopektin ünitelerinin miktarlarına bağlı olarak beklenildiği gibi pik şekilleri, büyüklükleri ve şiddetlerindeki ufak farklılıklar hariç hemen hemen aynıdır. Spektroda karakteristik absorpsiyon tepeleri olan 3200-3450 cm^{-1}

aralığında nişastanın yapısında bulunan glikozidik halkaya ait derin ve yaygın pik, 2927-2931 cm^{-1} aralığında ve maksimumu 2930 cm^{-1} de bulunan C-H bağlarının gerilme titreşimine ait olan pik, 1470-1250 cm^{-1} aralığında bulunan serbest metilol gruplarının gerilme titreşiminden ileri gelen geniş ve derin pik ve 1157-1080 cm^{-1} aralığında bulunan yapıda serbest OH gruplarının bulunmasından dolayı C-O bağının gerilme titreşiminden ileri gelen geniş pik görülmektedir [112,113].

Şekil 4.14'te ise seçilen graft kopolimerlerine (Deneme 4 ve Deneme 15 ürünleri) ait FTIR spektrası sunulmuştur. Graft reaksiyonu sonucunda oluşan kopolimerleri çöktürebilmek için, ürünlerin NaOH çözeltisi ile nötrleştirilmesi sonucunda graft olan polimetakrilik asitteki karboksilik asit grupları sodyum tuzu haline dönüştüğü için (Bölüm 4.1), ürünlere ait FTIR spektrada; 1715-1692 cm^{-1} aralığında ve maksimumu 1700 cm^{-1} 'de bulunması gereken MA monomerinin COOH grubundaki C=O grubunun gerilme titreşimine ait büyük ve keskin pikin olmaması, bunun yerine 1610-1550 cm^{-1} aralığında maksimumu yaklaşık 1557 cm^{-1} ve 1455-1300 cm^{-1} aralığında maksimumları yaklaşık 1455 ve 1383 cm^{-1} 'de bulunan graft zincirdeki karboksilat (R-COONa) gruplarının asimetrik ve simetrik gerilme titreşimine ait absorpsiyon tepelerinin ortaya çıkması ve 1680-1600 cm^{-1} aralığında maksimumu yaklaşık 1636 cm^{-1} 'de olması gereken MA monomerinin vinil grubundaki C=C bağının gerilme titreşimine ait büyük keskin pikin görülmemesi, nişasta tiplerine polimetakrilatın (polimetakrilik asidin sodyum tuzu) graft reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir [114].

5.2 N-g-PMA KOPOLİMERLERİNDEN HAZIRLANAN TABLETLERİN ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda N-g-PMA kopolimerlerinden Bölüm 3.2.3'te belirtilen yöntemle göre tabletler hazırlandı.

Elde edilen tabletlerin, laboratuvar şartlarında destile suda ve *in vitro* vajina ortamını sağlayan pH 5 laktat tamponu içerisindeki davranışları Bölüm 3.2.4.2'de belirtildiği şekilde incelenmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildikten sonra seçilen tabletlerin

biyoadezyon ve mekanik özellikleri Bölüm 3.2.4.3 ve Bölüm 3.2.4.4'te belirtildiği şekilde incelenmiştir.

5.2.1 Şişme Davranışları ve Matriks Erozyon Değerleri

Deneysel olarak bulunan şişme denge değerleri bulunduğu ortamda (suda veya laktat tamponunda) erozyona uğramadan kalmış (dağılmadan) tablet kütlelerinin şişme denge değeri olduğundan tabletlerin bu her iki özelliği (şişme ve matriks erozyonu) aşağıda birlikte değerlendirilerek sunulmuştur.

Şekil 4.2 ve 4.3'te hazırlanan tabletlerin destile sudaki şişme denge değerleri ve matriks erozyon değerleri görülmektedir. M kullanıldığında jelatinizasyon işleminin uygulanmasına ve çapraz bağ bileşiği kullanılmasına bağlı olarak elde edilen ürünlerden hazırlanan tabletlerin şişme denge değerleri 0,85-15,28 g su/g polimer arasında değişmektedir. Matriks erozyon değerleri ise %9,77-56,49 arasında değişmektedir. P kullanıldığında jelatinizasyon işleminin uygulanmasına ve çapraz bağ bileşiği kullanılmasına bağlı olarak elde edilen ürünlerden hazırlanan tabletlerin şişme denge değerleri 5,51 ve 7,13 g su/g polimer'dir. Deneme 8 ürününden (g çb P) elde edilen tablet suda 4. saatin sonunda tamamen dağılmıştır. Deneme 6 ürünü (g P) ise toz halde dahi çok kırılıgandır, bu nedenle sıkıştırılıp düzgün bir tablet haline getirilemediğinden suda/laktat tamponunda şişme ve suda/laktat tamponunda dayanıklılık testleri uygulanmamıştır. Diğer ürünlerin matriks erozyon değerleri ise %11,35 ve 14,6'dir. Pr kullanıldığında jelatinizasyon işleminin uygulanmasına ve çapraz bağ bileşiği kullanılmasına bağlı olarak elde edilen ürünlerden hazırlanan tabletlerin şişme denge değerleri 2,76-13,04 g su/g polimer arasında değişmektedir. Matriks erozyon değerleri ise %4,27-44,31 arasında değişmektedir. B kullanıldığında jelatinizasyon işleminin uygulanmasına ve çapraz bağ bileşiği kullanılmasına bağlı olarak elde edilen ürünlerden hazırlanan tabletlerin şişme denge değerleri 3,97-123,23 g su/g polimer arasında değişmektedir. Matriks erozyon değerleri ise %4,62-43,10 arasında değişmektedir.

Ürünlerden %GM'ları ve destile sudaki şişme değerlerine bağlı olarak seçilenlerden hazırlanan tabletlerin pH 5 laktat tamponundaki şişme denge değerleri ve matriks erozyon değerleri Şekil 4.4-4.5'te görülmektedir. M grubunda hazırlanan tabletlerin

şişme denge değerleri 3,8 ve 3,92 g çözelti/g polimer'dir. Matriks erozyon değerleri ise %30,61 ve %31,13'dir. B grubunda hazırlanan tabletlerin şişme denge değerleri 1,99-5,24 g çözelti/g polimer arasında değişmektedir. Matriks erozyon değerleri ise %15,52-28,73 arasında değişmektedir. Diğer ürünler ise dağıldıklarından sağlıklı sonuçlar elde edilememiştir.

Bilindiği gibi polimerlerin şişme davranışları başlıca şişme ortamının karakteristiklerine (pH değeri, iyonik güç ve yük sayısı, tuz derişimleri vb.) ve polimerin moleküler yapısına (şebekenin elastikliği, hidrofilik fonksiyonel grupların varlığı, miktarı, tipi ve çapraz bağ yoğunluğu vb.) bağlıdır. Tüm ürün grupları için suda ve laktat tamponundaki şişme davranışları karşılaştırıldığında genel olarak tabletlerin sudaki şişme denge değerlerini laktat tamponundaki şişme denge değerlerinden beklenildiği gibi daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonuç başlıca polimer molekülü ile bulunduğu ortam olan çözeltinin (çalışmada laktat pH 5 tampon çözeltisi) arasındaki ozmotik basınç azalmasından ortaya çıkmaktadır ve polimer molekülü tuzların bulunduğu ortamda genişlemek yerine büzülme/kapanma davranışı göstermektedir. Bu durum bazı ürün grupları için hazırlanan tabletlerin laktat tamponunda daha az dağılması dolayısıyla erozyon değerlerini daha düşük olmasını sağlamaktadır.

5.2.2 Mekanik Özellikleri

Deneme 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ve 13 ürünlerinin bazı özelliklerinin (%GM, suda/laktat tamponunda şişme ve suda/laktat tamponunda dayanıklılık veya tablet haline getirilemediğinden) kabul edilebilir olmaması nedeniyle bu ürünlerden hazırlanan tabletlere mekanik ve biyoadezyon testleri uygulanmamıştır. Deneme 4 ve 16 (g çb M ve g çb B) ürünlerinden hazırlanan tabletler suda hacımlı yaygın jöle kıvamına geldiğinden sudan çıkarıldıktan sonra mekanik özelliklerine bakılamamıştır. Deneme 2 (g M) ürününden hazırlanan tablet ise hem suda hem de laktat tamponunda hacımlı yaygın jöle kıvamına geldiğinden sudan ve laktat tamponundan çıkarıldıktan sonra mekanik özelliklerine bakılamamıştır.

Yukarıda da belirtildiği gibi N-g-PMA ürünlerinden seçilen Deneme 12, Deneme 14 ve Deneme 15 ürünlerinden hazırlanan tabletlere suda bekletildikten sonra Deneme 4, 12,

14, 15 ve 16 ürünlerinden hazırlanan tabletlere ise pH=5 laktat tamponunda bekletildikten sonra mekanik dayanım testi uygulanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.3-4.4'te verilmiştir.

24 saat boyunca suda ve laktat tamponunda bekletilen örneklere en fazla %60 deformasyon sağlanana kadar 1,2 mm kalınlığında proba 1 mm/dk hızla kuvvet uygulandı (Bölüm 3.2.4.4). Tabletler suda bekletildikten sonra Deneme 12 ürününe ait elastik modül (E_{mod}) değeri 1,89 MPa, Deneme 14 ürününe ait E_{mod} değeri 0,73 MPa iken Deneme 15'e ait E_{mod} değeri ise 0,14 MPa'dır. Bu ürünlere ait maksimum deformasyonun (def_{max}) meydana geldiği maksimum kuvvet ($maxF$) değeri ise sırasıyla ($def_{max}-maxF$); %44,78-10,27 N, %47,56-4,12 N ve %47,26-0,50 N'dur. Tablo 4.3'ten de görüldüğü gibi ürünlerin deformasyon miktarları hemen hemen aynı olup yaklaşık %45 ile %47,5 arasında değişmektedir. Ancak Pr kullanılarak sentezlenen Deneme 12 ürününden hazırlanan tablet, beklenildiği gibi aynı deformasyonu daha yüksek kuvvet (10,27 N) uygulandığında göstermektedir. Bunun başlıca nedeni Deneme 14 ve 15'e göre graft zincirinin yapısındaki çapraz bağlar nedeniyle suda az şişmektedir dolayısıyla hidrojel yapıları daha sıkı ve dayanıklı bir yapıdır. Bu da tabletin elastik modülünün daha yüksek olmasına dolayısıyla diğer tabletlerle aynı deformasyonu daha yüksek kuvvet uygulandığında gösterdiğini belirtmektedir.

Tabletler pH=5 laktat tamponunda bekletildikten sonra E_{mod} değerleri; Deneme 4 için 0,33 MPa, Deneme 12 ürünü için 1,00 MPa, Deneme 14 için 0,53 MPa, Deneme 15 için 1,33 MPa ve Deneme 16 için ise 0,23 MPa'dır. Bu ürünlere ait maksimum deformasyonun meydana geldiği (def_{max}) maksimum kuvvet ($maxF$) değerleri ise sırayla ($def_{max}-maxF$); %60,12-2,19 N, %32,77-6,30 N, %60,05-5,03 N, %60,04-11,45 N, ve %43,69-1,61 N'dur. Bu grupta da aynı deformasyona ulaşan ürün grubu karşılaştırıldığında (%60 deformasyon) Tablo 4.4'ten de görüldüğü gibi B kullanılarak sentezlenen Deneme 15 ürününden hazırlanan tablet aynı deformasyonu daha yüksek kuvvet (11,45 N) uygulandığında göstermektedir.

5.2.3 Biyoyapışabilirlik Özellikleri

Yukarıda da belirtilen nedenden dolayı *in vitro* biyoyapışabilirlik testi özellikleri uygun olan tabletlere Bölüm 3.2.4.3'te belirtildiği şekilde uygulanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.1-4.2'de ve Şekil 4.6-4.12'de verilmiştir.

Bilindiği gibi “biyoyapışabilirlik” genel anlamda doğal veya sentetik polimerlerin biyolojik yapılara bağlanmasıdır. Eğer bağlanılan yapı göz, ağız/geniz boşluğu, gastrointestinal sistem ve vajina gibi mukozal membranın bulunduğu biyolojik yapılar ise ve biyoyapışabilen sistemler mukozal membranlara uygulandığından bu özelliğin ismi daha spesifik bir hali ifade etmek amacıyla “mukozaya yapışabilirlik” adını almaktadır. Mukozal membranlar, başlıca koruyucu engel olarak rol oynayan aynı zamanda mukozal membranı kaygan hale getiren mukus adı verilen viskoz bir sıvı salgılamaktadır. Mukusun başlıca bileşeni su ve anorganik tuzların yanında musin adı verilen bir glikoproteindir.

Mukozaya yapışabilirlik özelliğinden sorumlu olan başlıca iki temel bileşen bulunmaktadır: mukus dolayısıyla musinler ve polimerlerdir. Bir polimer molekülünün mukozaya yapışabilmesi başlıca 3 ana adımda olmaktadır:

1. Adım: Polimerin ıslanması ve şişmesi,
2. Adım: Polimer zincirlerinin interpenetrasyonu ve polimer ile musin zincirlerinin arasında girişimin meydana gelmesi,
3. Adım: Girişimli hale gelmiş olan yani birbiriyle karışmış ve dolaşık halde bulunan zincirler arasında kimyasal bağların oluşumudur.

Mukozaya yapışabilirliği etkileyen faktörler ise polimere ait olanlar ile ortama ait olanlar olmak üzere iki kısımda toplanabilir. Polimere ait başlıca faktörler; zincir parçalarının hareketliliği, moleküler esneklik ve şebekenin genişleme özelliği, hidrofilik fonksiyonel grup, hidrojen bağı oluşturma ve hidrasyon, şişme, hidrasyon, jel oluşturma özellikleri, molekül ağırlığı, zincir boyu ve çapraz bağ yoğunluğu, vizkozite, biyoyapışabilen polimer konsantrasyonu, yüzey gerilimleri, yüzey yükleri ve iyonizasyondur. Ortama ait faktörler ise; başlıca ortamın pH'ı, ortamın iyonik kuvveti, temas süresi ve basınçtır.

Tablo ve Şekillerden de görüldüğü gibi, M durumunda Deneme 2 ve 4 ürünlerine ait tabletlerin adezyon işi değerleri sırasıyla 0,72 ve 0,64 mJ/cm², ayrılma kuvveti değerleri ise sırasıyla 0,51 ve 0,30 N olarak bulunmuştur. Bu grupta üründeki graft zincirdeki çapraz bağ miktarının moleküler esnekliği azalttığından beklenildiği şekilde mukozaya yapışabilirlik özelliğini biraz düşürdüğü saptanmıştır.

Pr durumunda Deneme 12 ürününe ait tabletin adezyon işi ve ayrılma kuvveti değerleri sırasıyla 0,20 mJ/cm² ve 0,14 N bulunmuştur.

B durumunda Deneme 13-16 ürünlerinden hazırlanan tabletlerin adezyon işi değerleri sırasıyla 0,26, 0,26, 0,20 ve 0,31 mJ/cm², ayrılma kuvveti değerleri ise sırasıyla 0,14, 0,17, 0,15 ve 0,20 N olarak bulunmuştur. Bu grupta da M grubuna benzer şekilde üründeki graft zincirdeki çapraz bağ miktarının moleküler esnekliği azalttığından beklenildiği şekilde mukozaya yapışabilirlik özelliğini biraz düşürdüğü (Deneme 14 ve 15 ürünleri) ancak çapraz bağlı ürün durumunda jelatinizasyon ön işleminin uygulanmasının (Deneme 16 ürünü) adezyon işini belirgin bir şekilde arttırdığı görülmüştür. Benzer şekilde ayrılma kuvvetinin de jelatinizasyon ön işleminin uygulanması ile arttığı saptanmıştır.

Çalışmada kullanılan nişasta tiplerine göre karşılaştırma yapıldığında ise biyoyapışabilirlik uygulanabilen tabletlerden koyun vajinasına en yüksek mukoadesyon özelliğine sahip ürünün 0,72 mJ/cm² adezyon işi ve 0,51 N ayrılma kuvveti değerlerine sahip Deneme 2 ürünü jelatinizasyon ön işlemini uygulanmış M kullanılarak sentezlenen graft kopolimerin olduğu saptanmıştır.

5.3 B-g-PMA/MMT KOPOLİMERLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Çalışmada B-g-PMA/MMT kopolimerlerinin sentezi Bölüm 3.2.1'de belirtilen yöntemle göre Bölüm 4.2'de belirtilen denemelerle elde edilmiştir.

Nanokompozit hidrojel ürünlerin sentezi için nano parçacık katkı olarak en çok kullanılan kil tipi MMT tercih edilmiştir. Nişasta tipi ve sentez yöntemi olarak ise B kullanılarak jelatinizasyon ön işleminin uygulandığı ve çapraz bağlayıcı kullanılmadan gerçekleştirilen graft reaksiyonu (g B) elde edilen ürünün %GM değerinin yüksek olması, üründen hazırlanan tabletin suda ve laktat tamponunda matris erozyon değerinin düşük olması nedeniyle seçildi. MMT miktarı ise monomer miktarının ağırlıkça %1-10'u arasında değişen oranlarda kullanıldı. Nanokompozit ürünlerin karakterizasyonu için diğer gruptaki ürünlerde olduğu gibi Bölüm 3.2.4.1'de belirtildiği şekilde %GM tayini ve Bölüm 3.2.4.5'te belirtildiği şekilde FTIR ve Bölüm 3.2.4.6'da belirtildiği şekilde XRD analizleri yapılmıştır. Sonuçlar Şekil 4.16, 4.26 ve 4.27'de sunulmuştur.

Şekil 4.16'dan da görüldüğü gibi, elde edilen ürünlerin %GM değerleri MMT miktarına bağlı olarak 9,16-27,70 arasında değişmektedir. %1 ve %3 miktarlarında MMT kullanıldığında ürünlerin %GM değerlerinin çok değişmediği (yaklaşık 13 ve 11), buna karşın %5 ve %7 oranlarında kullanmanın %GM'nı bariz bir şekilde arttırdığı (20,4 ve 27,7) görülmüştür. %10 gibi daha yüksek MMT miktarı ise graft reaksiyonu üzerinden olumsuz bir etkiye neden olarak ürünün GM'nda bariz bir düşmeye (9,16) neden olmuştur. Nitekim kilin bu etkisi, aynı graft reaksiyonunun kil kullanılmadan gerçekleştirildiği Deneme 14 ürününün %GM değerinin 43,59 gibi çok yüksek değer olmasından da açıkça görülmektedir. Bunun muhtemelen aşağıda belirtilen nedenden ileri geldiği düşünülmektedir.

Bilindiği gibi nanokompozit hazırlamada sıklıkla kullanılan MMT kil bileşiğinin monomer miktarının ağırlıkça %1'i kadar oranda kullanılması tercih edilmektedir. Tercih edilen miktarlarda kullanıldığında MMT diğer kil minerallerine göre çok daha yüksek şişme özelliğine sahip olduğundan nanokompozitin şişme özelliği üzerinde sinerjistik bir etki göstermektedir. Tercih edilen miktarların üzerinde ve çok yüksek miktarlarda kullanıldığında ise kildeki komşu kil-kil parçacıklar arası mesafeler çok küçüleceğinden polimerik şebekenin de çok küçülmesine ve daha az miktarda sıvı absorblamasına neden olmaktadır. Nitekim ürünlerin şişme davranışlarında bariz bir şekilde düşmeye neden olmuştur (Şekil 4.17). Aşağıda bu hususa detaylı olarak değinilecektir. Bunlardan başka diğer önemli bir husus MMT aynı zamanda polimer

zincirleri arasında yeni çapraz bağların oluşmasına da neden olmaktadır [115]. Çalışmada şartlarında en yüksek %GM (27,7) maksimum %7 MMT kullanılarak sentezlenen nanokompozit graft ürünü (Deneme 20 ürünü) durumunda elde edilmiştir. Yukarıdaki açıklamalar doğrultusunda, jelatinizasyon ön işlemi uygulanmış B ve çapraz bağlayıcı kullanılarak sentezlenmiş Deneme 16 ürünü ile karşılaştırıldığında bu ürünün de %GM değerinin de 27,01 olması, nanokompozit ürün hazırlamada %7 oranında MMT kullanılmasının polimer zincirleri arasında NMBA'ye benzer oranda çapraz bağ reaktifi olarak rol oynadığını açıkça göstermektedir. Nitekim MMT'i %10 gibi yüksek oranlarda kullanmak, daha da yüksek oranda çapraz bağlı yapı oluşturacağından nişasta molekülü üzerinde graft reaksiyonunu kısmen de olsa engellenmesine neden olmaktadır veya bir kısım MA monomerinin nişasta yüzeyinde graft polimerizasyonu gerçekleştirmek yerine ortamda fazla miktarda bulunan MMT parçacıkları yüzeyindeki serbest OH grupları ile yapısındaki COOH grupları kimyasal bir etkileşime girerek, vinil-silikon ester yapısı oluşmakta ve takiben kil yüzeyinde homopolimerizasyonu tercih etmektedir [115]. Bu hususun daha muhtemel olduğu söz konusu ürünlerin aşağıda verilen FTIR analizleri ile de aydınlatılmıştır.

5.3.1 FTIR Analizi

Şekil 4.26'da çalışmada nanokompozit hidrojel graft kopolimerlerin sentezlenmesinde kullanılan MMT'e, Deneme 14 ürününe, seçilen nanokompozit ürünler olan Deneme 17 ve 18 ürünlerine ait FTIR spektra görülmektedir.

MMT'ye ait FTIR spektrada; 3400-3700 cm^{-1} 'de (maksimumları 3439 ve 3614 cm^{-1}) kilin yapısındaki serbest -OH gruplarının gerilme titreşiminden ileri gelen geniş ve yaygın absorpsiyon tepeleri, maksimumu 1636 cm^{-1} 'de görülen kil yapısındaki bağlı sudan ileri gelen keskin absorpsiyon tepesi (kil tipine göre 1600-1650 cm^{-1} arasında herhangi bir yerde görülebilen örneğin Na-MMT'de 1643 cm^{-1} 'de), maksimumu 1426 cm^{-1} 'de bulunan kil yapısındaki Si-O ve Si-O-Si bağlarının gerilme titreşimlerine ait ufak yaygın omuz şeklindeki absorpsiyon tepesi, maksimumu 1104 cm^{-1} 'de görülen (kil tipine bağlı olarak 1039, 1030, 1026 ve 1004 cm^{-1} 'de görülebilmektedir) 2:1 yapısındaki killerde bulunan tetrahedral silikadaki SiOH gruplarındaki Si-O bağının düzlem içi gerilme titreşiminden ileri gelen ufak omuz şeklindeki absorpsiyon tepesi, benzer

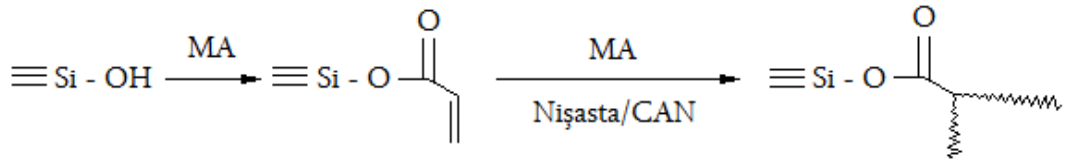
şekilde 1100-900 cm^{-1} arasında maksimumu 987 cm^{-1} 'de bulunan keskin ve geniş absorpsiyon tepesi ile maksimumları 913 ve 842 cm^{-1} 'de bulunan yine kilin yapısındaki OH gruplarının bükülme titreşimlerinden ve Me başlıca Si veya kilde bulunan diğer metal atomları olmak üzere (Al, Fe, Mg'a bağlı OH gruplarının deformasyon titreşimlerinden ileri gelen) Me-O grubunun titreşiminden ileri gelen ufak absorpsiyon tepeleri veya omuzlar görülmektedir [115].

Deneme 14 ürünün sentezinde graft reaksiyonu sonucunda oluşan kopolimeri çöktürebilmek için, NaOH çözeltisi ile nötrleştirme yapılmadığından (Bölüm 4.1), bu ürüne ait FTIR spektrada graft olan polimetakrilik asitteki karboksilik asit gruplarındaki C=O bağının gerilme titreşimine ait maksimumu 1700 cm^{-1} 'de bulunan absorpsiyon tepesi, nişasta molekülüne ait maksimumu 1637 cm^{-1} 'deki absorpsiyon tepesi ile girişimli olarak geniş ve yaygın bir şekilde görülmektedir.

Seçilen nanokompozit kopolimerler olan Deneme 17 ve 18 ürünlerinin sentezinde oluşan nanokompozit ürünü çöktürmeden önce ürünlerin NaOH çözeltisi ile nötrleştirilmesi sonucunda graft olan polimetakrilik asitteki karboksilik asit grupları sodyum tuzu haline dönüştüğü için (Bölüm 4.1), ürünlere ait FTIR spektrada polimetakrilik asitteki karboksilik asit gruplarındaki C=O bağının gerilme titreşimine ait maksimumu 1722 cm^{-1} 'de bulunan absorpsiyon tepesi kaybolarak, bunun yerine 1610-1560 cm^{-1} aralığında maksimumu yaklaşık 1553 ve 1555 cm^{-1} 'de ve 1450-1300 cm^{-1} aralığında maksimumları yaklaşık 1412 ve 1379 veya 1352 cm^{-1} 'de bulunan graft zincirdeki karboksilat (R-COONa) gruplarının asimetric ve simetric gerilme titreşimine ait absorpsiyon tepelerinin ortaya çıkması ve 1680-1600 cm^{-1} aralığında maksimumu yaklaşık 1636 cm^{-1} 'de olması gereken MA monomerindeki vinil grubundaki C=C bağının gerilme titreşimine ait büyük keskin pikin görülmemesi, çifte bağın açılarak nişasta tiplerine polimetakrilatın (polimetakrilik asidin sodyum tuzu) graft reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir [113,114].

Deneme 17 ve 18 ürünlerine ait FTIR spektra ile MMT'e ait FTIR spektra karşılaştırıldığında MMT'in FTIR spektrasında görülen maksimumu 3614 cm^{-1} 'de ve maksimumu 987 cm^{-1} 'de bulunan kilin yapısındaki SiOH gruplarından ve serbest OH gruplarının bükülme titreşimlerinden ileri gelen keskin absorpsiyon tepelerinin

kaybolduğu görülmektedir. Bu durumun başlıca nedeni nanokompozit hidrojel meydana gelirken, kopolimerizasyon olmadan önce, MMT'nin yapısındaki yüzeylerde bulunan serbest SiOH gruplarının, MA monomerindeki COOH grupları ile esterleşme reaksiyonuna girmesi, MA monomerinin MMT'in yüzeyinde graft olması ve takiben bir kısmının yüzeyde homopolimer şeklinde polimerize olması ve/veya bir kısım MA graft MMT'in nişasta yüzeyinde graft kopolimerizasyonu gerçekleştirmesidir. Dolayısıyla kopolimerizasyon esnasında, kil parçacıkları ile monomer MA-MMT şebeke yapısı oluşturmak üzere kimyasal olarak bağlanarak N-gPMA kopolimerinin MMT'in yüzeyine graft olması şeklindeki bir yapının ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bunun sonucu olarak da bu kopolimer zincirleri MMT'in tabakalarının tamamen dağılmasına ve aşağıda sunulan XRD analizi ile de kanıtlandığı gibi en ideal nanokompozit yapı olan eksfoliyasyon yapının oluşmasını sağlamıştır. Benzeri durumun meydana geldiği kaynaklarda bulunan akrilik monomer-kil esaslı nanokompozit hidrojellerin sentezlenmesine ait çalışmalarda da [16,114,115] görüldüğü bildirilmiştir. Belirtilen kaynaklara göre muhtemel mekanizma aşağıdaki gibidir.



Deneme 17 ve 18 ürünlerine ait FTIR spektrada, yukarıda belirtildiği şekilde kil parçacıkları ile MA monomeri reaksiyonundan oluşan yapı dolayısıyla ortaya çıkan yeni bir bağ olan $-\text{Si}-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ yapısındaki $-\text{Si}-\text{O}-\text{C}$ bağının titreşiminden ileri gelen maksimumları 1156, 1090 veya 1080 ve 1024 veya 1022 cm^{-1} 'de bulunan yeni keskin absorpsiyon tepeleri [115] ortaya çıkmıştır.

5.3.2 XRD Analizi

Şekil 4.27'de Deneme 18 ve Deneme 20 ürünleri %3 ve %7 MMT içeren jelatinize buğday nişastasası graft PMA nanokompozit bileşiklerine ait XRD grafiği görülmektedir. Şekilden de görüldüğü gibi, nanokompozit ürünlerin XRD grafiklerinde, MMT'in grafiğindeki kristal yapısına ait ($2\theta=19,8^\circ$) keskin kırınım pikinin [116,117], ufak

yaygın pikin [116] ($2\theta=28^\circ$) ve herhangi bir başka pikin görülmemesi, nanokompozit yapılar oluşurken kil tabakalarının tamamen dağıldığı (eksfoliye yapı) dolayısıyla en ideal nanokompozit yapı olan eksfoliye yapının oluştuğunu göstermektedir.

5.4 B-g-PMA/MMT KOPOLİMERLERİNDEN HAZIRLANAN TABLETLERİN ÖZELLİKLERİ

Çalışmada sentezlenen B-g-PMA/MMT nanokompozitlerinden Bölüm 3.2.3'te belirtilen yöntemle göre tabletler hazırlanarak, laboratuvar şartlarında destile suda ve *in vitro* vajina ortamını sağlayan pH 5 laktat tamponu içerisindeki davranışları Bölüm 3.2.4.2'de belirtildiği şekilde incelendi.

5.4.1 Şişme Davranışları ve Matriks Erozyon Değerleri

Deneysel olarak bulunan şişme denge değerleri bulunduğu ortamda (suda veya laktat 1tamponunda) erozyona uğramadan kalmış (dağılmadan) tablet kütlelerinin şişme denge değeri olduğundan tabletlerin bu her iki özelliği (şişme ve matriks erozyonu) aşağıda birlikte değerlendirilerek sunulmuştur.

Şekil 4.17-4.18'de tabletlerin destile sudaki şişme denge değerleri ve matriks erozyon değerleri görülmektedir. %1-10 arasında değişen oranlarda MMT kullanılarak elde edilen nanokompozitlerden hazırlanan tabletlerin şişme denge değerleri 7,49-21,56 g su/g polimer arasında değişmektedir. Matriks erozyon değerleri ise %46,47-81,21 arasında değişmektedir.

Benzer şekilde bu nanokompozitlerden hazırlanan tabletlerin pH 5 laktat tamponundaki şişme denge değerleri ve matriks erozyon değerleri Şekil 4.19-4.20'de görülmektedir. %1-10 arasında değişen oranlarda MMT kullanılarak elde edilen nanokompozitlerden hazırlanan tabletlerin şişme denge değerleri 4,10-8,10 g çözelti/g polimer arasında değişmektedir. Matriks erozyon değerleri ise %30,22-46,88 arasında değişmektedir.

Yukarıda da belirtildiği gibi MMT diğer kil minerallerine göre çok daha yüksek şişme özelliğine sahip olduğundan tercih edilen miktar olan %1 oranında kullanıldığında

nanokompozitin şişme özelliği üzerinde sinerjistik bir etki göstermesi nedeniyle sudaki en yüksek şişme denge değeri elde edilmiştir (21,56 g su/g polimer). Kilin şişme üzerindeki bu olumlu etkisi aynı graft reaksiyonunun kil kullanılmadan gerçekleştirildiği Deneme 14 ürününün sudaki şişme denge değerinin 10,32 g su/g polimer gibi daha düşük bir değer olmasından da açıkça görülmektedir.

Kil miktarı arttıkça yine yukarıda belirtildiği gibi MMT'in polimer molekülü yapısında yeni çapraz bağlanma merkezlerinin ortaya çıkmasına dolayısıyla molekülün çapraz bağ yoğunluğunun artmasına neden olduğundan şişme değerlerinde belirgin bir düşme olmuştur. Buna karşın MMT her ne kadar polimer molekülündeki çapraz bağ sayısını arttırsa da kilin yapısı itibarıyla polimer molekülünün daha gevşek olmasını da sağladığından tabletlerin suda daha fazla miktarlarda dağıldığı görülmüştür.

Tabletlerin laktat tamponundaki şişme değerlerinin ve erozyon miktarlarının da yukarıda Bölüm 5.2.1'de de belirtildiği gibi benzer şekilde sudaki şişme ve erozyon değerlerine göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

5.4.2 Mekanik Özellikleri

24 saat boyunca suda ve laktat tamponunda bekletilen örneklere en fazla %60 deformasyon sağlanana kadar 1,2 mm kalınlığında proba 1 mm/dk hızla kuvvet uygulandı (Bölüm 3.2.4.4). Deneme 17-21 ürünlerinden hazırlanan tabletler suda bekletildikten sonra elastik modül (E_{mod}) değerleri için %1 kil kullanıldığında en yüksek değer (5,44 MPa) elde edilirken, %3-7 arasındaki kil miktarlarında hızla azalarak yaklaşık 1 MPa değeri elde edilmiş, kilin çalışmada kullanılan en yüksek olduğu %10 değerinde olması durumunda ise tekrar artmanın meydana geldiği (4,72 MPa) görülmüştür. Dolayısıyla E_{mod} değerleri kullanılan kil miktarına bağlı olarak dalgalanmalar ile birlikte 0,6-5,44 MPa arasında değişmektedir.

Bu ürünlere ait maksimum deformasyonun (def_{max}) meydana geldiği maksimum kuvvet ($maxF$) değerleri ise sırasıyla ($def_{max}-maxF$); %19,65-1,91N, %28,91-0,46 N, %23,72-0,20 N, %16,18-0,23 N ve %14,87-0,67 N'dur. Tablo 4.7'den de görüldüğü gibi çalışmada gerçekleştirilen teste uygulanan en yüksek maksimum kuvvet ($maxF$) olan

1,91 N değerinde yaklaşık %19,65 deformasyon gösteren tablet elastik modül değeri de en yüksek olan %1 MMT kullanılarak elde edilen Deneme 17 ürünün tabletidir. Diğer Deneme ürünlerinden hazırlanan tabletler ise daha düşük kuvvetler (0,20-0,67 N) uygulandığında benzer (%15-16) veya daha yüksek (%24-29) deformasyon özelliği göstermektedirler. Bu ürün grubunda kil miktarının nanokompozit hazırlamada tercih edilen miktar olan %1 değerinde olmasının daha dayanıklı yapıda nanokompozit hidrojel elde edilmesini sağlamaya yeterli miktar olduğu sonucuna varılmıştır. Kilin jelin mekanik dayanımı üzerindeki bu olumlu etkisi, aynı graft reaksiyonunun kil kullanılmadan gerçekleştirildiği Deneme 14 ürününden hazırlanan tabletin suda bekletildikten sonra E_{mod} değerinin 0,73 MPa gibi oldukça düşük bir değer olmasından (%1 killi tablet durumunda E_{mod} değeri 5,44 MPa) açıkça görülmektedir.

Tablo 4.8'den de görüldüğü gibi tabletlerin pH=5 laktat tamponunda bekletildikten sonra E_{mod} değerleri; Deneme 17 için 1,07 MPa, Deneme 18 ürünü için 6,51 MPa, Deneme 19 için 4,33 MPa, Deneme 20 için 0,77 MPa ve Deneme 21 için ise 20,73 MPa'dır. Bu ürünlere ait maksimum deformasyonun meydana geldiği (def_{max}) maksimum kuvvet ($maxF$) değerleri ise sırasıyla ($def_{max}-maxF$) ; %27,92-3,24 N, %60,18-2,57 N, %35,38-1,23 N, %60,18-4,47 N ve %26,11-4,20 N'dur. Bu grupta da en yüksek E_{mod} değeri (20,73 MPa) ve $maxF$ değeri 4,20 N da en düşük deformasyonu gösteren tablet %10 kil kullanılarak elde edilen Deneme 21 ürünü nanokompozitten hazırlanan tablet olarak belirlenmiştir. Bu grupta da kilin jelin mekanik dayanımı üzerindeki bu olumlu etkisi, aynı graft reaksiyonunun kil kullanılmadan gerçekleştirildiği Deneme 14 ürününden hazırlanan tabletin laktat tamponunda bekletildikten sonra E_{mod} değerinin 0,53 MPa gibi oldukça düşük bir değer olmasından da (%10 kil içeren ürünün tableti durumunda E_{mod} değeri 20,73 MPa) açıkça görülmektedir.

5.4.3 Biyoyapışabilirlik Özellikleri

%1-10 oranlarında MMT kullanılarak sentezlenen ürünlerden Bölüm 4.2'de belirtildiği şekilde hazırlanan tabletlere Bölüm 3.2.4.3'te belirtildiği şekilde biyoyapışabilirlik testi uygulanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.5-4.6'da ve Şekil 4.21-4.25'te verilmiştir. Tablolardan ve Şekillerden de görüldüğü gibi Deneme 17-21 ürünlerinden hazırlanan tabletlerin

adezyon işi değerleri sırasıyla 0,01, 0,09, 0,13, 0,20 ve 0,41 mJ/cm², ayrılma kuvveti değerleri ise sırasıyla 0,23, 0,21, 0,30, 0,32 ve 0,35 N olarak bulunmuştur. Sonuçlar karşılaştırıldığında tabletlerin hem adezyon işi hem de ayrılma kuvveti değerleri nanokompozit hidrojelın yapısındaki kil miktarının artmasıyla belirgin bir şekilde artmaktadır.

Kilin jelin üzerindeki biyoyapışabilirlik özelliği üzerindeki bu olumlu etkisi, aynı graft reaksiyonunun kil kullanılmadan gerçekleştirildiği Deneme 14 ürününden hazırlanan tabletin adezyon işi değerinin 0,26 mJ/cm² değerinden %10 kil kullanıldığında 0,41 mJ/cm² değerine yükselmesi, ayrılma kuvveti değerinin ise 0,17 N değerinden 0,35 N değerine yükselmesinden açıkça görülmektedir. Bunun başlıca nedeni MMT'in ıslanma özelliği diğer killere göre daha yüksek olduğundan yapıda yer almasıyla çalışmada *in vitro* deneylerde kullanılan koyun vajina mukozasından salgılanan mukusun başlıca bileşeni mukus ile etkileşiminin de daha yüksek olmasıdır. Dolayısıyla mukozaya yapışabilirlik için önemli olan bu etkileşim sayesinde tabletin mukozaya yapışabilme özelliği de artmaktadır.

5.5 B-AGE VE B-AGE-PMA ÜRÜNLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Çalışmada nişasta tiplerine CAN başlatıcısı kullanılarak gerçekleştirilen graft reaksiyonunun dışında persülfat bileşiği gibi farklı bir başlatıcı kullanılarak graft reaksiyonunun incelenmesi için, uygulanan jelatinizasyon ön işleminin dışında AGE ile ön modifikasyon/aktivasyon işlemi uygulanmıştır. Aynı zamanda uygulanan ön işlemlerin de graft reaksiyonu üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Nişasta tipi olarak CAN ile graft reaksiyonu ürünlerinden başlıca en yüksek %GM değerinin elde edildiği, şişme davranışlarının ve erozyon değerlerinin uygun olması nedeniyle B seçilmiştir. B'nin AGE ile modifikasyon ürünü B-AGE (Deneme 22), bunun persülfat başlatıcı kullanılarak B-AGE-k (Deneme 23) ve kullanılmadan MA monomerinin graft reaksiyon ürünü B-AGE-z (Deneme 24) Bölüm 3.2.2'de belirtilen yöntemle göre ve Bölüm 4.3'de belirtilen denemelerle sentezlenmiştir.

%GM değerleri; B'nın AGE ile modifikasyonu ve takiben persülfat başlatıcısı ile MA monomerinin graft reaksiyonunun gerçekleştirildiği Deneme 23 ürünü için 6,3 bulunurken, AGE ile modifikasyonu takiben hiçbir başlatıcı kullanılmadan MA monomerinin graft reaksiyonunun gerçekleştirildiği Deneme 24 ürünü için 7,68 olarak bulunmuştur (Şekil 4.28). Değerlerden de anlaşıldığı gibi B'na AGE ile modifikasyon ön işleminin uygulanması ile MA monomerinin başlatıcı kullanmadan biraz daha yüksek miktarda graft edilebilmesi mümkün olmaktadır. Ancak aşağıda FTIR analizi sonuçlarından da görüleceği gibi (Şekil 4.36) Deneme 24 ürünün FTIR spektrasında ufak şiddetteki vinil grubundaki C=C bağına ait pikin görülmesi, graft reaksiyonunda herhangi bir başlatıcı kullanılmadığı için ve reaksiyon süresi, persülfat başlatıcısının kullanıldığı deneme ile (Deneme 23) aynı olduğundan beklenildiği gibi nişasta molekülüne bağlanan tüm AGE moleküllerinde graft reaksiyonunun henüz daha tamamlanamadığı sonucuna varılmıştır. Ancak reaksiyon süresi uzatılırsa bu problemin giderilebilmesi olasıdır. Dolayısıyla yaklaşık olarak %8 kadar GM'na sahip N-g-PMA kopolimerlerin sentezinde, AGE ile ön modifikasyon işleminin uygulanması, jelatinizasyon ön işlem uygulanmasının ve CAN başlatıcısı veya persülfat başlatıcısı kullanmak yerine tercih edilebilir bir yöntem olarak önerilebilir.

5.5.1 FTIR Analizi

Şekil 4.36'da, Bölüm 4.3'de belirtilen denemelerle sentezlenen Deneme 22, 23 ve 24'e ait FTIR spektrası sunulmuştur.

Bilindiği gibi AGE bileşiği bir adet allil yapıda vinil grubu içeren alifatik 2,3-epoksi propil eter bileşiğidir. FTIR spektrasında yapısında bulunan başlıca CH₂, CH bağların gerilme ve deformasyon titreşimlerinden ileri gelen 3000-2800 cm⁻¹ aralığında, maksimumu 1460 ve 1350 cm⁻¹'de olan çeşitli şiddetteki keskin absorpsiyon tepeleri, maksimumu 1250 cm⁻¹'de, 1060-1000 cm⁻¹ aralığında, 850 ve 820 cm⁻¹'de bulunan epoksi ünitelerinin titreşimlerine ait keskin absorpsiyon tepeleri, maksimumu 1636 cm⁻¹'de bulunan vinil grubundaki C=C bağının gerilme titreşimlerinden ve maksimumları 995 ve 915 cm⁻¹'de bulunan vinil grubundaki CH ve CH₂ bağlarının düzlem dışı gerilme deformasyon titreşimlerinden ileri gelen keskin absorpsiyon tepeleri bulunmaktadır.

Deneme 22 ürünü B'nin AGE ile ön aktivasyonun gerçekleştirildiği Deneme 22 ürününe ait FTIR spektrada epoksi ünitelerine ait 1250 cm^{-1} , 1100 , ve 850 ve 820 cm^{-1} 'de bulunan keskin absorpsiyon tepelerinin şiddetlerinin belirgin bir şekilde azalması veya tamamen kaybolması, bunların yerine nişastanın AGE ile modifikasyon işlemi sonunda yapıda yeni ortaya çıkan [59], 1150 - 1000 aralığında ve maksimumu 1084 ve 1019 cm^{-1} 'de bulunan C-O-C bağının gerilme titreşiminden ileri gelen yeni absorpsiyon tepelerinin, nişastada bu bölgede bulunan geniş yaygın absorpsiyon tepesi ile girişimli olarak görülmesi AGE ile aktivasyon reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.

Persülfat başlatıcı kullanarak gerçekleştirilen Deneme 23 ürününe ait FTIR spektrada 1610 - 1560 cm^{-1} aralığında ve 1450 - 1300 cm^{-1} aralığında bulunan graft zincirdeki karboksilat (R-COONa) gruplarının asimetric ve simetric gerilme titreşimine ait yeni ufak absorpsiyon tepelerinin ortaya çıkması ve maksimumu yaklaşık 1636 cm^{-1} 'de olması gereken MA monomerindeki vinil grubundaki C=C bağının gerilme titreşimine ait büyük keskin absorpsiyon tepesinin görülmemesi, çifte bağın açılarak AGE ile ön işlem görmüş nişastaya polimetakrilik asidin sodyum tuzunun graft reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.

Başlatıcı kullanılmadan gerçekleştirilen Deneme 24 ürününe ait FTIR spektrada, Deneme 23 ürününe ait FTIR spektrada görülen absorpsiyon tepelerinin yanında maksimumu 1723 cm^{-1} 'de MA monomerindeki COOH grubunun titreşimine ait absorpsiyon tepesi ve 1638 cm^{-1} 'de vinil grubundaki C=C bağının gerilme titreşimine ait ufak absorpsiyon tepesi bulunmaktadır. Görüldüğü gibi AGE ile ön işlem görmüş nişastaya polimetakrilik asid ve polimetakrilik asidin sodyum tuzunun graft reaksiyonu gerçekleşmiştir ancak polimer yapısında henüz graftın olabileceği serbest vinil grupları da bulunmaktadır. Başlatıcı kullanılmadığı için reaksiyon süresinin veya sıcaklığın yeterli olmadığı aynı sıcaklıkta daha uzun sürede veya aynı sürede daha yüksek sıcaklıkta graft reaksiyonunun tamamlanabileceği düşünülmektedir.

5.6 B-AGE VE B-AGE-PMA ÜRÜNLERDEN HAZIRLANAN TABLETLERİN ÖZELLİKLERİ

Çalışmada sentezlenen Deneme 22-24 ürünlerinden Bölüm 3.2.3'te belirtilen yöntemle göre tabletler hazırlanmıştır ve laboratuvar şartlarında destile suda ve *in vitro* vajina ortamını sağlayan pH 5 laktat tamponu içerisindeki davranışları incelenmiştir.

5.6.1 Şişme Davranışları ve Matriks Erozyon Değerleri

Deneysel olarak bulunan şişme denge değerleri bulunduğu ortamda (suda veya laktat tamponunda) erozyona uğramadan kalmış (dağılmadan) tablet kütlelerinin şişme denge değeri olduğundan tabletlerin bu her iki özelliği (şişme ve matriks erozyonu) aşağıda birlikte değerlendirilerek sunulmuştur.

Şekil 4.29-4.30'da tabletlerin destile sudaki şişme denge değerleri ve matriks erozyon değerleri görülmektedir. AGE ile aktive edilmiş B'nin destile sudaki şişme denge değeri 4,19 g su/g polimer iken potasyum persülfat başlatıcısı kullanılarak elde edilen B-AGE-k (Deneme 23) ürününün 5,16 g su/g polimer, başlatıcı kullanılmadığında ise B-AGE-z (Deneme 24) ürününün 3,73 g su/g polimer olarak bulunmuştur. Ürünlerin sudaki şişme davranışları benzer olup şişme denge değerleri hemen hemen birbirine çok yakın değerlerdir. Matriks erozyon değerleri ise graft reaksiyonunun uygulanmasıyla önemli ölçüde azalmaktadır ve graft reaksiyonunda başlatıcı kullanılmadığı durumda ise ürün oldukça düşük bir erozyon göstermektedir. AGE ile aktive edilmiş B'nin (B-AGE) %27,13 olan değeri, ürün eldesinde başlatıcı kullanıldığında B-AGE-k %11,25 değerine, kullanılmadığında ise 2,06 gibi oldukça küçük bir değere düşmektedir.

Kopolimerlerden hazırlanan tabletlerin pH 5 laktat tamponundaki şişme denge değerleri ve matriks erozyon değerleri Şekil 4.31-4.32'de verilmiştir. Tabletlerin laktat tamponundaki şişme davranışları sudaki şişme davranışı ile benzerlik göstermekte ve şişme denge değerleri 3,28-3,43 g çözelti/g polimer arasındadır.

Matriks erozyon değerleri ise yine suda bekletilen tabletlerin özelliklerine benzerlik göstermektedir. Bu grupta da tabletlerin matriks erozyonu graft reaksiyonunun uygulanmasıyla önemli ölçüde azalmaktadır ve graft reaksiyonunda başlatıcı

kullanılmadığı durumda ise ürün oldukça düşük bir erozyon göstermektedir. AGE ile aktive edilmiş B'nin (B-AGE) %31,76 olan değeri, ürün eldesinde başlatıcı kullanıldığında (B-AGE-k) %18,71 değerine, kullanılmadan ise de ise %3,48 gibi oldukça küçük bir değere düşmektedir.

5.6.2 Mekanik Özellikleri

24 saat boyunca suda ve laktat tamponunda bekletilen tabletlere en fazla %60 deformasyon sağlanana kadar 1,2 mm kalınlığında proba 1 mm/dk hızla kuvvet uygulandı (Bölüm 3.2.4.4). AGE ile ön modifikasyon işlemi uygulanmış B'dan (Deneme 22 ürünü) hazırlanan tabletin suda bekletildikten sonra elastik modül (E_{mod}) değeri 0,75 MPa'dır. Bu ön işlemten sonra potasyum persülfat başlatıcısı kullanılarak yapılan graft reaksiyonu ürününün (Deneme 23) ve başlatıcı kullanılmadan yapılan graft reaksiyonu ürününün (Deneme 24) (E_{mod}) değerleri ise sırasıyla 0,35 ve 0,25 MPa olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi polimer molekülünde PMA graft zincirinin yer alması yapıyı daha esnek hale getirerek elastik modül değerlerini azaltmıştır.

AGE ile ön modifikasyon işlemi uygulanmış B'dan (Deneme 22 ürünü) hazırlanan tabletin suda bekletildikten sonra maksimum deformasyonun (def_{max}) meydana geldiği maksimum kuvvet ($maxF$) değeri ($def_{max}-maxF$) sırasıyla %27,01-0,18 N'dir. Graft ürünlere ait (Deneme 23 ve 24) maksimum deformasyonun (def_{max}) meydana geldiği maksimum kuvvet ($maxF$) değerleri ise sırasıyla ($def_{max}-maxF$) ; %45,76-0,20 N, ve %33,72-0,37 N'dur. Tablo 4.11'den de görüldüğü gibi AGE ile ön modifikasyon işlemi uygulanmış B'dan hazırlanan tablet ile persülfat başlatıcısı kullanılarak yapılan graft reaksiyonu üründen hazırlanan tablet hemen hemen aynı kuvvet uygulandığında ($maxF$ sırasıyla 0,18 ve 0,20 N) sırasıyla %27,01 ve %45,76 deformasyon göstermektedir. Dolayısıyla, başlatıcı kullanılarak graft reaksiyonu yapıldığında elde edilen ürünün elastikiyeti arttığından daha fazla deformasyona uğramaktadır. Başlatıcının kullanılmadığı durumda ise graft reaksiyonu ürünü daha yüksek kuvvet altında ($maxF$ 0,37 N) diğer graft ürünlere göre daha az deformasyona (%33,72) sahiptir. Dolayısıyla başlatıcı kullanılmadan AGE ile ön işlem görmüş B'na MA monomeri ile graft reaksiyonu gerçekleştirirse elastik ve daha dayanıklı bir yapı elde edilebilmektedir.

Tabletler pH=5 laktat tamponunda bekletildikten sonra mekanik özelliklere ait değerler aşağıda Tablo 4.12’de verilmiştir. AGE ile ön modifikasyon işlemi uygulanmış B’den (Deneme 22 ürünü) hazırlanan tabletin elastik modül (E_{mod}) değeri 0,29 MPa’dır. Bu ön işlemten sonra potasyum persülfat başlatıcısı kullanılarak yapılan graft reaksiyonu ürününün (Deneme 23) ve başlatıcı kullanılmadan yapılan graft reaksiyonu ürününün (Deneme 24) (E_{mod}) değerleri ise sırasıyla 0,54 ve 0,39 MPa olarak bulunmuştur. Tabletlerin laktat tamponunda şişme davranışları destile sudaki şişme davranışlarından farklı olmaktadır (Şekil 4.29-4.32). Başka deyişle ortamdaki pH 5 laktat tamponunda iyonların etkisiyle polimer molekülü kendini kapattığından daha az şişmiş durumdadır ve dolayısıyla graft ürünler durumunda yapı daha sıkı/sertleşmiş ve dayanıklı hale geldiğinden beklenildiği şekilde E_{mod} değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir.

AGE ile ön modifikasyon işlemi uygulanmış B’den (Deneme 22 ürünü) hazırlanan tabletin laktat tamponunda bekletildikten sonra maksimum deformasyonun (def_{max}) meydana geldiği maksimum kuvvet ($maxF$) değeri ($def_{max}-maxF$) sırasıyla %27,64-0,58 N’dir. Graft ürünlere ait (Deneme 23 ve 24) maksimum deformasyonun (def_{max}) meydana geldiği maksimum kuvvet ($maxF$) değerleri ise sırasıyla ($def_{max}-maxF$); %64,10-0,70 N, ve %39,68-0,34 N’dur. Tablo 4.11-4.12’den de görüldüğü gibi AGE ile ön modifikasyon işlemi uygulanmış B’den hazırlanan tabletin suda ve laktat tamponundaki mekanik özellikleri karşılaştırıldığında laktat tamponunda bekletilen tablet daha yüksek kuvvet altında ($maxF$ 0,58 N) suda bekletilenle aynı deformasyonu göstermektedir. Dolayısıyla laktat tamponunda bekletilmenin beklenen etkileri tabletlerin $def_{max}-maxF$ değerlerini benzer şekilde etkilemektedir.

5.6.3 Biyoyapışabilirlik Özellikleri

Deneme 22-24 ürünlerinden Bölüm 3.2.3’te belirtildiği şekilde hazırlanan tabletlere Bölüm 3.2.4.3’te belirtildiği şekilde biyoyapışabilirlik testi uygulanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.9-4.10’da ve Şekil 4.33-4.35’te verilmiştir.

Tablolardan ve şekillerden de görüldüğü gibi AGE ile ön modifikasyon işlemi uygulanmış B’den (Deneme 22 ürünü) hazırlanan tabletin adezyon işi değeri 0,10 mJ/cm² ve ayrılma kuvveti değeri ise 0,18 N olarak bulunmuştur. Deneme 23-24

ürünlerinden hazırlanan tabletlerin adezyon işi değerleri sırasıyla 0,04, ve 0,06 mJ/cm², ayrılma kuvveti değerleri ise sırasıyla 0,03 ve 0,12 N olarak bulunmuştur. Sonuçlar karşılaştırıldığında AGE ile ön modifikasyon işlemi uygulanmış B'na persülfat başlatıcı kullanarak ve kullanılmadan graft reaksiyonu uygulandığında, ürünlerden hazırlanan tabletlerin çalışmada *in vitro* deneylerde kullanılan koyun vajina mukozasına yapışabilme özelliğinde düşme olduğu görülmektedir. Bu durumun muhtemelen yapıda AGE molekülünün yer almasıyla nişasta molekülünün mukozaya yapışabilme özelliğine sinerjistik etki sağlayacak olan PMA graft zincirinin miktarının az olmasından veya bu etkiyi belirgin bir şekilde gösterememesinden ileri geldiği düşünülmektedir. Nitekim aynı etki graft ürünlerin %GM'nın ve biyoyapışabilirlik özelliklerinin (AGE'li grup Şekil 4.28, Tablo 4.9-4.10, Şekil 4.33-4.35), jelatinizasyon ön işlemi uygulanmış graft ürünlerin (buğday grubu Şekil 4.1, Tablo 4.1-4.2, Şekil 4.6-4.12) %GM'ları ve biyoyapışabilirlik özellikleri ile karşılaştırıldığında da açıkça görülmektedir.

5.7 SONUÇLAR

Bu tezle sunulan çalışmada gerçekleştirilen tüm deneylerin sonuçları karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde;

- ✓ Farklı tipte nişastalar (M, P, Pr, B) ve CAN başlatıcısı kullanılarak MA monomerinin graft reaksiyonunda en yüksek % GM' na (43.6) sahip ürünün B kullanılması durumunda elde edilebildiği,
- ✓ Nişasta tipinin ürünlerin başlıca graft miktarı olmak üzere şişme davranışı, mekanik ve mukozaya yapışabilme özellikleri üzerinde etkili bir faktör olduğu,
- ✓ Jelatinizasyon ön işlemi uygulamanın kullanılan tüm nişasta türlerinde elde edilen ürünlerin özellikleri üzerinde olumlu katkısı olduğu,
- ✓ Nanokompozit ürünler durumunda MMT miktarının %1'den %7'ye artırılmasıyla son ürünün graft miktarının belirgin bir şekilde arttığı,
- ✓ B, AGE bileşiği ile modifiye edilerek nişasta molekülüne olefinik fonksiyonallite kazandırılabilirdiği, bu şekilde ön işlem uygulanmış nişasta molekülüne MA monomerinin persülfat bileşiği tipinde bir başlatıcı kullanılmadan graft reaksiyonunun gerçekleştirilebileceği,

- ✓ Çalışmada kullanılan tüm ürünlerin *in vitro* çalışmalar sonucunda koyun vajina dokusuna yapışabilen özellikte ve genel anlamda mukozaya yapışabilen polimerler olduğu saptanmıştır. Ancak ürünlerin hücre toksisite testleri tamamlandıktan sonra, toksik olmadığı sonucuna varılırsa, farmasötik teknolojilerde biyoyapışabilir ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilceği önerilecektir.

KAYNAKLAR

- 1) PİŞKİN, E., HOFFMAN, A., 1986, *Polymeric Biomaterials*. Springer, 9024726891.
- 2) PİŞKİN, E., 1987, *Polimer Teknolojisine Giriş*, İnkılap Kitapevi, İstanbul, 87-34-Y-0051-0041.
- 3) SAÇAK, M., 2004, *Polimer Kimyası*, Gazi Kitapevi, Ankara, 975-8640-27-5.
- 4) KELEŞ, S., 2004, *Nişasta Graft Kopolimerlerinin Ağır Metal İyonlarının Uzaklaştırılmasında Kullanımı*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi.
- 5) BILLMEYER, F.W., 1984, *Textbook of polymer science*, John Wiley and Sons, QD381.B52.
- 6) BAYSAL, B., 1981, *Polimer kimyası*, Çağlayan basımevi, Ankara.
- 7) Mesleki Eğitim ve Öğretim Sisteminin Güçlendirilmesi Projesi – Kimya Teknolojisi – Polimer Eldesi – Ankara 2008 – KOD:524KI0169.
- 8) ZHANG, L.M., YANG, C., YAN L., Perspectives on: Strategies to fabricate starch-based hydrogels with potential biomedical applications, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, Vol.20-May 2005 0883-9115/04/06 0439–14 \$10.00/0 DOI: 10.1177/0883911505053382 © 2005 SAGE Publications.
- 9) PEDLEY, D.G., SKELLY, P.J. ve TIGHE B.J., Hydrogels in biomedical applications, *The British Polymer Journal*, Department of Chemistry, University of Aston in Birmingham Gosta Green, Birnzingharn, 12 (1980) B4 7ET. (Manuscript received 27 June 1980).
- 10) EMİK, S., 2003, *Uyarıya duyarlı hidrojeller*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi.
- 11) GÜMÜŞDERELİOĞLU, M., Şubat 2010, Yumuşak ve akıllı polimerler, *Bilim ve Teknik Dergisi*, 44-49.
- 12) HOFFMAN, A.S., 2002, Hydrogels for biomedical applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 3-12.
- 13) QUNYI, T., GANWEI, Z., 2005, Rapid sythesis of a superabsorbent from a saponified starch and acrylonitrile/AMPS graft copolymers, *Carbohydrate Polymers*, 62, 74-79.
- 14) Li, A., ZHANG, J., WANG A., 2007, Utilization of starch and clay for the preparation of superabsorbent composite, *Bioresource Technology*, 98, 327-332.

- 15) ZHANG, J., WANG, Q., WANG, A., 2007, Synthesis and characterization of chitosan-g-poly(acrylic acid)/attapulgit superabsorbent composites, *Carbohydrate Polymers*, 68, 367-374.
- 16) ZHANG, J., WANG, A., 2007, Study on superabsorbent composites. IX: Sythesis, characterization and swelling behaviors of polyacrylamide/clay composites based on various clays, *Reactive & Functionanl Polymers*, 67, 737-745.
- 17) <http://kisi.deu.edu.tr/yoldas.seki/superabsorbent.htm> [Ziyaret Tarihi: 17.12.10]
- 18) ZHAO, Y., SU, H., FANG L., TAN, T., 2005, Superabsorbent hydrogels from poly(aspartic acid) with salt, temperature and pH responsiveness properties, *Polymer*, 46, 5368-5376.
- 19) DHARA, D., NISHA, K.C., CHATTERJI, P.R., 1999, Superabsorbent Hydrogels: Interpenetrating networks of poly(acrylamide-co-acrylic acid) and poly (vinyl alcohol): swelling behavior and structural parameters, *Journal of Macromolecular Science-Pure Appl. Chem.*, A36(2), 197-210.
- 20) RAJU, K.M., RAJU, M.P., 2001, Sythesis of superabsorbing copolymers for agricultural and horticultural applications, *Polymer International*, 50, 946-951.
- 21) RAJU, M.P., RAJU, K.M., 2001, Design and synthesis of superabsorbent polymers, *Journal Of Applied Polymer Science*, 80, 2635-2629.
- 22) RAJU, K.M., RAJU, M.P., 2001, Synthesis and swelling properties of superabsorbent copolymers, *Advances In Polymer Technology*, 20(2), 146-154.
- 23) RAJU, M.P., RAJU, K.M., 2003, Synthesis and water absorbency of superabsorbent copolymers, *International Journal of Polymer Analysis and Charaterization*, 8(4), 245-253.
- 24) FORD, J., YANG, S., 2007, Directed synthesis of silica nanoparticles on micropatterned hydrogel teplates tethered with poly(ethylenimine), *Chemistry of materials*, 19 (23) 5570-5575.
- 25) MA, J., XU, Y., FAN, B., LIANG, B., 2007, Preparation and characterization of sodium carboxymethylcellulose/poly(N-isopropylacrylamide)/clay semi-IPN nanocomposite hydrogels, *European polymer journal*, 43, 2221-2228.
- 26) KARAKUŞ, S., 2006, *Polivinil klorid/bentonit nanokompozitin hazırlanması ve karakterizasyonu*, Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi.
- 27) LOIZOU, E., BUTLER, P., PORCAR, L., SCHMIDT, G., 2006, Dynamic responses in nanocomposite hydrogels, *Macromolecules*, 39 (4) 1614-1619.
- 28) KAYA, E.D., 2006, *Development of layered silicate/epoxy nanocomposite*, Yüksek lisans tezi, İzmir Yüksek Teknoloji Üniversitesi.
- 29) LEE, W.F., LEE, S.C., 2006, Effect of hydrotalcite on the swelling and mechanical behaviors for the hybrid nanocomposite hydrogels based on gelatin and hydrotalcite, *Journal of applied polymer science*, 100, 500-507.
- 30) THOMAS, V., NAMDEO, M., MOHAN, Y. M., BAJPAI, S. K., BAJPAI, M., 2008, Review on polymer, hydrogel and microgel metal nanocomposites: a facile nanotechnology approach, *Pure and applied chemistry*, 45, 101-113.
- 31) SCHEXNAILDER, P., SCHMDIT, G., 2009, Nanocomposite polymer hydrogels, *Colloid polymer science*, 287, 1-11.
- 32) BYRNE, M.E., PARK, K., PEPPAS, N.A., 2002, Molecular imprinting within hydrogels, *Advanced drug delivery rewievs*, 54, 149-161.
- 33) KÜÇÜKTEPE, S., 2006, *İki basamaklı polimerizasyon yöntemiyle makrogözenekli poli[2-(diethylamino)etilmetakrilat-ko-N,N-dimetilakrilamid]*

- hidrojellerinin hazırlanması ve karakterizasyonu*, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi.
- 34) CAN, H.K., DENİZLİ, B.K., KAVLAK, S., GUNER A., 2005, Preparation and swelling studies of biocompatible hydrogel systems by using gamma radiation-induced polymerization, *Radiation physics and chemistry*, 72, 483-488.
 - 35) AĞAÇKANLI, S., 2006, *Poli[N,N-(diethylamino)etil metakrilat-ko-N,N-dimetilakrilamid] hidrojelleri ve değişik pH değerlerine sahip yüzey aktif madde çözeltilerindeki şişme davranışları*, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi.
 - 36) XU, S., CAO, L., WU, R., WANG J., 2006, Salt and pH responsive property of a starch-based amphoteric superabsorbent hydrogels with quaternary ammonium and carboxyl groups (II), *Journal of applied polymer science*, 101, 1995-1999.
 - 37) HARAGUCHI, K., 2008, Nanocomposite hydrogels, *Current opinion solid state and materials science*, 11, 47-54.
 - 38) YENİCE, Z., 2008, *Synthesis of polymer-clay nanocomposite and characterization*, Yüksek lisans tezi, Ege Üniversitesi.
 - 39) WIKIPEDIA FOUNDATION, INC, *Montmorillonite* [online], <http://en.wikipedia.org/wiki/Montmorillonite>, [Ziyaret Tarihi: 17.12.10].
 - 40) İDİZ, N., 2008, *Montmorillonit Kilinin Değişik Metaller ile Desteklenmesi ve Oluşan Katalizörün Kullanım Alanlarının Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi.
 - 41) STROEVE, P. and KE, Y.C., 2005, *Polymer-Layered Silicate and Silica Nanocomposites*, Elsevier, Netherland, ISBN 0444515704, 9780444515704.
 - 42) ORAKDOĞEN, N., OKAY, O., 2007, Influence of the initiator system on the spatial inhomogeneity in acrylamide-based hydrogels, *Journal of applied polymer science*, 103, 3228-3237.
 - 43) ATHAWALE, V.D., RATHI, S. C., 1999, Graft Polymerization: Starch as a model substrate, *Polymer Reviews*, , 39 (3), 445-480.
 - 44) MINO, G., KAIZERMAN S., 1958, A new method for the preparation of graft copolymers. Polymerization initiated by ceric ion redox systems, *Journal Polymer Science*, 31(122), 242-243.
 - 45) FANTA, G.F., BURR, R.C., RICHARD, C.R. RIST, C.E., 1969, Copolymers of modified starches with polyacrylonitrile, *Journal of Polymer Science*, Part A-1, 7(7), 1675-1681.
 - 46) KESKİN, H.P., 1987, *Besin Kimyası*, Güryay Matbaacılık Tic. Ltd. Şti, İstanbul.
 - 47) <http://www.turkcebilgi.com/ni%C5%9Fasta/ansiklopedi> [Ziyaret Tarihi: 17.12.10].
 - 48) WIKIPEDIA FOUNDATION, INC, *Nişasta* [online], <http://tr.wikipedia.org/wiki/Ni%C5%9Fasta> [Ziyaret Tarihi: 17.12.10].
 - 49) SOLOMONS, T.W. GRAHAM and CRAIG, F., 2002, *Organik Kimya*, Literatür Yayıncılık, Dağıtım Pazarlama San. Ve Tic. Ltd Şti, İstanbul, 975-8431-87-0, 7. Basım (sayfa 1124-1125).
 - 50) FRANK, F.H., GEYLORD, N.G., BIKALES, N.M., 1964, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology Volume 12*, John Wiley and Sons, USA.
 - 51) RUDRAPATNAM, N., 2005, Starch-value addition by modification, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45, 371-384.

- 52) WHISTLER, R., PASCHALL, E., 1965, *Starch: Chemistry and Technology, Volume I Fundamental Aspects*, Academic Press, New York and London, 65-21330.
- 53) <http://www.lsbu.ac.uk/water/hysta.html> [Ziyaret Tarihi: 17.12.10].
- 54) REBAR, V., FISHBACH, E.R., APOSTOLOPOULOS, D., KOKINI, J.L., 1984, Thermodynamics of water and ethanol adsorption on four starches as model biomass separation systems, *Biotechnology and Bioengineering* , 26, 513-517.
- 55) ÇİĞDEM, E., 2005, *Nişastanın α,β -Doymamış Monomerlerle Modifikasyonu ile Aşı Polimerlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Absorpsiyon Özelliklerinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi.
- 56) WHISTLER, R., EUGENE, F., 1967, *Starch: Chemistry and Technology, Volume II Industrial Aspects*, Academic Press, New York and London.
- 57) GERESH, S., GDALEVSKY, G., GILBOA, I., VOORSPOELS, J., REMON, J., KOST, J., 2004, Bioadhesive grafted starch copolymers as platforms for peroral drug delivery: A study of theophylline release, *Journal of Controlled Release* , 94, 391-399.
- 58) AMEYE, D., VOORSPOELS, J., FOREMAN, P., TSAI, J., RICHARDSON, P., GERESH, S., REMON, J.P., 2002, Ex vivo bioadhesion and in vivo testosterone bioavailability study of different bioadhesive formulations based on starch-g-poly(acrylic acid) copolymers and starch / poly(acrylic acid) mixtures, *Journal of Controlled Release* , 79, 173-182.
- 59) AMEYE, D., 2004, *Multifunctional polymers for oral peptide and bioadhesive drug delivery*, Doktora Tezi, Ghent University Faculty of Pharmaceutical Sciences.
- 60) GÜRDAĞ, G., GÜÇLÜ, G., ÖZGÜMÜŞ, S., 2001, Graft copolymerization of acrylic acid onto cellulose: Effects of pretreatments and crosslinking agent, *Journal of Applied Polymer Science* , 80, 2267-2272.
- 61) TRIMNELL, D., STOUT, E., DOANE, W., RUSSELL, C., 1977, Graft copolymers from thiolated starch and vinyl monomers, *Journal of Applied Polymer Science* , 21, 655-663.
- 62) WIKIPEDIA FOUNDATION, INC, *Methacrylic acid* [online], http://en.wikipedia.org/wiki/Methacrylic_acid [Ziyaret Tarihi: 17.05.11].
- 63) <http://www.osha.gov/SLTC/healthguidelines/methacrylicacid/recognition.html> [Ziyaret Tarihi: 17.05.11].
- 64) http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=en&N4=A32608|ALDRICH&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC [Ziyaret Tarihi: 17.05.11].
- 65) GÜMÜŞDERELİOĞLU, M., Temmuz 2002, Biyomalzemeler, *Bilim ve Teknik Dergisi* , Ek yayın.
- 66) BUCAK, S., DEĞERTEKİN, M.M., KÖSE, G.T., CAN, E., Ekim 2010, Polimerik Kalp Stentleri, *Bilim ve Teknik Dergisi*, 46-51.
- 67) CHIELLINI, F., 2006, Perspectives on: In vitro evaluation of biomedical polymers, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 21, 257-271.
- 68) PEPPAS, N., BURES, P., LEOBANDUNG, W., ICHIKAWA, H., 2000, Hydrogels in pharmaceutical formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , 50, 27-46.
- 69) GÜRSOY, A., 2002, *Kontrollü Salım Sistemleri*, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul, 975-97725-0-7.

- 70) HAZER, B., 1993, *Polimer Teknolojisi*, Karadeniz Teknik Üniversitesi Basımevi, Trabzon.
- 71) AHUJA, A., KHAR, R.K., ALI, J., 1997, Mucoadhesive Drug Delivery Systems, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23(5), 489-515.
- 72) SCHNÜRCH, A., STEININGER, S., 2000, Synthesis and characterisation of mucoadhesive thiolated polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, 194, 239-247.
- 73) PEPPAS, N., SAHLİN, J., 1996, Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: A Review, *Biomaterials*, 17, 1553-1561.
- 74) CHICKERING III, D.E., MATHIOWITZ, E., 1999, Definitions, mechanisms and theories of bioadhesion, *Bioadhesive Drug Delivery Systems Fundamentals, Novel Approaches and Development*, Ed.: E. Mathiowitz, D. E. Chickering III, C.M. Lehr. New York: Markel Decker, Inc. 98, 1-10.
- 75) KAFEDJISKI, K., 2004, *Multifunctional polymeric excipients in non-invasive delivery of hydrophilic macromolecular drugs: The thiomers technology*, The Drug Delivery Companies, Leobendorf, Austria.
- 76) MARSCHÜTZ, M., SCHNÜRCH, A.B., 2002, Thiolated polymers: Self-crosslinking properties of thiolated 450 kDa poly(acrylic acid) and their influence on mucoadhesion, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15, 387-394.
- 77) GUGGI, D., MARSCHÜTZ, M., SCHNÜRCH, A., 2004, Matrix tablets based on thiolated poly(acrylic acid): pH-dependent variation in disintegration and mucoadhesion, *International Journal of Pharmaceutics*, 274, 97-105.
- 78) SCHNÜRCH, A., KAST, C., RITCHER, M., 2001, Improvement in the mucoadhesive properties of alginate by the covalent attachment of cysteine, *Journal of Controlled Release*, 71, 277-285.
- 79) KAST, C., SCHNÜRCH, A., 2001, Thiolated polymers-thiomers: Development and in vitro evaluation of chitosan-thioglycolic acid conjugates, *Biomaterials*, 22, 2345-2352.
- 80) CESCHEL, G.C., MAFFEI, P., BORGIA, S., RONCHI, C., 2001, Design and evaluation of buccal adhesive hydrocortisone acetate (HCA) tablets, *Drug Delivery*, 8(3), 161-171.
- 81) UGWOKE M. I., VERBEKE N., KINGET R., 2001, The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53; 3-22.
- 82) PARK, H., ROBINSON, J.R., 1985, Physico-Chemical Properties of Water Insoluble Polymers Important to Mucin/Epithelial Adhesion, *Journal of Controlled Release*, 2, 47-57.
- 83) AL, E., GÜÇLÜ, G., İYİM, T.B., EMİK, S., ÖZGÜMÜŞ, S., 2008, Synthesis and properties of starch-graft-acrylic acid/Na-montmorillonite superabsorbent nanocomposite hydrogels, *Journal of applied polymer science*, 109, 16-22.
- 84) CLAUSEN, A., SCHNÜRCH, A., 2001, Direct compressible poly(methacrylic acid)-starch compositions for site-specific drug delivery, *Journal of Controlled Release*, 75, 93-102.

- 85) HEBEISH A., BELIAKOVA M.K. ve BAYAZEED A., 1998, Improved synthesis of poly(MAA)-starch graft copolymers, *Journal of Applied Polymer Science*, 68, 1709-1715.
- 86) CHINNASWAMY, R., HANNA, M.A., 1991, Extrusion-grafting starch onto vinylic polymers, *Starch/Starke* 43; 396-402.
- 87) FANTA, G.F., BURR, R.C., DOANE, W.M., 1983, Polysaccharide-g-polystyrene copolymers by persulfate initiation: preparation and properties, *Journal of Applied Polymer Science*, 21(7), 2455-2461.
- 88) VAZQUEZ, B., GONI, I., GURRUCHAGA, M., AREIZAGA, J., VALERO, M., GUZMAN, G.M., 1992, Ceric ion consumption in graft copolymerization of methacrylonitrile/methacrylate mixtures onto amylo maize, *Makromol. Chem.*, 193, 2189-2198.
- 89) VAZQUEZ B., GONI, I., GURRUCHAGA M., VALERO, M., GUZMAN, G.M., 1989, A study of the graft copolymerization of methacrylic acid onto starch using the H_2O_2/Fe^{++} redox system, *Polymer Chemistry*, 27; 2 (1989) 595-603.
- 90) FENG B., WU S., XUEBAO, H.G., 1989, 18(4), 75; Chem. Abstr., 115, 9993b (1991).
- 91) BRZOZOWSKI, Z.K., NONIEWICZ, K., 1995, Polimery (Warsaw), 39(2), 82 (1994); Chem. Abstr., 122, 242655x.
- 92) TRIMNELL, D., FANTA, G.F., SALCH, J.H., 1996, Graft polymerization of methyl acrylate onto granular starch: Comparison of the Fe^{+2}/H_2O_2 and ceric initiating systems, *Journal of Applied Polymer Science*, 60, 3, 285-292.
- 93) JIANPING, G., RUCHUAN, T., LIMING, Z., 1996, Graft copolymerization of vinyl monomers onto starch initiated by transition metal-thiourea redox systems, *Chinese Journal of Polymer Science*, 14 (2), 163.
- 94) DUANMU, J., GAMSTEDT, E.K. ve ROSLING, A., 2007, Synthesis and preparation of crosslinked allylglycidyl ether-modified starch-wood fibre composites, *Starch/Starke*, 59, 523-532.
- 95) KARTAL, S.N., YOSHIMURA, T., IMAMURA, Y., 2004, Decay and termite resistance of boron treated and chemically modified wood by in situ copolymerization of allyl glycidyl ether (AGE) with methyl methacrylate (MMA), *International Biodeterioration & Biodegradation*, 53, 111-117.
- 96) SCHNÜRCH, A.B., KÖNIG, V., LEITNER, V.M., KRAULAND, A.H., BRODNIG, I., 2004, Preparation and characterisation of thiolated polymethacrylic acid)-starch compositions, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57; 2, 219-224.
- 97) SABOKTAKIN, M.R., MAHARRAMOV, A., RAMAZANOV, M.A., 2009, pH-sensitive starch hydrogels via free radical graft copolymerization, synthesis and properties, *Carbohydrate Polymers*, 77, 634-638.
- 98) HUANG, X., XU, S., ZHONG, M., WANG, J., FENG, S., SHI R., 2009, Modification of Na-bentonite by polycations for fabrication of amphoteric semi-IPN nanocomposite hydrogels, *Applied Clay Science*, 42, 455-459.
- 99) BELIAKOVA, M.K., ALY, A.A., ABDEL-MOHDY, F.A., 2004, Grafting of poly(methacrylic acid) on starch and poly(vinyl alcohol), *Starch/Starke*, 56, 407-412.
- 100) WANG, L., XU, Y., 2006, Graft copolymerization kinetics of ethyl acrylate onto hydroxypropyl methylcellulose using potassium persulphate as initiator in aqueous medium, *Iranian Polymer Journal*, 15 (6), 467-475.

- 101) GANJI, F., FARAHANI, E.V., 2009, Hydrogels in Controlled Drug Delivery Systems, *Iranian Polymer Journal*, 18 (1), 63-88.
- 102) KHALIL, M.I., ABDEL-HALIM, M.G., 2001, Preparation of anionic starch containing carboxyl groups and its utilization as chelating agent, *Starch/Starke*, 53, 35-41.
- 103) ATHAWALE, V.D., LELE, V., 2000, Thermal studies on granular maize starch and its graft copolymers with vinyl monomers, *Starch/Starke*, 52, 205-213.
- 104) SUGAHARA, Y., OHTA, T., 2001, Synthesis of starch-graft-polyacrylonitrile hydrolyzate and its characterization, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 82, 1437-1443.
- 105) SABOKTAKIN, M.R., MAHARRAMOV, A., RAMAZANOV, M.A., 2009, pH-sensitive starch hydrogels via free radical graft copolymerization, synthesis and properties, *Carbohydrate Polymers*, 77, 634-638.
- 106) ARAVINDAKSHAN, P., BHATT, A., KUMAR, V.G., 1997, Matrix-induced variation in kinetics and control of molecular weight of methacrylic acid polymers during graft copolymerization with starch, *Journal of Applied Polymer Science*, 66, 397-403.
- 107) KELEŞ, S., GÜÇLÜ, G., 2006, Competitive removal of heavy metal ions by starch-graft-acrylic acid copolymers, *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 45; 365-371.
- 108) ATHAWALE, V.D., RATHI, S.C., 1997, Syntheses and Characterization of Starch-Poly(methacrylic acid) Graft Copolymers, *Journal of Applied Polymer Science*, 66, 1399-1403.
- 109) CEVHER, E., TAGA, M.A.M., ORLU, M., ARAMAN, A., 2008, Evaluation of Mechanical and Mucoadhesive Properties of Clomiphene Citrate Gel Formulations Containing Carbomers and Their Thiolated Derivatives, *Drug Delivery*, 15:57-67.
- 110) <http://www.sigmaaldrich.com/spectra/ftir/FTIR001428.PDF> [ziyaret tarihi: 27.07.11]
- 111) <http://www.sigmaaldrich.com/spectra/ftir/FTIR007024.PDF> [ziyaret tarihi: 27.07.11]
- 112) EL-MOHDY, H.L., HEGAZY, E.A., EL-REHIM, H.A., Characterisation of starch/acrylic acid super absorbent hydrogels prepared by ionizing radiation, *Journal of Macromolecular Science*, 43(7), 1051-1063.
- 113) BELLAMY, L.J., 1975, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, Chapman and Hall, London, 0-412-13850-6.
- 114) ZHANG, F.Q., GUO, Z., GAO, H., LI, Y., REN, L., SHI, L., WANG, X., 2005, Synthesis and properties of Sepiolite/poly (acrylic acid-co-acrylamide) nanocomposites, *Polymer Bulletin*, 55, 419-428.
- 115) DALARAN, M., EMİK, S., GÜÇLÜ, G., İYİM, T.B., ÖZGÜMÜŞ S., 2011, *Desalination*, DOI: 10.1016/j.desal. 2011.06.004.
- 116) ÇINKU, K., BOYLU, B., DUMAN, F., ÇELİK, M.S., 2010, Bentonitlerin Zenginleştirme ve Soda ile Aktivasyonunda Sudaki İyon Varlığı ve Miktarının Ürün Özellikleri Üzerindeki Etkisi, *İstanbul Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 1, 9-18, 2010.
- 117) RIMDUSIT, S., JINGJID, S., DAMRONGSAKKUL, S., TIPTIPAKORN, S., TAKEICHI, T., 2007, Biodegradability and property characterizations of

Methyl Cellulose: Effect of nanocompositing and chemical crosslinking,
Elsevier, 72(3), 444-455.

ÖZGEÇMİŞ

21.09.1983 İstanbul doğumluyum. İlk öğrenimimi 1989-1994 yıllarında Hasan Ali Yücel İlkokulu'nda ve 1994-1997 yıllarında Ali Yalkın İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Aynı yıl Behçet Kemal Çağlar Süper Lisesi'de orta öğrenimime başlayarak 2001 yılında mezun oldum. 2001 yılında İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü'nü kazandım. Bir yıl hazırlık okuduktan sonra lisans eğitimime başladım. 2006 ve 2007 yıllarında Santa Farma İlaç Sanayii A.Ş.'nde stajyer öğrenci olarak çalıştım. Lisans eğitimimi tamamladıktan sonra 2008 yılının güz döneminde bir dönem hazırlık okuyarak 2009 bahar döneminde Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Kimyasal Teknolojiler programında yüksek lisans eğitimime başladım.