

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

KİMYA ANABİLİM DALI

**PEG-DA HİDROJELLERİN ŞELAT VARLIĞINDA
FOTOPOLİMERİZASYONLA POLİMERLEŞTİRİLMESİ VE İLAÇ
SALIMININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FERAH BİCAN

**KASIM 2009
MUĞLA**

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

KİMYA ANABİLİM DALI

**PEG-DA HİDROJELLERİN ŞELAT VARLIĞINDA
FOTOPOLİMERİZASYONLA POLİMERLEŞTİRİLMESİ VE İLAÇ
SALIMININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ferah BİCAN

KASIM 2009

Onay Sayfası

T.C.
MUGLA ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü

Doç. Dr. Hakan Ayhan danışmanlığında **Ferah Bican** tarafından hazırlanan **PEG-DA Hidrojelerin Şelat Varlığında Fotopolimerizasyonla Polimerleştirilmesi ve İlaç Salımının Araştırılması** başlıklı tez, **19/11/2009** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **Kimya Anabilim Dalı'nda** yüksek lisans tezi olarak oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Sinan Akgöl

İmza : 

Üye : Doç. Dr. Hakan Ayhan

İmza : 

Üye : Doç. Dr. Ramazan Güp

İmza : 

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmamın gerçekleşmesi sürecinde tezimin planlanıp yürütülmesinde büyük bir titizlik, sabır ve özveriyle bana destek olan, yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren, beni araştırmaya yönelten ve hiçbir yardımını benden esirgemeyen tez danışmanım hocam, sayın *Doç. Dr. Hakan Ayhan*'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans ders dönemim boyunca kendilerinden ders alma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlanarak fikir alışverişinde bulunduğum kıymetli hocam sayın, *Doç. Dr. Fatma Ayhan*'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam süresince ve tezimin her aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili hocam *Arş. Gör. Nazlı Sökmen*'e,

Bütün hayatım boyunca bana maddi ve manevi destek olan aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

FERAH BİCAN

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLOLAR/ÇİZELGELER DİZİNİ	XII
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	6
2.1. İlaç nedir?	6
2.1.1. İlaçların adları	7
2.1.1.1. Genel ad (Jenerik ad)	7
2.1.1.2. Ticari ad (Müstahzar ad)	7
2.1.1.3. Kimyasal ad	7
2.1.2. İlaçların uygulama şekilleri	7
2.1.3. İlaçların farmasötik şekilleri	7
2.1.4. İlaçların uygulama yerleri	8
2.2. İlaçlarda kullanılan koruyucu maddeler	8
2.2.1. Etilendiamintetraasetikasit (EDTA)	9
2.2.2. Dietilentriaminpentaasetikasit (DTPA)	10
2.2.3. Nitriлотriasetikasit (NTA)	11
2.3. Hidrojeller	12
2.3.1 Hidrojel türleri	13
2.3.1.1. Hazırlama yöntemine göre hidrojel türleri	14
2.3.1.2. Fiziksel yapılarına göre hidrojel türleri	14
2.3.1.3. İyonik yüklerine göre hidrojel türleri	14
2.3.2. Hidrojelleri hazırlama yöntemleri	14
2.3.3. Hidrojellerin kullanım yerleri	15

Sayfa No

2.4. Kontrollü ilaç salımı	16
2.4.1. İlaç salım mekanizmaları	17
2.4.1.1. Difüzyon kontrollü sistemler	18
2.4.1.2. Rezervuar sistemler	19
2.4.1.3. Matriks sistemler	20
2.4.1.4. Kimyasal kontrollü sistemler	20
2.4.1.5. Şişme kontrollü sistemler	21
3. MATERYAL ve METOT	24
3.1. Şelat maddelerinin seçimi	25
3.2. Hidrojellerin sentezi	27
3.3. Fotopolimerizasyon	28
3.4. PEG-DA hidrojellerinin karakterizasyonu	32
3.5. PEG-DA hidrojellerinin dinamik şişme davranışlarının incelenmesi	32
3.6. İlaç yüklü hidrojellerin sentezlenmesi	33
3.7. İlaç salım deneyleri	34
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	35
4.1. Polietilenglikol hidrojellerin sentezi	35
4.2. PEG-DA hidrojellerinin dinamik şişme davranışları	35
4.3. İlaç salım deneyleri	61
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	63
KAYNAKLAR	64
EK-1	68
ÖZGEÇMİŞ	69

**PEG-DA HİDROJELLERİN ŞELAT VARLIĞINDA
FOTOPOLİMERİZASYONLA POLİMERLEŞTİRİLMESİ VE İLAÇ
SALIMININ ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Ferah BİCAN

**MUĞLA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

2009

ÖZET

Sunulan bu çalışmanın amacı; fotopolimerizasyon tekniği kullanılarak sentezlenen PEG-DA hidrojellerinde, ticari olarak kullanılan koruyucu özelliğe sahip olan bazı şelat maddelerinin hidrojellere eklenerek, biyomedikal olarak hidrojellerin karakterlerine, morfolojilerine, dinamik şişme davranışlarına ve kontrollü ilaç salımlarına etkilerinin araştırılmasıdır.

Çalışmanın ilk bölümünde farklı özelliklere sahip akrilat bazlı hidrojellerin koruyucu özelliğe sahip şelat maddelerinin varlığında fotopolimerizasyon yöntemi ile fotobaşlatıcı kullanılarak serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile sentezi gerçekleştirilmiştir.

Bağışıklık sistemi tarafından tanınmasına direnç göstererek suda çözünebilmesi, vücuttan çabuk atılabilmesi, biyoyumlu olması, zehirli olmaması, ilaç salımını kontrol eden 3 boyutlu bir yapıya sahip olması, çapraz bağ sıklığı ve su alma özelliğinin kontrol altında tutulabilmesi, esnek olması ve dokulara kısmen yapışma özelliği göstermesi gibi çeşitli üstünlüklere sahip olması bakımından makromer olarak polietilenglikoldiakrilat (PEG-DA) makromeri (258 g/mol ve 700 g/mol), çapraz bağlayıcı olarak etilenglikoldimetakrilat (EGDMA), fotobaşlatıcı

olarak 2,2-dimetoksi-2-fenilasetofenon (DMPA) ve şelat maddeleri olarak ise etilendiamintetraasetikasit (EDTA), dietilentriaminpentaasetikasit (DTPA) ve nitrilotriasetikasit (NTA) kullanılmıştır (10^{-3} M, 10^{-5} M, 10^{-7} M derişim değerlerinde).

Bu kapsamda farklı bileşimlere sahip çözeltiler, azot gazı ortamında, 365 nm dalga boyunda ve 10 mW/cm^2 ışık şiddetindeki UV ışığı ile yaklaşık 10 dk süreyle etkileştirilerek serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile polimerizasyon gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen hidrojel­lerin morfolojik özellikleri SEM görüntüleri ile incelenmiş, ardından dinamik şişme davranışlarına bakılmıştır. Şişme deneyleri pH 7.4 tampon çözeltisi ile 37°C sabit sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. Hidrojellerin şişme derecesi olarak tanımlanan W_t değerinin zamana bağlı olarak değişim grafikleri çizilmiştir.

Çalışmanın üçüncü bölümünde ise ilaç yüklü hidrojel­ler sentezlenmiş ve ilaç salım deneyleri pH 7.4 tampon çözeltisinde 37°C sabit sıcaklıktaki çalkalamalı su banyosunda yapılmıştır. Bunun için öncelikle çalışmanın ikinci bölümünde şişme miktarları hesaplanan hidrojel­lerdeki su alma kapasitesine bakılarak elde edilen veriler ışığında uygunluğu görülen hidrojel­lere ilaç yüklemesi yapılmıştır.

Şişme miktarları hesaplanan hidrojel­lerin grafikleri incelendiğinde, 258 g/mol molekül ağırlığına sahip PEG-DA hidrojel­lerinin dinamik şişme davranışları kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Sentezlenen tüm hidrojel­lerde kayda değer bir şişme miktarının olmadığı tespit edilmiştir. Söz konusu durum SEM fotoğrafıyla da desteklenmiştir.

700 g/mol molekül ağırlığına sahip hidrojel­lerin dinamik şişme davranışları, molekül ağırlığının artışı ile şişme miktarının çok daha fazla olduğu görülmüştür. Sentezlenen hidrojel­lerin ağ yapısı daha gevşek ve boşluklu bir morfoloji göstermektedir. Bu nedenle suyun girişi daha kolay olmaktadır. Dolayısı ile yapı % 100 ün üzerinde şişme davranışı göstermiştir. Söz konusu durum yine SEM fotoğrafı ile desteklendiği gibi ayrıca çekilen optik fotoğraflarla da yapının gözle görülür bir şekilde şiştiği gözlemlenmiştir.

İlaç salım deneyleri ise uygun oldukları düşünülen ve şişme miktarının % 100'ün üzerine çıktığı yüksek MA'lı PEG-DA hidrojel­leri ile yapılmış ve bu hidrojel­lerde ilaç salımı başarılı bir şekilde meydana gelmiştir.

Yapılan bu çalışmaların sonunda; düşük MA'lı hidrojellere eklenen şelat maddelerinin, yapının çapraz bağlı ağ yapısını etkilemediği ve dolayısıyla yeni modelde bir yapı elde edilmediği görülmüştür. Bu hidrojellerin gerek dinamik şişme davranışları kullanılan şelat maddelerinin etkilemediği bulunmuştur.

Yüksek MA'lı makromerler ile sentezlenen hidrojellerde ise dinamik şişme davranışları incelendiğinde kullanılan şelat maddelerinin etkisi ile şişme derecelerinde % 20-30 arasında azalmalar gözlenmiştir. Bu durum bu maddelerin de az da olsa çapraz bağlayıcı gibi davranabildiği şeklinde yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: PEG-DA, fotopolimerizasyon, şelat maddeleri, kontrollü ilaç salımı.

Sayfa adedi: 69

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Hakan AYHAN, Muğla Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı.

**POLYMERIZATION OF PEG-DA HYDROGELS PRESENCE OF CHELATE
BY PHOTOPOLYMERIZATION AND INVESTIGATION OF DRUG
DELIVERY**

(M. Sc. Thesis)

Ferah BİCAN

**MUĞLA UNIVERSITY
INSTITUTE of SCIENCE and TECHNOLOGY
2009**

ABSTRACT

The aim of the submitted study is using the technic method of photopolymerization synthesized PEG-DA hydrogels by adding to hydrogels as used commercials with having preservatives properties of some chelating substances, as biomedical to their characters, morphology and dynamic swelling behaviour and effects of drug delivery to be investigated.

In the first part of the study some hydrogels which have different characteristics in the preservative properties of acrylate-based in the presence of chelating substances with photopolymerization method and using free photoinitiator were carried out.

PEG-DA is chosen because of having some features that PEG-DA is water soluble polymer, being biocompatible, non-toxic which resist recognition by the immune system. Polyethylene glycol diacrylate (PEG-DA) as macromer, ethylene glycol dimetacrylate (EGDMA) as crosslinker and 2,2 dimetoxy-2 phenylacetophenon (DMPA) as photoinitiator and EDTA,DTPA,NTA as chelating agents are used.(10^{-3} M, 10^{-5} M, 10^{-7} M concentration)

Solutions with different components are interacted with UV light, in nitrogen gas environment at the wavelength of 365 nm activating in 10 minutes using the free-radical photopolymerization polymerization was carried out.

In the second part of the study synthesized hydrogels morphological features were examined with SEM images and after that swelling behaviours were

investigated. Swelling experiments in 37°C constant temperature, pH 7.4 defined as the degree of wt value depending on the time drawn.

In the third part of the study drug-loaded hydrogels synthesized and drug delivery experiments (pH 7.4) in buffer solution in constant temperature in shaking incubator at 37°C. The graphs of calculated the amount of swelling hydrogels was examined. 258 g/mol molecular weight PEG-DA hydrogels inflatable dynamic behaviour control group compared with all the hydrogels were carried out. Synthesized a remarkable amount of swelling is not detected. This issue is supported with SEM photographs.

Having 700 g/mol molecular weight of dynamic swelling behaviour of hydrogels, the molecular weight increases with the amount of swelling was much more seen. It was showed that synthesized hydrogels have looser network structure and morphology denotes a gap so the water inlet structure with easier. That's why swelling over one hundred percent SEM photographs of events showed. The issue is again supported with SEM photographs as visible could be observed.

For drug delivery experiments and swelling is thought to be suitable amount of 100 percent out on the high MA emissions and in these hydrogels drug delivery has accured successfully.

At the and of these studies chelating substances added low MA hydrogels, it didn't affect the structure of the cross-linked network and therefore didn't affect the new model of structure isn't obtained. It was found that these chelate structures weren't affected by dynamic swelling behaviours.

Synthesized macromers with high MA macromers dynamic swelling behaviours observed the effect of using chelating substances. There were reductions observed between 20 and 30 percent. This issue was commented also these substances can act in low circumstances as cross-linker.

Keyword: PEG-DA, photopolymerization, chelating agents , controlled drug delivery.

The number of Pages: 69

The director of Thesis: Assoc. Prof. Dr. Hakan AYHAN, Muğla University, Department of Chemistry, Biochemistry Division.

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. İlaçların farmasötik şekilleri	8
Şekil 2.2. İlaçların uygulama yerleri	9
Şekil 2.3. EDTA kimyasal yapısı	10
Şekil 2.4. DTPA kimyasal yapısı	11
Şekil 2.5. NTA kimyasal yapısı	11
Şekil 2.6. Hidrojel örnekleri	13
Şekil 2.7. İlaç yüklü kürelerin kesitlerinin şematik gösterimi	19
Şekil 2.8. Difüzyon kontrollü matriks sistemden ilaç salımı	20
Şekil 2.9. Polimer matrikste yüzey ve yığın erozyonunun şematik gösterimi	21
Şekil 2.10. Lee tarafından önerilen, çözücü difüzyonu ve polimer çözünmesinden dolayı meydana gelen tek boyutlu şişme prosesinin şematik gösterimi	23
Şekil 2.11. Hidrojelin şişme davranışının gösterimi	23
Şekil 3.1. EDTA'nın kompleks oluşturması	26
Şekil 3.2. DTPA'nın kompleks oluşturması	26
Şekil 3.3. NTA'nın kompleks oluşturması	26
Şekil 3.4. DMPA'nın UV ışığını absorpsiyonu sonucu metil radikallerinin oluşumunun kimyasal gösterimi	29

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.5. Fotopolimerizasyonunun şematik gösterimi	29
Şekil 3.6. PEG-DA hidrojenlerinin, serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile sentezinin kimyasal gösterimi	30
Şekil 3.7. PEG-DA hidrojenlerinin, serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile sentezinde polimerizasyonun ilerleyişinin kimyasal gösterimi	31
Şekil 3.8. Gentamisin kalibrasyon grafiği	34
Şekil 4.1. EDTA'lı PEG-DA (258 g/mol) hidrojenlerinin dinamik şişme grafikleri	37
Şekil 4.2. PEG-DA makromer zincirleri ile EDTA arasında meydana gelen hidrojen bağlarının oluşumunun kimyasal gösterimi	38
Şekil 4.3. EDTA'nın yapısı ve EDTA'nın iyonlaşması	39
Şekil 4.4. DTPA'lı PEG-DA (258 g/mol) hidrojenlerinin dinamik şişme grafikleri.	41
Şekil 4.5. DTPA'nın yapısı ve DTPA'nın iyonlaşması	41
Şekil 4.6. PEG-DA makromer zincirleri ile DTPA arasında meydana gelen hidrojen bağlarının oluşumunun kimyasal gösterimi	42
Şekil 4.7. NTA'nın yapısı ve NTA'nın iyonlaşması	43
Şekil 4.8. PEG-DA makromer zincirleri ile NTA arasında meydana gelen hidrojen bağlarının oluşumunun kimyasal gösterimi	43
Şekil 4.9. NTA'lı PEG-DA (258 g/mol) hidrojenlerinin dinamik şişme grafikleri	45
Şekil 4.10. EDTA'lı PEG-DA (700g/mol) hidrojenlerinin şişme grafikleri	48
Şekil 4.11. PEG-DA makromer zincirleri ile EDTA arasında meydana gelen çapraz bağlanmanın kimyasal gösterimi	50

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 4.12. DTPA'lı PEG-DA (700g/mol) hidrojellerinin dinamik şişme grafikleri	52
Şekil 4.13. PEG-DA makromer zincirleri ile DTPA arasında meydana gelen çapraz bağlanmanın kimyasal gösterimi	54
Şekil 4.14. NTA'lı PEG-DA (700g/mol) hidrojellerinin dinamik şişme grafikleri	56
Şekil 4.15. PEG-DA makromer zincirleri ile NTA arasında meydana gelen çapraz bağlanmanın kimyasal gösterimi	57
Şekil 4.16. Hidrojellerin şişme sonrası görünüşleri	58
Şekil 4.17. PEG-DA hidrojellerin SEM fotoğrafları	60
Şekil 4.18. Gentamisin yüklü PEG-DA hidrojellerinin ilaç salım grafikleri	62

TABOLAR/ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. İlaçlarda kullanılan şelat maddeleri	12
Tablo 2.2. Hidrojellerin sentezlenme metotları	15
Tablo 3.1. Seçilen şelat maddelerinin özellikleri	26
Tablo 3.2. Fotopolimerizasyonun reçetesi	28

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

WHO :	Dünya Sağlık Örgütü
MEK:	Minumum Etkin Konsantrasyon
EDTA:	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EDTA Na ₂ .2H ₂ O:	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit Disodyum Tuzu
DTPA:	Dietilentriamin Penta Asetik Asit
NTA:	Nitriлотri Asetik Asit
HEMA:	2-hidroksi etil metakrilat
Transdermal:	Deri geçişli
BioMEMS:	Biyo mikroelektro mekanik sistem
PEG-DA:	Polietilenglikoldiakrilat
nm:	Nanometre
mW/cm ² :	Miliwat/santimetrekare
UV:	Ultraviyole
dk:	Dakika
EGDMA:	Etilen glikol dimetakrilat
PEG:	Polietilenglikol
DMPA:	2,2-dimetoksi-2-fenilasetofenon
% :	Yüzde
M:	Molar
g/mol:	Gram/mol
°C:	Derece
ml:	Mililitre
µl:	Mikrolitre
mm:	Milimetre
Wt:	Herhangi bir t anındaki şişmiş hidrojelın ağırlığı
W ₀ :	Başlangıçtaki kuru hidrojelın ağırlığı
x-ekseni:	Apsis- eksteni
y-ekseni:	Ordinat- eksteni
vb:	ve benzeri
vd:	ve diğerleri
K _a :	asitlik sabiti
pK _a :	-log [asitlik sabiti]
pK _b :	-log [bazlık sabiti]

1-GİRİŞ

Polimerik malzemelerin, kontrollü ilaç salım sistemleri için kullanımları son 20 yıldır en çok araştırılan konuların başında gelmektedir. İlaç salımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet ve kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklindedir. Bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarda ilaç alımını gerektirmektedirler. İlacın kan plazmasındaki derişimi, etkin düzeyin altına düşebilir ya da zehirli bölgeye çıkabilir. Etkin düzeyin altındaki ve zehirli düzeydeki bölgeler boşa harcanmış ilaç miktarını ifade eder. Ayrıca, ilaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi ya da zehirli düzeyin üzerine çıkması hastada istenmeyen yan etkilere neden olabilir.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin elde edilmesi ile tedavi edici oranda ilaç dozunun sürekli korunması, salımın belirli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi nedeniyle zararlı etkilerin azaltılması, gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi, önerilen ilaç rejimine hastanın uyumunu geliştirecek şekilde dozaj miktarının azaltılabilmesi için bilim adamları tarafından çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu kapsamda ilaç, bir polimere bağlandığında, ilaç güvenliği ve ilacın istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği büyük oranda artırılabilir (Brannon-Peppas, 1997; Martellini vd; 2003; Gayet vd; 1996; Mellott vd; 2001; Kim vd; 2009).

Genellikle biyomedikal, biyomühendislik, doku mühendisliği, biyokimya ve biyomalzeme bilimi gibi çeşitli alanlarda bu konu üzerinde sürekli bir ilgi yoğunlaşması olmuştur. Özellikle biyomalzeme biliminde, biyolojik sistemlerle etkileştiğinde uyum sağlayabilecek yeni malzemelerin geliştirilmesi için yoğun çaba harcanmaktadır. Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek ya da desteklemek amacıyla kullanılan doğal ya da sentetik malzemeler olup, sürekli olarak veya belli aralıklarla kan gibi vücut akışkanlarıyla temas ederler. Bilimsel anlamda yeni bir alan olmasına karşın, uygulama açısından biyomalzeme kullanımı tarihin çok eski zamanlarına kadar uzanmaktadır. 1970'lerde ilk sentetik, bozunur yapıdaki ameliyat ipliği, poliglikolikasit'den üretilmiştir.

Kontrollü ilaç salım sistemleri olarak kullanılabilen bir biyomalzeme olan hidrojel yüksek su içerikleri, doğal dokulara benzeyen lastiksi özellikleri ve vücut sıvılarına karşı az ya da çok geçirgen olmalarından dolayı bu uygulamalar için uygundur (Coviello vd; 2007; Nguyen vd; 2002).

Hidrojeller bir ya da daha fazla monomerin basit reaksiyonuyla ya da zincirler arasındaki güçlü van der Waals etkileşimleri ve hidrojen bağlarının bir araya gelmesiyle oluşan, suda şişebilen, çapraz bağlı, üç boyutlu yapılardır. Homo ya da kopolimerlerden meydana gelen, çözünmez, suda kuru ağırlıklarının % 10-20'sinden binlerce katına kadar şişebilen, hidrofilik polimer ağ örgüsü yapılar olarak da tanımlanabilirler (Peppas vd; 1996; Hoffman vd; 2002).

Ruiz ve arkadaşları hidrojellerin bu hidrofilik özelliklerinin, iyonize olabilen fonksiyonel grupların ağ yapıya katılması ile arttırılabileceğini bulmuşlardır (Ruiz vd; 2001). Buna ek olarak hidrojeller, sıcaklık, pH, elektriksel alan, ışık, iyonik güç ve şelat türlerinin varlığında çevrelerinde meydana gelen değişikliklere ve uyarılara karşı cevap verebilirler (Kopecek vd; 2007; Kim vd; 2009; Sershen vd; 2002).

pH'ya duyarlı şişme davranışı gösteren hidrojeller iyonik ağ yapılardan oluşurlar. Bu iyonik ağlar, polimer zincirine takılı asidik veya bazik gruplar içerirler. Genellikle anyonik hidrojeller protonlarını verirler ve dış ortamın pH'ı iyonize grupların pK_a değerinden yüksek olduğunda şişme gerçekleşir. Ancak katyonik hidrojeller proton alırlar ve dış ortamın pH'ı iyonize grupların pK_b değerinden küçük olduğu zaman şişme gerçekleşir (Lin vd; 2006; Gupta vd; 2002).

Ruiz ve arkadaşları yaptıkları deneylerde hidrojinin şişme derecesinin, ağ yapının yapısına, çapraz bağlayıcı oranına, yapının hidrofilik özelliğine ve fonksiyonel grupların iyonlaşma derecelerine bağlı olduğunu bulmuşlardır ve hidrojinin içine su çekebilmesinde hidroksil ve karboksil fonksiyonel grupları gibi polar grupların etkili olduğunu görmüşlerdir. Böylece hidrojelde iyonik gücün artmasıyla birlikte hidrojinin şişme miktarının azaldığını ve bu durumun çözelti içerisinde hidrojinin ağ yapısını çevreleyen iyonların, ağ yapının kendi yapısında bağlı bulunan iyonları karşılıklı olarak iterek birbirleriyle etkileşimini önlediğini bulmuşlardır (Ruiz vd; 2001).

Bütün bu özelliklerden dolayı, hidrojellerin şişme kontrollü salım sistemlerinde taşıyıcı olarak kullanımları yıllardır araştırılmaktadır. Bu nedenle pH'ya duyarlı şişme, çözelti ortamının pH'ına bağlı olarak ilaç salan sistemlerin geliştirilmesinde kullanılabilir. pH'ya duyarlı hidrojeller, mide-barsak kanalı boyunca meydana gelen pH değişimlerine uygun olarak, bu sistemin belirli

bölgelerine ilaç salımında veya fizyolojik bir uyarının pH'da değişim oluşturduğu ve böylece ilacın salındığı daha karmaşık sistemlerde kullanım potansiyeline sahiptirler.

Bu malzemelerde ilaç salımı için pek çok farklı mekanizma mevcuttur. Örneğin ilaç salımı pek çok durumda jel yüksek miktarda şiştiğinde veya şişiyorken olur. Bu sistemler, belli koşullarda şiştiklerinde ilacın, jelden dışarıya difüzyonuyla molekülü salacak şekilde üretilirler. İlacı hidrojellerin üzerine veya içerisine immobilize etmek için ise fiziksel tutuklama, elektrostatik etkileşimler, fiziksel adsorpsiyon ve kimyasal bağlanma gibi birçok yöntem kullanılabilir. Her bir tekniğin avantaj ve dezavantajları vardır. Kullanılan metod, hidrojelin ve ilacın tipine bağlı olarak değişir. Kontrollü salım sistemini geliştirmek için tutuklama en basit ve kolay yöntemlerden biridir. İlacı tutuklamak için kullanılacak yöntemlerden biri polimerizasyonla hidrojel sentezini ilaç varlığında gerçekleştirerek ilacı bu ağ örgü yapısı içine almaktır. İlaç suda çözünmeyen çapraz bağlı polimer matrikslerde tutuklanarak immobilize edilir. Yöntem ilacın çapraz bağlı bir polimerin içinde oluşturulması temeline dayanır (Ward vd; 2001)

Polimerleşme sonucu ilaç çapraz bağ ağları arasında tutuklanmaktadır. Ancak burada çapraz bağ yüzdesi öyle ayarlanmalıdır ki, ilacın sistemden dışarıya difüzyonunu engelleyecek şekilde olmamalıdır (Ward vd; 2001).

Bununla birlikte bu teknikte kullanılacak ilaç polimerizasyona, ısı ve pH değişikliklerine karşı dayanıklı olmalı, sistemdeki monomerlerle reaksiyona girmemeli ve hidrofilik özelliği yüksek olan bir ilaç olmalıdır. Bu nedenle Lim ve arkadaşları kontrollü ilaç salım çalışmalarında model ilaç olarak gentamisin ilacını kullanmışlardır (Lim vd; 2002; Martellini vd; 2003; Frutos vd; 2002).

Bu hidrojellerin sentezlenmesinde ise en çok kullanılan yöntemlerden biri UV ışık ile fotopolimerizasyondur (Ward vd; 2001). Bu yöntemin bazı avantajları vardır. Bunlar; radikalik bir reaksiyon olduğu için çok hızlı gerçekleşmesi ve çözücünün de reaksiyona katılması ile reaksiyon sonunda uzaklaştırılmasına gerek kalmaması ve bu açıdan çevreye katkıda bulunmasıdır. Yöntem genellikle sağlığa zararlı değildir ve polimer fizyolojik değerlere yakın sıcaklık ve pH'da ve hatta biyolojik olarak aktif malzemelerin varlığında sentezlenebilir. Günümüzde kaplamalar, bilgi depolama sistemleri, filmler, kontakt lensler ve biyomateryaller gibi çeşitli uygulamalarda bu

yöntem daha çok tercih edilmektedir (Ward vd; 2001; Nguyen vd; 2002; Anseth vd; 1999).

Literatürde kontrollü ilaç salım sistemlerinin hazırlanmasında ilk çalışmalar 1960 yılında Wichterla ve Lim tarafından Çapraz bağlı HEMA monomerinden hidrojenlerin sentezlenmesiyle olmuştur. Ardından polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), polilaktikoglikolik asit (PLGA), polihidroksietyl metakrilat (PHEMA), poli vinilalkol (PVA), polietilenoksit (PEO), polietilenglikol (PEG) türevleri gibi çeşitli polimerik malzemeler kullanılmıştır (Ayhan vd; 2007; Peppas vd; 2000; Serra vd; 2009).

Ancak bu güne kadar bu malzemeler temel alınarak ilaçlarda koruyucu amaçlı kullanılan maddelerin hiçbirinin hidrojenlerin dinamik şişme davranışına ve kontrollü ilaç salımı üzerine etkisi incelenmemiştir. Şişme kontrollü salım sistemleri olarak kullanılan hidrojenlere, bilindiği gibi çeşitli ilaçlar yüklenmektedir. İlaçlarda ise genellikle koruyucu amaçlı çeşitli maddeler kullanılmaktadır. Genellikle kullanılan koruyucu maddeler ise şelat yapıcı ajanlar olarak bilinmektedirler. Başlıcaları EDTA, DTPA ve NTA 'nın türevleri olarak sayılabilir. Özellikle ilaç sanayisinde EDTA farmakolojide ilaç formüllerinde sabitleyici olarak kullanılmaktadır. Böylece ilaç formülünün içindeki maddelerin mineral gibi bazı elementlerle birleşmesine engel olarak ürünün su gibi maddelerle karşılaştığında doku, koku ve kıvam gibi istenmeyen değişikliklere uğramasını önlemektedir. Aynı zamanda antimikrobiyal koruyucu olarak rol oynayarak antimikrobiyal sürekliliğin sağlanması açısından kullanılan gerekli bir koruyucu olmakla birlikte ilaçlarda şelat oluşturma özelliği de bulunmaktadır (Kabara vd; 1997). Günümüzde yaygın kullanılan şelat maddeleri arasında sitrik asit ve tuzları, fosfatlar ve EDTA' nın, kalsiyum disodyum EDTA ve disodyum EDTA gibi tuzları sayılabilir (Dziezak vd; 1986).

Schnürch ve arkadaşları EDTA' nın yapısında bulunan karboksil fonksiyonel gruplarının yüksek pH değerlerinde kompleksleştirme kapasitesini arttırdığını bulmuşlardır (Schnürch vd 1998). Böylece maksimum şelat oluşturuç etkinlik meydana getirirler (Dziezak vd; 1986).

EDTA' nın yapısında bulunan COOH gruplarındaki hidroksil uçları ve azot uçları vasıtasıyla çok iyi bir şekilde kompleks oluşturabilme özelliğine sahiptir. İyonize olabilen karboksil fonksiyonel grupları ağ yapıya katılarak çapraz bağlanma

yapabilmektedir. Francis ve arkadaşları EDTA molekülündeki çapraz bağlanmadan sorumlu olan bu grupların çapraz bağ yoğunluğunu azalttığını bulmuşlardır (Francis vd; 2005). Ruiz ve arkadaşları ise EDTA'nın sahip olduğu amin gruplarının biyolojik olarak bozunabilirliği sağladığını ve bir katalizör gibi davranarak çapraz bağlanmanın hızlı bir şekilde gerçekleşmesini sağladığını bulmuşlardır (Ruiz vd; 2001).

EDTA tüm bu özelliklerinin yanı sıra zehirli olmaması ve ekonomik olması nedeniyle endüstriyel alanda özellikle fotoğraf, tekstil, kağıt, gıda, metal tutma, kozmetik ve ilaç gibi çeşitli alanlarda da en çok kullanılan maddeler arasındadır.

Yine günümüzde ilaç formüllerinde kullanılan diğer koruyucu maddeler ise DTPA ve NTA'dır. DTPA hem anyonik hem de katyonik karakter sergilemektedir (Andrew vd; 2009). DTPA beş karboksilik asit grubu ve üç amin grubuna sahip olmakla birlikte EDTA'ya göre daha kuvvetli bir şelat maddesi olmasının yanı sıra sağlığa zararlı olmaması nedeniyle günümüzde boya parfüm ve ilaçlarda koruyucu madde olarak kullanılmaktadır. NTA ise biyolojik olarak bozunabilirlik yönü ile EDTA'dan daha üstün olması nedeniyle son zamanlarda EDTA yerine alternatif olarak NTA kullanılmaya başlanmıştır. Çok sağlam kompleksler oluşturduğu bilinmektedir. Ayrıca kozmetikte, fotoğrafçılıkta, tekstilde, kağıt ve ilaç sanayisi gibi pek çok alanda kullanım alanına sahiptir (Kabara vd; 1997).

Literatürde şu ana kadar, tüm bu özelliklere sahip olan koruyucu maddelerin, hidrojenlerin dinamik şişme davranışlarına ve ilaç salımları üzerine etkileri araştırılmamıştır. Bu nedenle günlük hayatta ticari olarak kullanılan bu koruyucu maddelerin hidrojelde, biyomedikal olarak hidrojenlerin karakterlerini, morfolojilerini, dinamik şişme davranışını ve kontrollü ilaç salımını nasıl etkileyeceği ve bir etkisinin olup olmadığı bilinmediği gibi ayrıca günlük hayatta güvenilir bir şekilde kullanılabilirliği araştırılmamıştır. Bu nedenle farklı formüllere sahip olan bu koruyucu maddelerin hidrojenlerin bu özelliklerini nasıl etkilediğinin araştırılması bu tezin araştırma konusu olmuştur.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. İlaç Nedir?

DSÖ (WHO: Dünya Sağlık Örgütü) ilacı şu şekilde tanımlar; "Fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları alanın yararı için değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılabilen bir maddedir. "Farmakolojinin konusu içinde geçen "drog" tedavi amacıyla kullanılan her türlü maddeyi ifade eder.

İlaç ise canlı hücre üzerinde meydana getirdiği tesir ile bir hastalığın teşhisini, iyileştirilmesi veya semptomlarının azaltılması amacıyla tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan, canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlarıdır.

İlaç kullanılırken organizmanın fizyolojisinin ve ilacın etki mekanizmasının çok iyi bilinmesi gerekir. En iyi tedavi için;

ilaç
hastada
dozda
Uygun → zamanda
aralıklarla
yol ile
hastalık için kullanılmalıdır.

İlaçlar vücutta aşağıdaki değişiklikleri yapmaktadırlar. Bunlar;

- İlaçlar vücut fonksiyonları veya zihinsel fonksiyonlar üzerinde etki oluştururlar.
- İnsan vücudunda üretilen veya dışarıdan alınması gereken ve eksikliği sonucu hastalık oluşturan aktif maddeleri yerine koyarlar.
- Vücuda girerek hastalık yapan patojen mikrop, parazit veya bazı zararlı maddeleri dışarıya atar veya yok edilmelerini sağlarlar (Cingi ve Erol, 1996).

2.1.1. İlaçların Adları

2.1.1.1. Genel Ad (Jenerik Ad)

İlaçlarla ilgili öğretimde ve bilimsel yayınlarda ülke düzeyinde ve uluslararası düzeyde iletişimin kolaylaştırılması ve standartlaştırılması amacıyla kullanılır. Bu standardizasyon DSÖ' nün çabasıyla sağlanmaktadır. Örneğin, Aspirin.

2.1.1.2. Ticari Ad (Müstahzar Ad)

İlacı yapan firmaların kendi ürünlerine verdikleri özel addir. Bir ilacın çok sayıda ticari adı olabilir. Örneğin, Genta, Algo-tablet, Asabrin.

2.1.1.3. Kimyasal Ad

Uluslararası kimya birliğinin saptadığı addir. Genellikle uzun ve kompleks olduğundan kullanılması pratik değildir. Örneğin, Asetilsalisilik asit.

2.1.2. İlaçların Uygulama Şekilleri

İlaçların hastaya verilebilecek şekilde özel kalıplara sokulmuş hallerine ilaçların farmasötik şekli denir. İlaçlar üç şekilde hazırlanır.

Majistral ilaç: Majistral ilaçların bileşimi ve farmasötik şekli hekim tarafından ve her hasta için ayrı olarak tayin edilir ve eczanelerde hazırlanır.

Ofisinal ilaç: Ofisinal ilaçlar farmakopedeki formüllere göre, hekimin belirttiği miktarda yapılırlar.

Müstahzar ilaç: Müstahzar ilaçlar teknik kurallara uygun olarak sabit şekilde yapılarak özel bir ad altında ticarete çıkarılan farmasötik şekillerdir. Ülkemizde Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'nın vereceği ruhsat ile piyasaya çıkarılır.

2.1.3. İlaçların Farmasötik Şekilleri

Farmasötik şekillerin diğer bir sınıflandırılması fiziksel özelliklerine ve uygulama şekline göre yapılır. Şekil 2.1'de ilaçların farmasötik şekilleri görülmektedir.

2.1.4. İlaçların Uygulama Yerleri

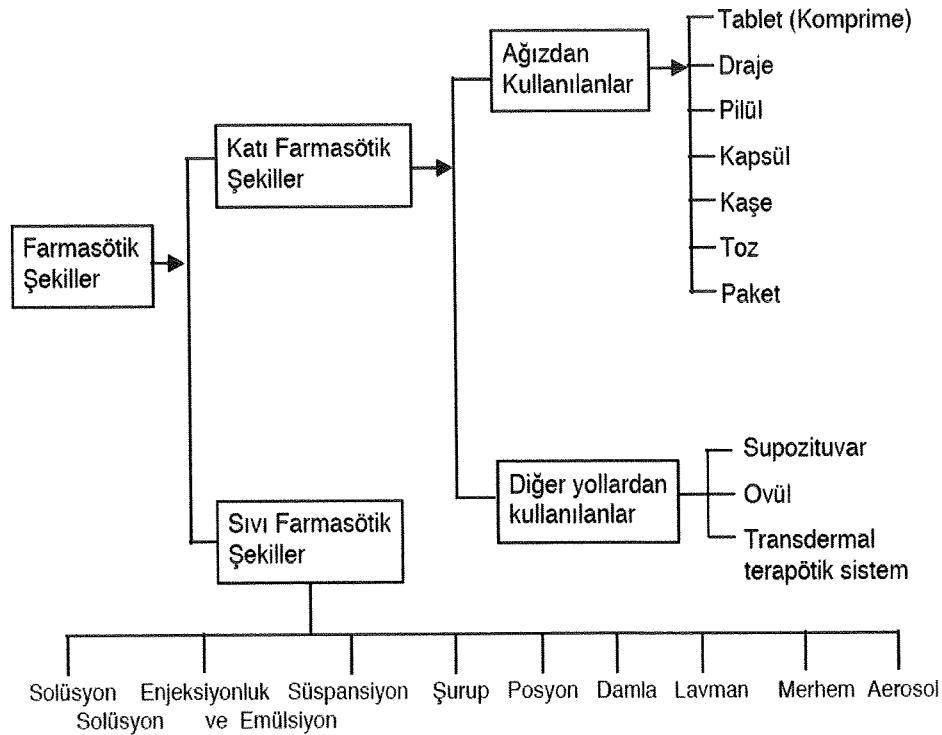
İlaçların belirli bir yerde etki gösterebilmesi için orada belirli bir derişimde bulunması gerekir. Bu derişime, Minimum Etkin derişim (MEK) denir. İlaç verilirken miktarları ve uygulama yerleri o şekilde saptanmalıdır ki, aktif madde etki yerine MEK de ulaşabilsin. İlaçların uygulama yerleri, ilaç vermekle elde edilecek amaca göre iki grupta toplanırlar.

- Lokal uygulama yerleri
- Sistemik uygulama yerleri

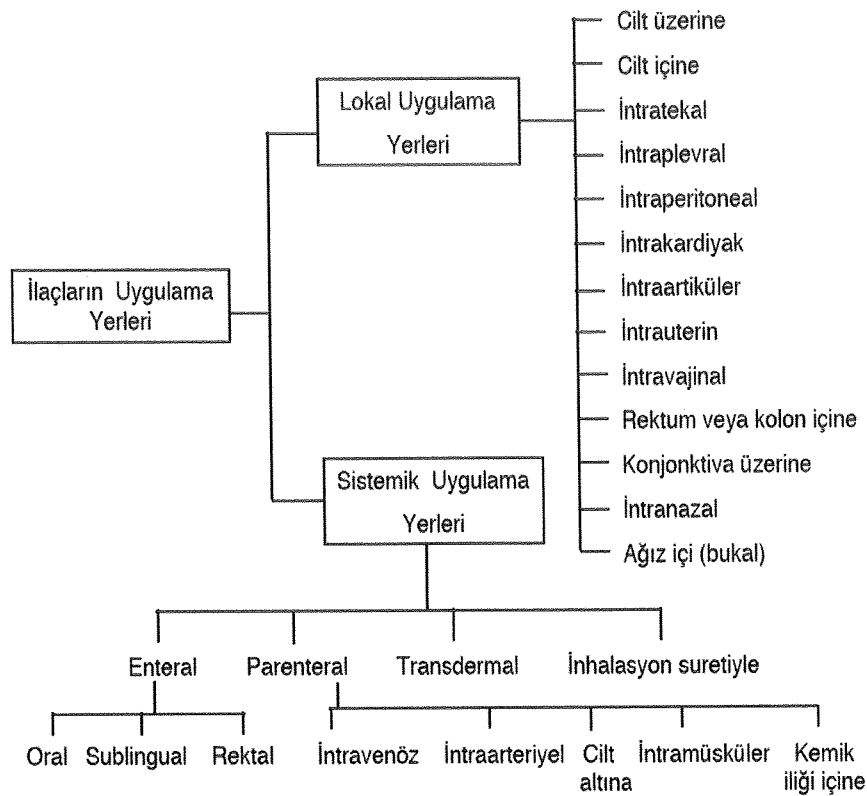
Aşağıda şekil 2.2’de ilaçların uygulama yerleri şematik olarak gösterilmiştir.

2.2. İlaçlarda Kullanılan Koruyucu Maddeler

İlaçlarda koruyucu amaçlı çeşitli maddeler kullanılmaktadır. Bu maddeler koruyucu olarak kullanılmalarının yanı sıra şelat özelliği göstererek stabilize edici ve kompleksleştirme özellikleriyle de önemli rol oynarlar. Bu maddelerden bazıları aşağıdaki gibi sıralanabilirler.



Şekil 2.1: İlaçların farmasötik şekilleri



Şekil 2.2. İlaçların uygulama yerleri (Cingi ve Erol, 1996).

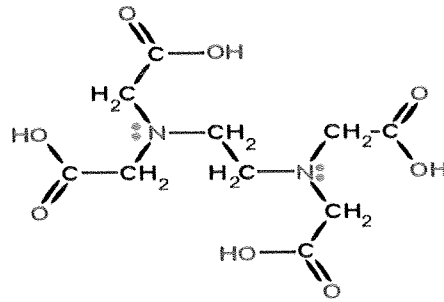
2.2.1. Etilendiamintetraasetikasit (EDTA)

EDTA klinik olarak ilk kez 1940 yılında kullanılmaya başlanmıştır. EDTA bir aminokarboksilik asitidir Yapay bir aminoasit gibi de düşünülebilir. Altı elektron sunan gruba sahiptir. Bu gruplar antioksidan ve serbest radikal tutucu özelliklere sahip olan dört karboksil ve iki amin grubundan oluşmaktadır. Amin gruplarından her biri bir ortaklanmamış elektron çifti içerdiğinden EDTA altı dişli bir liganttır. Karboksil gurubunun pK_a değeri 4,7 olup, nötral pH değerlerinde negatif yük taşırlar ve ortamın pH'na göre iyonize olurlar. Yapısında bulunan asetik asit gruplarındaki hidroksil uçları ve azot uçları vasıtasıyla çok iyi bir şekilde kompleks oluşturabilme özelliğine sahiptirler. Ayrıca sahip olduğu amin grupları biyobozunabilirliği sağlamaktadır.

EDTA sahip olduğu bu genel özellikleri itibariyle antibakteriyel özellik gösteren bir kimyasal koruyucudur. Kalsiyum disodyum EDTA ve disodyum EDTA gibi türevleri bulunmaktadır. Özellikle ilaç sanayisinde EDTA minimum % 0,2 oranında kullanılmakta ve antimikrobiyal koruyucu olarak rol oynayarak

antimikrobiyal stabilitenin sağlanması açısından kullanılan gerekli bir koruyucudur (Kabara vd; 1997). Ayrıca ilaçlarda şelat oluşturma özelliği de bulunmaktadır.

Şelat (Chelate) yunanca pençe anlamına gelen Chele sözcüğünden gelmektedir. İlk defa 1930'lu yıllarda Almanya da sentezlenmiştir ve bir kimyasal madde olan EDTA'nın pençeye benzeyen organik yapısını belirtmektedir. Şelat maddelerinin kompleks oluşturuca etkileri bulunmaktadır. Bu etki moleköl yapılarındaki paylaşılmamış elektron çiftinden kaynaklanır. Günümüzde yaygın kullanılan şelatlar arasında sitrik asit ve tuzları, fosfatlar ve EDTA'nın tuzları sayılabilir. Kalsiyum disodyum EDTA ve disodyum EDTA kimyasal koruyucu olarak kullanılan diğcr şelat maddelerindendir. Karboksilli grupların dissosiyasyonu yüksek pH değerlerinde maksimum şelat oluşturuca etkinlik meydana getirirler (Dziezak vd; 1986). Fosfat grupları, karboksil grupları ve hidroksil grupları şelatlaştırıcı ajan olarak rol oynayabilmektedir. Örneğın EDTA $\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_2\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ formölüne sahip olup 372.24 g/mol moleköl ağırlığında kristal toz görünümlü bir şelat maddesidir. Yavaş bir şekilde biyobozunmaya uğramasının yanı sıra oldukça hidrofilik bir özelliğe sahiptir. Ayrıca EDTA toksik olmaması ve ekonomik olma özelliğiyle de yaygın olarak kullanılan bir şelatördür. Endüstriyel alanda özellikle fotoğraf, tekstil, kağıt, metal tutma, kozmetik ve farmakolojide ilaç formölasyonlarında stabilize edici ve koruyucu, antioksidant olarak da kullanılmaktadır.

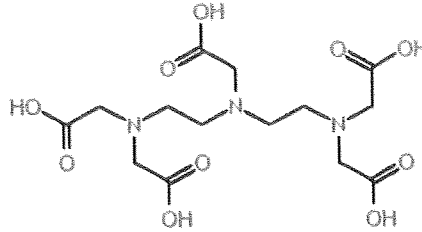


Şekil 2.3. EDTA Kimyasal Yapısı

2.2.2. Dietilentriaminpentaasetikasit (DTPA)

DTPA, $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}$ formölüne sahip olup 393.35 g/mol moleköl ağırlığında olan ve beş karboksilik asit ve üç amin grubu içeren sekiz dişli bir poliamino karboksilik asit şelatıdır. Sahip olduğu beş karboksilik asit grubu protonlanmamış iken penta aniyonik form halinde bulunur. Yüksek sıcaklıklarda bozunabilmektedir.

EDTA'ya göre daha kuvvetli bir şelatır ve sağlığa zararlı değildir. Suyu yumuşatmak amacıyla sabunlarda kullanılmakta olup boya, parfüm ve ilaçlarda koruyucu olarakta kullanılmaktadır.

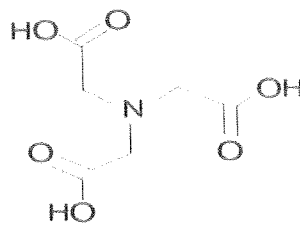


Şekil 2.4. DTPA Kimyasal Yapısı

2.2.3. Nitritotriasetikasit (NTA)

NTA, bir amino karboksilat ailesinden olmakla birlikte $C_6H_9NO_6$ formülüne sahip olup 191,14 g/mol molekül ağırlığında olan dört dişli bir poli amino karboksilik asit şelatıdır. NTA, sodyum tuzu halinde bulunan nitritotriasetikasitin kısaltılmış yazımıdır. Mono, di ve tri bazik tuzları halinde bulunabilmektedir.

NTA kullanımı EDTA ya benzer ancak EDTA' nın aksine biyobozunabilirliği EDTA' dan daha fazladır. Bu yüzden son zamanlarda EDTA yerine alternatif olarak biyobozunma özelliği daha yüksek olan NTA kullanılmaya başlanmıştır. Sağlam kompleksler oluşturması bakımından kompleksleştirici maddeler olarak da bilinmektedir. NTA güçlü şelatlaştırıcı özelliği ile günümüzde deterjanlara, kozmetikte, fotoğrafçılıkta, tekstilde, kağıt sanayisi ve ilaç gibi pek çok alanda kullanım alanına sahiptir. Ayrıca zararlı bir etkisine rastlanmamıştır. Aşağıda ilaçlarda koruyucu olarak kullanılan diğer şelat maddeleri tablo halinde özetlenmektedir (Kabara vd; 1997).



Şekil.2.5. NTA Kimyasal Yapısı

Tablo 2.1. İlaçlarda kullanılan şelat maddeleri (Kabara vd; 1997)

Aminotrimetilen fosfonik Asit	Pentapotasyum trifosfat	TEA-EDTA
Kalsiyum disodyum EDTA	Pentasodyum aminotrimetilen fosfanat	Tetrahidroksipropil etilendiamin
Sitrik asit	Pentasodyumpentanat	Tetrapotasyumpirofosfat
Sikloheksandiamin tetra asetik asit	Pentasodyumtrifosfanat	Tetrasodyum EDTA
Diamonyum sitrat	Pentetik asit (DTPA)	Tetrasodyum etidronat
Dipotasyum EDTA	Sodyum sitrat	Tetrasodyum pirofosfat
Disodyum EDTA	Sodyumdihidroksietilglisinat	Tripotasyum EDTA
Disodyum pirofosfat EDTA	Sodyum glukonat	Trisodyum EDTA
Etidronik asit	Sodyum heksametafosfat	Trisodyum NTA
Glukuronik asit	Sodyum metafosfat	Trisodyum fosfat
HEDTA	Sodyum metasilikat	

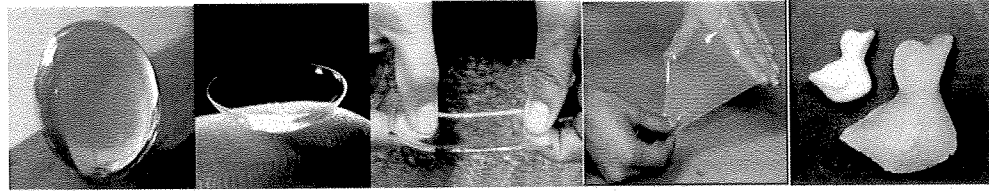
2.3. Hidrojeller

Hidrojeller, polimer zincirlerindeki kimyasal ve fiziksel çapraz (hidrojen ya da Van Der Waals) bağlanmadan dolayı sulu çözeltilerde bekletildiklerinde çözünmeyen ve çok miktarda suyu absorblayabilme yeteneğine sahip olan polimerik ağı yapılar olup çapraz bağlarla yapıda fiziksel bütünlük sağlamaktadırlar (Peppas vd; 2000; Qiu vd; 2001). Başka bir deyişle hidrojeller, hidrofilik homopolimer veya kopolimerlerin suyla şişirilmesiyle oluşan üç boyutlu polimerik materyallerdir. Hidrofilik hidrojellerin yegane fizikokimyasal özellikleri onları biyomedikal uygulamalarda ilaç salım sistemleri olarak kullanılmalılarının mümkün olabilmesidir (Serra vd; 2009).

Polimer iskeleti ve su olmak üzere iki kısımdan oluşan hidrojellerde, monomerler arası uzaklık arttıkça hidrojelin su içeriği artar. Yüksek miktarda su ihtiva edebilmeleri bu malzemelere biyoyumluluk sağlar. Yani yüksek su içeriklerinden dolayı sentetik biyometeryal türlerine nazaran doğal dokulara daha çok benzerler (Peppas vd; 2000; Serra vd; 2009). Bu nedenle hidrojeller yüksek oranda su içermeleri ve diğer herhangi bir sentetik biyomateryal sınıfına göre daha fazla doğal lastiksi dokulara benzemeleri sebepleriyle özellikle kontak lens, membranlar için biyosensör, yapay kalp, yapay deri ve ilaç salım sistemleri gibi biyomedikal ve eczacılık alanlarında kullanılmaktadırlar (Bajpai vd; 2008; Kopeċek, 2007).

Böylece hidrojeller, biyouyumlulukları ve çapraz bağlı ağı yapılarıyla çeşitli uygulamalarda kullanılabilirler. Ayrıca hidrojeller, dışarıda oluşan pH, sıcaklık, iyonik kuvvet, şişme ajanının doğası, elektromanyetik radyasyon ve şelatlaştırıcı ajanlar gibi değişimlere cevap vererek şişme veya büzüşme davranışı gösterirler (Kopec'ek, 2007).

Bu yüzden, bu jellere akıllı veya duyarlı jeller denilmektedir. Bu özellik hidrojelleri, dış çevrede şişme davranışına bağımlı olarak biyolojik şartlar altında gerçekleşen ilaç salımında, proteinlerin, peptidlerin ve diğer biyolojik bileşiklerin immobilizasyonunda kullanılacak ideal materyaller haline getirmektedir. Bu yüzden son otuz yıl boyunca, fizyolojik ve çevresel koşullara tepki veren hidrojellerin analizine ve geliştirilmesine ilgi yoğunlaşması olmuştur.



Şekil: 2.6 Hidrojel örnekleri

2.3.1 Hidrojel Türleri

Hidrojeller farklı yöntemlerle sınıflandırılabilirler. Bu sınıflandırma, hazırlama yöntemine göre homopolimer ve kopolimer olabileceği gibi yan grupların doğasından dolayı nötral ya da iyonik olarak da olabilir (Peppas vd; 2000). İyonik hidrojellerin şişme davranışları yüklü polimerler ve serbest iyonlar arasındaki iyonik etkileşimlerle etkilenmektedir. Karboksilik asit gibi iyonik gruplar içeren iyonik hidrojeller yüksek hidrofiliteyi nedeniyle yüksek miktarda su absorblayabilmektedirler (Hamidi vd; 2008).

Aynı zamanda ağ yapısına bağılı olarak da sınıflandırma yapılabilir. Ağ yapısına göre amorf, yarı kristalin, hidrojen bağılı yapılar, süper moleküler yapılar ve hidrokolloidal agregatlar olarak çeşitli ağı yapılar sayılabilir. Ek olarak hidrojeller makro gözenekli, mikro gözenekli veya gözeneksiz olarak da sınıflandırılabilirler.

Hidrojellerin önemli bir sınıfını uyarı-cevap jelleri oluşturmaktadır. Bu jeller koyuldukları fiziksel çevreye bağılı olarak şişme davranışı gösterirler. Bu jeller, pH,

sıcaklık, iyonik kuvvet ve elektromanyetik radyasyon gibi uyarılara karşı şişme ya da büzüşme davranışı gösterirler. Bu özellikler, membranların ayrılması, biyosensörler, yapay kaslar ve ilaç salım sistemleri gibi birçok uygulamada kullanılmalarına olanak sağlamaktadır (Peppas vd; 2000).

2.3.1.1. Hazırlama Yöntemine Göre Hidrojel Türleri

Homopolimer Hidrojel: Tek bir hidrofilik monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşmuş yapılardır.

Kopolimer Hidrojel: İki monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşur. Ancak monomerden birinin hidrofilik yapıda olması gerekir.

Çoklu Polimer Hidrojelleri: İki ya da daha fazla sayıda komonomerin reaksiyonu ile oluşur.

IPN (Interpenetrating) Hidrojeller: Çapraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesiyle oluşur (Peppas vd; 2000; Hoffman, 2002).

2.3.1.2. Fiziksel Yapılarına Göre Hidrojel Türleri

Amorf Hidrojeller : Makromolekül zincirleri gelişigüzel yerleşmiştir.

Yarıkristalin Hidrojeller: Yapı içerisinde makromolekül zincirlerinin düzenli yerleştiği yoğun kısımlar mevcuttur.

Hidrojen bağlı yapılar: Üç boyutlu yapı hidrojen bağlarıyla oluşmuştur.

2.3.1.3. İyonik Yüklerine Göre Hidrojel Türleri

Nötral Hidrojeller: Yüksüzdürler.

Anyonik Hidrojeller: Negatif yüklüdürler.

Kasyonik Hidrojeller: Pozitif yüklüdürler.

Amfolitik Hidrojeller: Hem pozitif hem de negatif yüklüdürler (Hoffman, 2002).

2.3.2. Hidrojelleri Hazırlama Yöntemleri

Hidrojel polimerik ağ yapılardır. Bu yapılar sulu çözeltide hidrofilik polimer zincirin çözünmesini engelleyecek şekilde çapraz bağlı olarak bulunurlar. Hidrojeller çoğunlukla biyoaktif ajanların kontrollü salımında, hücrelerin ve

biyomoleküllerin enkapsülasyonunda kullanılırlar. Günümüzde biyoyumlu hidrojellerin sentezlenmesinde çeşitli fiziksel ve kimyasal çapraz bağlanma yöntemleri kullanılmaktadır.

Kimyasal olarak çapraz bağlanan jeller, radikal polimerizasyonu, komplementer grupların kimyasal reaksiyonuyla, yüksek enerjili radyasyonla ve enzim kullanımıyla sentezlenebilmektedir. Fiziksel olarak çapraz bağlanmış jeller ise iyonik etkileşimlerle, kristalizasyonla, H-bağlarıyla ve protein etkileşimleriyle sentezlenebilmektedirler. Aşağıdaki tabloda hidrojellerin sentezlenme yöntemleri sunulmuştur (Hennink vd; 2002).

Tablo 2.2. Hidrojellerin Sentezlenme Metotları (Hamidi vd; 2008)

Fiziksel ve kimyasal Hidrojellerin Sentezlenme Metodları
Fiziksel olarak çapraz bağlanmış hidrojeller
İyonik etkileşimlerle çapraz bağlama
Graft kopolimer ve amfifilik blokların çapraz bağlanması
Kristalizasyonla çapraz bağlama <ul style="list-style-type: none"> • Homopolimer sistemlerde kristalizasyon • Stereo kompleks oluşumlarla çapraz bağlama
Kimyasal olarak çapraz bağlanmış hidrojeller
Radikal polimerizasyonu ile çapraz bağlama
Yüksek enerjili radyasyonla çapraz bağlama
Enzim kullanarak çapraz bağlama
Komplementer grupların kimyasal reaksiyonuyla çapraz bağlanma
Aldehitlerle çapraz bağlama
Katılma reaksiyonlarıyla çapraz bağlama
Kondenzasyon reaksiyonlarıyla çapraz bağlama

2.3.3. Hidrojellerin Kullanım Yerleri

Suda şişebilen çapraz bağlı hidrojeller farmasötik ve biyoilaç gibi çeşitli uygulamaların yapıldığı alanlarda kullanılmaktadırlar. İlk çalışmalar Wichterla ve Lim tarafından 1954 yılında çapraz bağlı HEMA hidrojelleri üzerine yapılan çalışmalarla gerçekleştirilmiştir. Araştırmalar sonucunda hidrojellerin biyoyumlu olduklarını ve hidrofilik olduklarını keşfetmişlerdir. Lim ve Sun tarafından ise 1980 yılında hücre enkapsülasyonuna imkan veren kalsiyum aljinat mikro kapsülleri elde

edilmiştir. Daha sonraları kollojen ve köpek balığı kıkırdığı gibi doğal polimerler yara örtü materyali olarak hidrojellere katılmıştır (Hoffman, 2002).

Doğal ve yapay olarak çok sayıda hidrojel bulunmaktadır. Göz boşluğumuzu dolduran sıvı, kan damarlarının duvarları ve iskeletteki eklemlere hareket imkânı sağlayan akışkan, doğal jel yapısındadır. Yumuşaklıkları, elastik oluşları, çok miktarda suyu emerek yapılarında tutabilmeleri ve vücutla uyumlu biyomalzemeler olarak sentezlenebilmelerinden dolayı hidrojeller; biyoteknolojik ve tıbbi uygulamalarda özellikle de kontrollü ilaç salım teknolojisinde yaygın olarak kullanılan çok önemli malzemelerdir.

Hidrojeller cerrahi işlemde sonra trombozu ve adhezyonları önlemede kullanılmaktadır ve mikro düzeyde üretilen hidrojeller biyosensörlerde kullanılmaktadır. Günümüzde hidrojeller kıkırdak doku mühendisliğinde, biyosensörlerde, oral hidrojel sistemlerinde, transdermal ve implante edilebilen cihazlarda, BioMEMS cihazlarında ve ilaç taşıyıcılarında önemli bir rol oynamaktadır. Bu uygulamalar arasında, hidrojel temelli ilaç salım sistemleri çalışmaların en önemli alanlarından biridir (Lin vd; 2006).

Hidrojellerin biyoyumlu olmaları, hidrofilik olmaları ve esnek olmaları onların ilaç salım matrisi olarak kullanılmalarını sağlayan özellikleridir. Hidrojeller kanla ve diğer vücut sıvılarıyla iyi uyum sağlamaları nedeniyle, kontak lens, hücre enkapsülasyonunda matris, yara örtü bezleri, membranlar ve canlı yüzeyleri kaplama gibi alanlarda materyal olarak kullanılmaktadırlar. Doğal ve sentetik polimerler yara örtü bezlerinde kullanılmakla beraber son zamanlara ayrıca doku mühendisliğinde çeşitli dokuların ve organların onarılmasında veya tekrar yenilenmesinde bir matris olarak kullanılmaktadırlar (Peppas vd; 2000; Bajpai vd; 2008; Kopec'ek, 2007; Hennink vd; 2002; Lin vd; 2006).

2.4. Kontrollü İlaç Salımı

İnsanoğlunun uzun zamandır araştırdığı konuları başında hastalıkların tedavi edilebilmesi gelmektedir. Teknoloji ilerledikçe proteinlerin, peptidlerin ve diğer bazı materyallerin, ağrıları ve bazı rahatsızlıkları tedavi edebilecek ilaçlar olduğu bulunmuştur. İlaç salımında amaç, doğru ilacın belirli periyodik zaman aralıklarında, doğru derişimde, istenilen bölgeye salınmasıdır. Kontrollü ilaç salımı, salınan ilaç

miktarının ve hızının kontrolü ile daha düşük ilaç dozaj formlarıyla daha yüksek fayda sağlanabileceği fikrini temel almaktadır. Ayrıca, ilaç miktarının kontrolü ile salım cihazının fiyatı da azaltılarak cihazdan daha yüksek bir verim elde edilebilir.

Kontrollü ilaç salımının etkin olduğu diğer bir yön sık tekrarlanan ilaç uygulamalarının azaltılmasıyla ilacın hasta tarafından kabulünün sağlanması ve ilaca karşı vücudun vereceği tepkilerin azaltılmasıdır. Bu ilaçların doğrudan salınması halinde ilacın hastaya bazı rahatsızlıklar vermesi istenilmeyen bir olaydır. Bu ve buna benzer nedenlerden dolayı ilacın bir taşıyıcıyla birlikte salınması yönünde stratejiler geliştirilmektedir.

İlaç taşıyıcı sistem implante edilebilecek bir sistem olmalıdır. Ayrıca uzun zincirli polimer vücutla ve ilaçla biyouyumlu olmalıdır. İlacın lokal bölgeye salımı ve istenilen bölgeye ilacın doğrudan salımı hidrojeller vasıtasıyla gerçekleştirilmektedir. Biyomateryallerin ana sınıfının implante edilebilen ilaç sistemleri olan hidrojellerin olduğu düşünülmektedir. Bu hidrofilik ağı yapılar yapısal bütünlüklerini korurlarken aynı zamanda çok fazla miktarda su absorplayabilme yeteneğine sahiplerdir. Bu yapıların hücrel matrikslere benzemesi onları biyouyumlu hale getirmektedir.

Bu sentetik polimerler günümüzde ilaç salım çalışmalarında ve daha birçok alanda kullanılmaktadır. Bu nedenle, üç boyutlu matriks sistemler geliştirilmektedir. Jelin yapısı, pH, sıcaklık, çözücü değişimi ve benzeri çevresel uyarılarla etkilenmektedir. Sentetik hidrojeller suyu absorplayabilme, esneyebilme ve biyouyumlu olabilme yetenekleri dolayısı ile ilaç salımında kullanılan ideal taşıyıcı materyaller olarak yerini almıştır. Hidrojeller ilacın salımına izin verdiği gibi aynı zamanda kontrollü bir şekilde salımın olmasını da sağlamaktadır. Örneğin ilaçlar yalnızca vücudun ilaca ihtiyacı olması halinde istenilen bölgede ve vücudun gereksinimlerine cevap verecek şekilde salınabilmektedir. Özellikle son yirmi yılda araştırmalar bu yönde yapılmaktadır (Park vd; 1996).

2.4.1. İlaç Salım Mekanizmaları

Hidrojeller, hidrofilik yapıları nedeniyle çok büyük miktarda su çekebilirler. İyi bir ilaç salım sistemi için, aktif ajanın salım mekanizmasının önceden tahmin edilebilmesi zorunludur. Araştırmacılar yıllardır belli bir zamanda aktif ilacın

salımının ne kadar sürede olabileceğini bilimsel matematiksel modellerle araştırmışlardır. Matematiksel modeller bize kütle transferini, aktif ajanın salım mekanizmasıyla ilgili parametrelerin etkilerini vermektedir. Bu modeller salım mekanizmalarının doğruluğunu ispat etmesi açısından önemlidir. Böylelikle doğru sonuçlar elde edilebilmektedir. Literatürdeki teorik modellerin çoğu difüzyon eşitliğine göre bulunmuştur. Difüzyon matriks jelinin yapısına büyük oranda bağlı olan bir olgudur. Böylelikle polimerik materyallerin morfolojileri doğru bir model seçilmesi sonucu hesaplanabilir.

Ayrıca polimer ağ yapının karakteristik özellikleri ve ilacın molekül ağırlığı, ilaç difüzyon katsayısını önemli bir şekilde etkilemektedir. Hidrojelin çapraz bağ yoğunluğu difüzyonu büyük ölçüde etkilemektedir. Ayrıca hidrojel ağ yapısındaki iyonik grupların fonksiyonel gruplarla etkileşimi ilaç difüzyonunu etkilemektedir. Örneğin hidrojel polimerinin molekül ağırlığı, bileşimi, polimer ve fotobaslatıcı derişimi gibi fiziksel özellikleri de ilaç difüzyonunu etkilediği gibi aynı zamanda hidrojelin şişme ve bozunma davranışını da etkilemektedir. Sonuçta hidrojel ağ yapısının uyarı cevap sistemi, ilaç salım hızı ve miktarını anlamaya ışık tutmaktadır (Lin vd; 2006).

Kontrollü salım sistemleri hız limitine bağlı olarak kategorize edilebilmekte ve aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır.

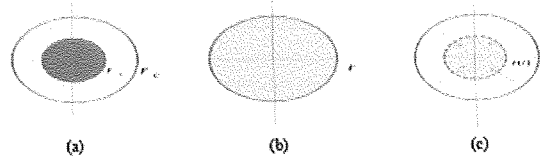
- Difüzyon kontrollü sistemler (Biyobozunur olmayan polimerden ilacın difüzyonu)
- Şişme kontrollü sistemler (Polimerin şişmesi sonucu ilacın difüzyona uğraması)
- Kimyasal kontrollü sistemler (Polimerin bozunması veya erozyona uğraması sonucu ilacın salınması) (Lin vd; 2006).

2.4.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

İlaçların kontrollü salımlarının tanımlanmasında difüzyon kontrollü sistemler çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Porlu hidrojellerde, hidrojellerin por büyüklüğü ilacın molekül boyutundan daha büyüktür. Bu yüzden difüzyon katsayısı hidrojelin gözeneklerine bağlıdır. Ancak hem porlu hidrojeller hem de porsuz hidrojeller için por büyüklükleri ilacın molekül ağırlığı ile karşılaştırılabilir. Çapraz bağlı ağ yapı

içindeki polimer zincirleri sterik engel oluşturduğundan ilaç difüzyon katsayısı azalır (Peppas, 1986; Masaro vd; 1999).

Difüzyon kontrollü sistemler, rezervuar ve matriks sistemler olmak üzere iki sistem halinde incelenebilir. Rezervuar sistemlerde, ilaç polimer matriks çeperiyle çevrelenmiş bir rezervuar içinde bulunur. Matriks sistemler de ise ilaç katı matrikste çözülmüş halde veya dağılmış halde bulunur (Arifin vd; 2006). Aşağıda ilaç yüklü kürelerin şematik örnekleri verilmiştir.



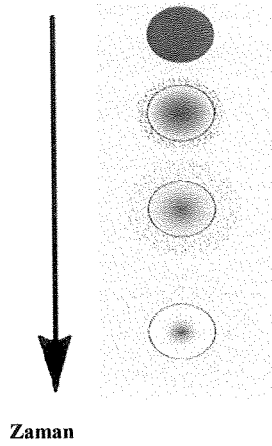
Şekil 2.7. İlaç yüklü kürelerin kesitlerinin şematik gösterimi. (a) Rezervuar sistem (b) Çözülmüş ilaç sistemi (c) Dağılmış ilaç sistemi. (Arifin vd; 2006).

2.4.1.2. Rezervuar Sistemler

Rezervuar Sistemlerde ilaç polimer matriks çeperiyle çevrelenmiş bir rezervuar içine konur (Arifin vd; 2006). Rezervuar ya da zar-kontrollü olarak adlandırılan ilaç salım cihazları, ilacın ince bir polimerik zar ile çevrelenmiş bir çekirdek görünümündedir. İlaç salımı, zardan difüzyonla gerçekleşir. Membran suda çözünen özellikte, gözeneksiz veya mikro gözenekli olabilir. Çözünen membranlar etken madde geçişini önce tamamen engeller, sonra çözünerek ilacın tamamını serbest bırakır. Gözeneksiz membranlardan geçiş ise etken maddenin bu polimerde çözünebilir olmasını gerektirir. Gözenekli membranlardan serbestleşme başlıca gözeneklerden gerçekleşir. Membran sistemler sıfırıncı dereceden kinetiğe yani sabit salım hızına kolaylıkla ulaşabilmektedirler (Serra vd; 2009). İlaç salımı sistemin geometrisi ile kontrol edilmektedir. Ayrıca membran kalınlığı ve polimerin yapısı da ilaç salımını etkileyen diğer faktörlerden sayılabilir. Rezervuar sistemler vücut içerisine yerleştirilerek kullanılmalarının yanı sıra, deri üzerine yapıştırılarak da başarılı bir şekilde kullanılırlar. İkinci kullanım transdermal (deri geçişli) sistem olarak adlandırılır ve bu tür cihazlarda, ilaç deri boyunca salınarak dolaşım sistemine karışır. İlaç salımı, sistemin geometrisi ile kontrol edilmektedir. Ayrıca membran kalınlığı ve polimerin yapısı da ilaç salımını etkileyen diğer faktörlerden sayılabilir (Serra vd; 2009; Arifin vd; 2006).

2.4.1.3. Matriks Sistemler

Matriks tipi sistemlerde etken madde çözünmeyen bir polimerin oluşturduğu iskelet yapı içinde çözülmüş veya dağılmıştır. Matriks homojen (gözeneksiz) veya heterojen (gözenekli) hazırlanabilir. Sistemde etken madde salımından sonra kalan boş matriks atılır. Kaplama işleminin yapılamadığı durumlarda etkin madde parçalanabilen polimerlerle karıştırılıp matris sistemler elde edilir. Bu sistemlerde difüzyon hızı sabit olduğundan derinlerdeki molekülün matriksten çıkması çok daha uzun zaman alır ve dolayısı ile salım hızı düşer.



Şekil 2.8. Difüzyon kontrollü matriks sistemden ilaç salımı

2.4.1.4. Kimyasal Kontrollü Sistemler

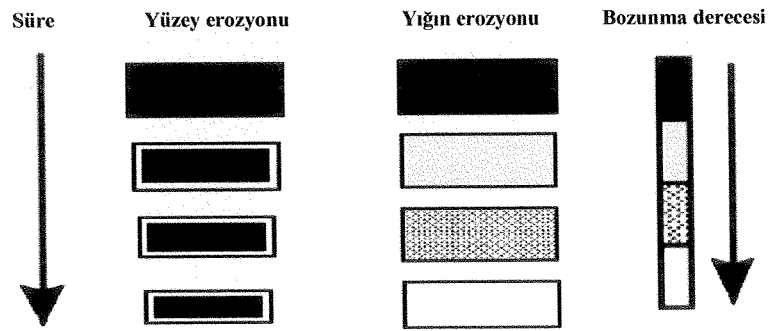
Kimyasal kontrollü sistemler ise salım matriksi içinde bazı reaksiyonların meydana gelmesiyle ilacın salımı şeklinde tanımlanmaktadır. Bu reaksiyonlar hidrolitik veya enzimatik bozunmayla polimer zincirinin yarılması ya da ilaç ile polimer ağ yapısı arasında meydana gelen dönüşümlü veya dönüşümsüz reaksiyonların meydana gelmesiyle olmaktadır (Peppas vd; 2000).

Normal koşullar altında hidrojellerin yüzey ve yığın erozyonu ilaç salım hızıyla kontrol edilmektedir. Kontrollü ilaç salım mekanizmasına bağlı olan kimyasal kontrollü sistemler iki sisteme ayrılabilir. İlaç salım hızı, aşınabilen sistemlerde polimerin çözünmesi ve bozunmasıyla kontrol edilmektedir. Asılı zincir sistemlerinde, ilaç polimere enzimatik ya da hidrolitik bağlanmayla tutunmaktadır ve ilaç salımı bağların bozunmasıyla kontrol edilebilmektedir. Biyolojik olarak

aşınabilen polimerler özellikle ilaç salım sistemlerinde olmak üzere biyomedikal uygulamalarda günümüzde kullanılmaktadır (Peppas vd; 2000).

Polimer aşınımı, parçalanma ve erozyon terimleriyle tanımlanmaktadır. Bozunma polimer / zincir bağ açılması / reaksiyon kesilmesi olarak tanımlanırken erozyon ise monomerler ya da oligomerlerdeki polimer materyallerinin kaybolması olarak tanımlanmaktadır.

Hidrofilik polimerler suyu absorplamaktadırlar. Bu yüzden homojen erozyon, polimer matrisi içinde meydana gelmektedir. Hidrofobik polimerlerde ise heterojen biçimde sadece yüzeyde aşınma olmaktadır. Günümüzde farmasötik alanda hidrofobik polimer matrisler, sıfırıncı dereceden salım kinetiği sergilemeleri neticesinde daha çok kullanılmaktadırlar.



Şekil 2.9. Polimer matrikste yüzey ve yığın erozyonunun şematik gösterimi (Arifin vd; 2006)

2.4.1.5. Şişme Kontrollü Sistemler

Hidrojeller; çevrelerinde meydana gelen pH, sıcaklık gibi uyarılar karşısında şişme ya da büzüşme davranışı göstererek çevrelerindeki uyarılara cevap veren akıllı jeller olarak da tanımlanabilmektedirler. Bu jeller, özellikle ilaç salım uygulamalarında kullanılmaları bakımından önem taşımaktadır (Qiu vd; 2001).

İyonik olmayan hidrojeller çevrelerindeki pH değişimlerine karşı cevap vermezler. Şişme dereceleri sadece polimerlerin kimyasal bileşimine bağlıdır. Oysa iyonik hidrojellerin şişme dereceleri çevredeki pH değişimlerine bağlı olduğu gibi ayrıca jelin kimyasal bileşimine de büyük ölçüde bağlıdır. Genellikle anyonik hidrojeller protonlarını verirler ve polimer zinciri üzerindeki iyonize grupların pK_a değerine göre daha yüksek pH değerlerinde çok şişerler. Katyonik hidrojeller ise proton alırlar ve iyonize grupların pK_b değerinden daha düşük pH değerlerinde daha

çok şişerler. İyonik hidrojellerin dinamik denge şişmelerinin tahmin edilebilmesi için birçok model geliştirilmiştir (Lin vd; 2006; Brannonpeppas vd; 1991).

Çünkü iyonik hidrojellerin şişme davranışları iyon hareketleriyle ilişkilidir. Şişme kinetikleri sadece pH'a bağlı olmamakla birlikte ayrıca dıştaki çözeltinin bileşimine de bağlıdır.

İlaç salımının gerçekleştiği ve ilacın dahil olduğu hidrofilik matrikslerde çözücü moleküllerinin içeriye girmesiyle ilaç salımı kontrol edilebilmektedir ve ardından polimer matriksinin şişmesiyle bu sistemlere şişme kontrollü sistemler denilmektedir.

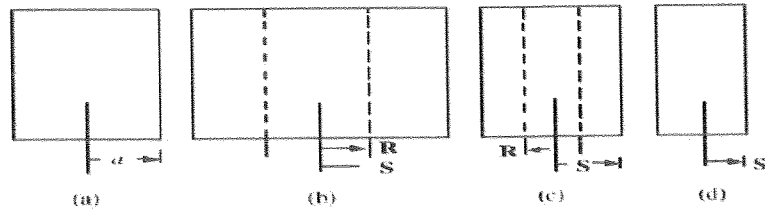
Matrikste difüzyon olayı düşükken polimerin şişme hızı ilaç salımını daha çok kontrol altına almamızı sağlamaktadır. Bazı polimerlerde difüzyon düşüktür ve ilacın dışarıya difüzyon olması zordur. Böylece şişebilme özelliğine sahip olan polimerler su çekmede kullanılmaktadır. Matrikste su emildiği zaman polimer derişimi düşmektedir ve polimerin karışıklık derecesi değişmektedir. Zincir karışıklığı azaldığında ayrıca matriksten ilacın dışarıya doğru kolayca taşınmasına imkan veren difüzyonun geliştiği kauçuk bir bölgede matriksin şişmesine yol açmaktadır.

Hidrofilik polimerlerin şişme miktarları jelin geometrik yapısının yanı sıra polimerin bileşimine de bağlıdır. Polimer ağ yapısı sulu çözeltiyle temas ettirildiğinde su derişiminin gradientinden dolayı termodinamik dengeye ulaşabilmesi için şişme meydana gelmektedir

Su jelde adsorplandığında polimerin camsı geçiş sıcaklığı düşmektedir ve polimer camsı halden kauçuk haline dönüşerek ilaç difüzyon hızı yükselmektedir. Böylece bütün şişme prosesleri sırasında, camsı durum ve kauçuk durum olmak üzere iki durum bulunmaktadır. Böylelikle camsı halden kauçugsu (R) hale ve kauçugsu halden çözücüye (S) doğru ilerleyen iki geçiş durumu oluşmaktadır.

Şişme başladığı anda camsı halden kauçugsu hale geçme içeriye doğru olurken, kauçugsu halden çözücüye doğru geçiş dışarıya doğru gerçekleşir.

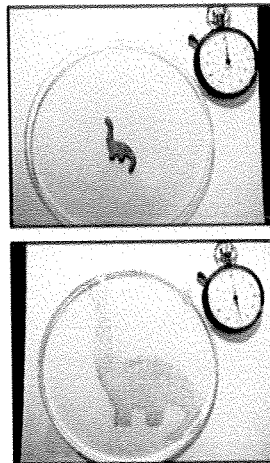
İçeriye doğru olan her iki taşınmada da camsı öz belirene kadar camsı durumdan kauçugsu duruma geçiş azalır. Sonunda sadece R bölgesi var olur ve S evresindeki çözünme büzülme prosesiyle kontrol edilir. Su ile temas ettirilmesi halinde iki durumun evreleri arasındaki derişim gradienti nedeniyle ilaç çözünür (Arifin vd; 2006; Siepmann vd; 2001; Costa vd; 2001).



Şekil.2.10. Lee tarafından önerilen, çözücü difüzyonu ve polimer çözünmesinden dolayı meydana gelen tek boyutlu şişme prosesinin şematik gösterimi. (Arifin vd; 2006)

Hidrojeller kuru haldeyken genellikle şeffaftırlar ve su içinde şişmeleri uzun zaman alır. Yavaş şişme, yoğun polimer zincirleri içerisine suyun yavaş bir biçimde difüzyonundan kaynaklanmaktadır.

Polimerlerin şişme özellikleri termodinamik açıdan gözlemlenebilmektedir. Hızlı şişen maddelere olan ilgi, suyun polimerin ağ yapısına yüklenmesiyle polimer ağının gevşemesinden kaynaklanmaktadır. Polimer kuruyken su ile etkileştirilir, su kuru, katı polimer ağına difüzyonla geçmeye başlar ve zamanla polimer genişler ve sıvı ile dengeye gelir böylece kuru ve şişmiş hidrojel arasında bir ara yüzey oluşur. Bütün sıvı absorplandığında veya hidrojel sıvı ile kimyasal dengeye ulaştığında, hidrojel ve sıvı arasında tekrar tek bir ara yüzey oluşmaktadır (Arifin vd; 2006).



Şekil 2.11. Hidrojelin şişme davranışının şematik gösterimi

3. MATERYAL ve METOT

Sunulan çalışma; akrilat bazlı PEG-DA hidrojellerinin şelat maddelerinin varlığında ve yokluğunda, fotopolimerizasyon yöntemiyle hidrojel sentezi ve sentezlenen hidrojellerin dinamik şişme davranışlarının incelenmesiyle, farklı şelat maddelerinin varlığında sentezlenen hidrojellerde, şelatların molekül ağırlıklarının ve diş sayılarının hidrojellerin dinamik şişme davranışlarına etkilerinin, şelatsız olarak sentezlenen hidrojellerle karşılaştırmalı olarak incelenmesi ve dinamik şişme davranışlarından elde edilen veriler ışığında şelatların ilaç salımı üzerine etkisinin araştırılması bölümlerinden oluşmaktadır.

Çalışmanın ilk bölümünde, farklı molekül ağırlıklarına sahip akrilat bazlı PEG-DA hidrojellerinin, farklı şelat maddelerinin varlığında fotopolimerizasyon yöntemi ile fotobaşlatıcı kullanılarak serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde ise hidrojellerin dinamik şişme davranışları incelenmiştir. Hidrojellerin dinamik şişme davranışlarını gözlemlemek amacıyla 0,13 M NaCl ile ayarlanmış pH 7,4 fosfat tamponu ve 37°C sabit sıcaklıktaki çalkalamalı su banyosu kullanılmıştır. Ağırlığı bilinen kuru hidrojeller pH 7.4 tampon çözeltisinde, sabit sıcaklıktaki çalkalamalı su banyosunda denge değerine ulaşmaya kadar belli zaman aralıklarında çıkarılıp hassas terazide tartılmışlardır. Elde edilen tartım değerlerine göre hidrojellerin şişme dereceleri, herhangi bir t anındaki şişmiş hidrojelin ağırlığından başlangıçtaki kuru hidrojelin ağırlığı çıkarılarak ve yine başlangıçtaki kuru hidrojelin ağırlığına bölünmesiyle elde edilmiştir. Hidrojellerin şişme derecesi hesaplanmış ve ardından her bir hidrojel örneği için hidrojelin şişme derecesi olarak tanımlanan W_t değerinin zamana karşı olarak değişim grafikleri çizilmiştir.

Çalışmanın üçüncü bölümünde hidrojeller bu kez ilaç yüklü olarak sentezlenmiş ve ilaç yüklü hidrojellerin ilaç salım deneyleri yapılmıştır. Bu kapsamda, hidrojel çözeltilerine ağırlıkça % 5 oranında gentamisin ilaç yüklemesi yapılmış ve ilaç yüklü hidrojellerin fotopolimerizasyon yöntemi ile sentezi gerçekleştirilmiştir. Ağırlığı ve yüklenen ilaç miktarı bilinen kuru hidrojeller pH 7.4 fosfat tamponunda 37°C sabit sıcaklıktaki çalkalamalı su banyosunda bekletilmişlerdir. İlaç salımı %100'e ulaşana kadar belirli zaman aralıklarında, 3'er

ml örnek alınıp yerine 3'er ml taze çözelti eklenerek yenileme yapılmıştır. Alınan numunelerin absorbans değerleri, UV-Vis spektrofotometre kullanılarak 255 nm'de ölçülmüş ve bu değerler kullanılarak ilaç kalibrasyon eğrisine göre salınan ilaç miktarları hesaplanmıştır. Böylece her hidrojel örneği için salınan ilaç miktarlarının zamana bağlı olarak değişim grafikleri çizilmiştir.

3.1. Şelat Maddelerinin Seçimi

Kontrollü ilaç salım sistemi olarak kullanılan hidrojellerde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ise çok çeşitli koruyucu maddeler içermektedirler. Genellikle ilaç sanayisinde ilaç formüllerinde koruyucu amaçlı EDTA (Etilendiamintetraasetikasit), DTPA Dietilentriaminpentaasetikasit), NTA Nitritotriasetikasit) ve türevleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Antimikrobiyal sürekliliğin sağlanması için gerekli olan bu koruyucu maddeler aynı zamanda şelat oluşturma özelliğine de sahiplerdir. Özellikle EDTA sahip olduğu karboksil fonksiyonel grupları ile yüksek pH değerlerinde kompleksleşme yapabilmekte ve şelat oluşturma kapasitesini arttırabilmektedir. Ayrıca sahip olduğu tersiyer amin grupları ile biyolojik olarak bozunabilirliği sağlayarak bir katalizör gibi davranabilmekte ve çapraz bağlanmanın hızlı bir şekilde gerçekleşmesini sağlamaktadır.

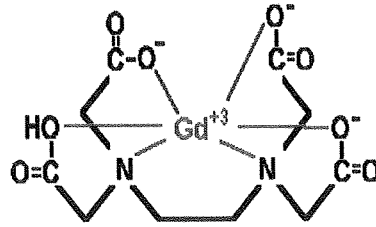
Diğer taraftan ilaç formüllerinde kullanılan diğer koruyucu maddeler arasında sayılan DTPA ve NTA'da ilaçlarda koruyucu amaçlı en çok kullanılan şelat maddelerindendirler. DTPA, EDTA'ya göre daha kuvvetli bir şelat maddesi olmakla birlikte NTA' ise EDTA'ya nazaran biyobozunabilirliği daha yüksek olan bir şelat maddesidir. Son zamanlarda biyobozunabilirliğinin daha yüksek olması nedeniyle EDTA yerine alternatif olarak NTA kullanılmaya başlanmıştır.

Ayrıca bu şelat maddelerinin ekonomik olması ve en önemlisi sağlığa zararlı olmamaları nedeniyle ilaç sanayisinin yanı sıra günümüzde ayrıca boya, parfüm kozmetik gibi alanlarda da çok tercih edilmektedirler. Tüm bu üstünlüklere sahip olmaları nedeniyle sentezlenecek hidrojellerde kullanılacak olan bu maddelerin bazı özellikleri tablo 3.1'de verilmiştir.

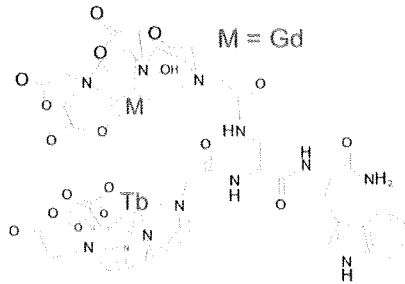
Tablo 3.1. Seçilen şelat maddelerinin özellikleri

Şelatın Adı	Türü	Formülü	Molekül Ağırlığı	Fonksiyonel Grupları	Diş Sayısı
Etilendiamin tetraasetikasit (EDTA)	Poli amino karboksilik asit	$C_{10}H_{16}N_2O_8$	292.24 g/mol	4 karboksil 2 amin	4 + 2 - Toplam: 6
Dietilentriamin pentaasetikasit (DTPA)	Poli amino karboksilik asit	$C_{14}H_{23}N_3O_{10}$	393.35 g/mol	5 karboksil 3 amin	5 + 3 - Toplam: 8
Nitritotriasetik asit (NTA)	Poli amino karboksilik asit	$C_6H_9NO_6$	191.14 g/mol	3 karboksil 1 amin	3 + 1 - Toplam: 4

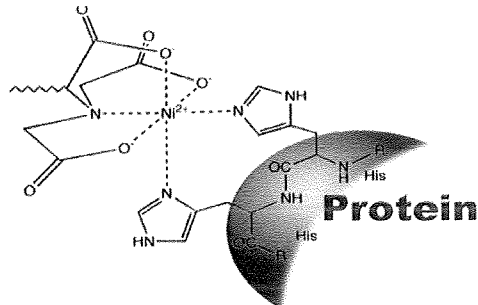
EDTA, DTPA ve NTA'nın yaptıkları kompleksler çeşitli örneklerle gösterilmiştir.



Şekil 3.1. EDTA'nın kompleks oluşturması



Şekil 3.2. DTPA'nın kompleks oluşturması



Şekil 3.3. NTA'nın kompleks oluşturması

3.2. Hidrojellerin Sentezi

Farklı özelliklere sahip akrilat bazlı PEG-DA hidrojellerinin sentezi sırasında UVP B-100 serisi yüksek yoğunluklu UV lamba ve J-221 Black-Ray UV metre kullanılmıştır. Fotopolimerizasyon yöntemi ile fotobaşlatıcı kullanılarak serbest radikal fotopolimerizasyonu ile hidrojellerin sentezlenmesi için yüksek biyouyumluluğu, düşük toksisiteye sahip olması, bağışıklık sistemi tarafından tanınmasına direnç göstererek suda çözünebilmesi, vücuttan çabuk atılabilmesi, ilaç salımını kontrol eden 3 boyutlu bir yapıya sahip olması, çapraz bağ sıklığı ve su alma özelliğinin kontrol altında tutulabilmesi, esnek olması ve dokulara kısmen yapışma özelliği göstermesi gibi çeşitli üstünlüklere sahip olması nedeniyle polietilenglikol diakrilat (PEG-DA, Aldrich Chem. Co., A.B.D.) makromeri seçilmiştir. Çapraz bağlayıcı olarak etilenglikoldimetakrilat (EGDMA 98 %, Aldrich Chem. Co., A.B.D.), fotobaşlatıcı olarak ise 2,2-dimetoksi-2-fenilasetofenon (DMPA 99 %, Aldrich Chem. Co., A.B.D.), şelat maddeleri olarak, etilendiamintetraasetikasit disodyum tuzu ($\text{EDTANa}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Aldrich Chem. Co., A.B.D), dietilentriaminpentaasetikasit (DTPA Fluka., Almanya) ve nitrilotriasetik asit (NTA Fluka., Almanya) kullanılmıştır.

Bu aşamada PEG-DA, EGDMA, DMPA, EDTA, DTPA, NTA ve distile su varlığında hidrojel sentezi gerçekleştirilmiştir. Makromer PEG-DA ağırlıkça % 30 oranında ve 258 g/mol ve 700 g/mol olmak üzere iki farklı molekül ağırlığında, EGDMA ağırlıkça % 1.0 oranında, DMPA ağırlıkça % 1.0 oranında kullanılmıştır. Şelat maddeleriyle çalışma aralığı olarak 10^{-3} M, 10^{-5} M ve 10^{-7} M olarak belirlenmiştir.

Hidrojeller sentezlenirken öncelikle fotobaşlatıcının makromerde 2 saat süreyle çözünmesi sağlanmıştır. Fotobaşlatıcının ışıktan etkilenmemesi için bu işlem karanlık bir ortamda yapılmıştır. Ardından hidrojelde kullanılacak olan katı haldeki şelat maddelerinin her biri distile su kullanılarak belirlenen üç farklı derişimde hazırlanmışlardır. Sonra deneyde kullanılacak olan 10 mm çapındaki cam petrilere daha önce hazırlanan içerisinde fotobaşlatıcı çözünmüş olan makromer alınmıştır (120 μl). Ardından hazırlanan farklı derişimlere sahip şelat maddeleri eklenmiş (278,7 μl) ve son olarak çapraz bağlayıcı eklenerek (1.3 μl) toplam hacim 400 μl olacak şekilde sabit hacimde çalışılmıştır. Elde edilen bu çözeltiler azot gazı

varlığında, 365 nm dalga boyunda ve 10 mW/cm^2 ışık şiddetindeki UV ışığı ile yaklaşık 10 dk süreyle etkileştirilerek serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile polimerizasyon gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bir grup jel şelatsız olarak sentezlenerek kontrol grubu oluşturulmuştur.

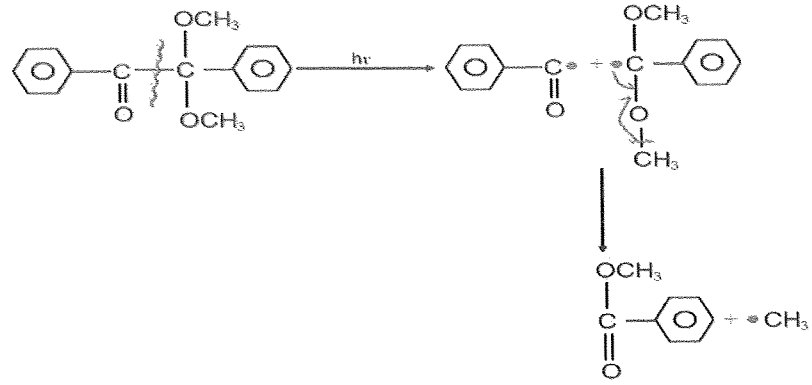
Tablo 3.2. Fotopolimerizasyon reçetesi

MAKROMER	FOTOBAŞLATICI	ÇAPRAZ BAĞLAYICI	ŞELAT MADDELERİ		
			EDTA Na ₂ .2H ₂ O	DTPA	NTA
PEG-DA %30'luk 258g/mol 700g/mol	DMPA %1	EGDMA %1	10^{-3} M 10^{-5} M 10^{-7} M	10^{-3} M 10^{-5} M 10^{-7} M	10^{-3} M 10^{-5} M 10^{-7} M
ORTAM	UV-IŞIK ŞİDDETİ	IŞIK DALGA BOYU (λ)	UV IŞIKLA ETKİLEŞME SÜRESİ		
Azot gazı ortamı	10 mW/cm^2	365 nm	10 dk		

3.3. Fotopolimerizasyon

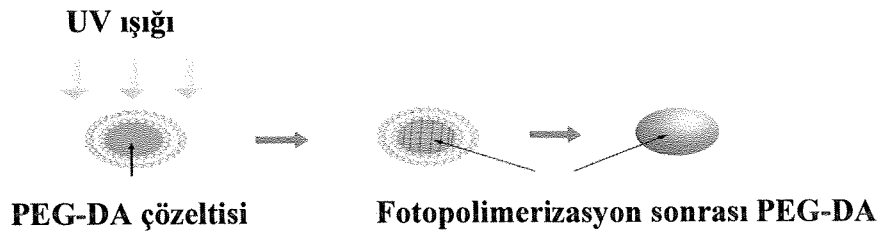
Akrilat bazlı PEG-DA hidrojellerinin sentezlenmesi için fotopolimerizasyon tekniğinden yararlanılmıştır. Bu yöntem, radikalik bir reaksiyon olduğu için çok hızlı gerçekleşmektedir. Çözücünün de reaksiyona katılması ile reaksiyon sonunda uzaklaştırılmasına gerek kalmamakta ve bu açıdan çevreye katkıda bulunmaktadır. Ayrıca polimerin fizyolojik değerlere yakın sıcaklık ve pH'da ve hatta biyolojik olarak aktif malzemelerin varlığında sentezlenebilmesi gibi çeşitli üstünlüklere sahip olması nedeniyle bu yöntem tercih edilmiştir.

Fotobaşlatıcı kullanılarak serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile sentezde, DMPA fotobaşlatıcısının UV ışığını absorpsiyonu reaksiyonu ile yüksek derecede reaktif metil grupları oluşur.

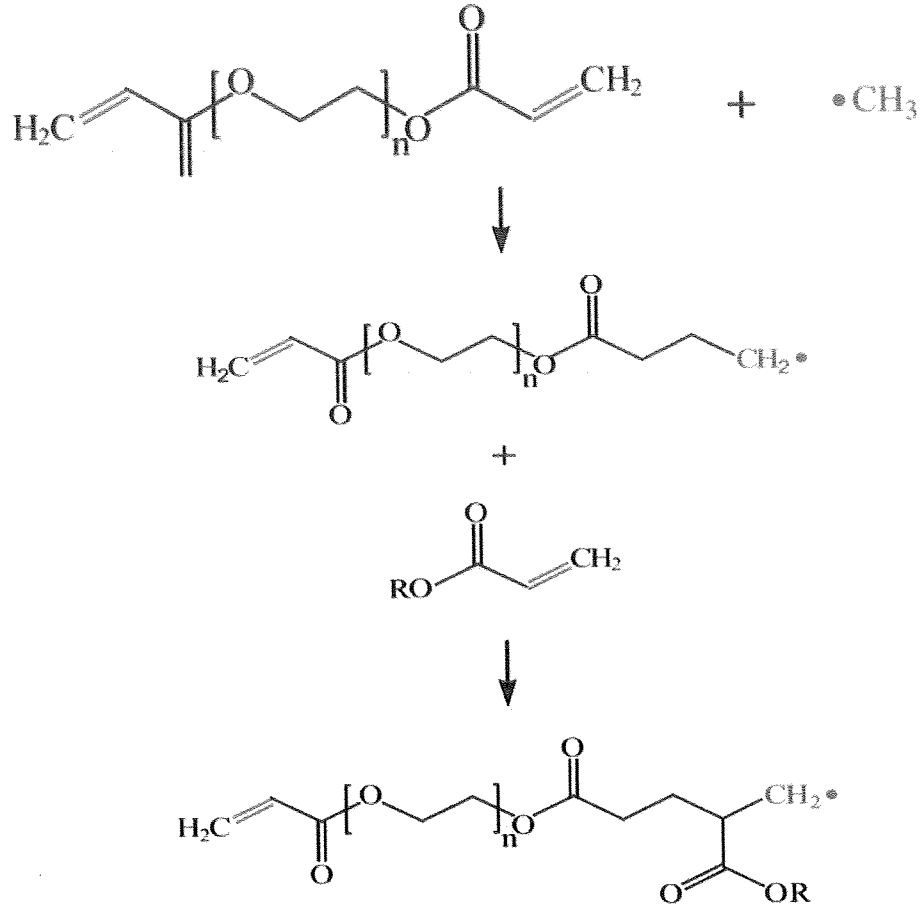


Şekil 3.4. DMPA'nın UV ışığını absorpsiyonu sonucu metil radikallerinin oluşumunun kimyasal gösterimi.

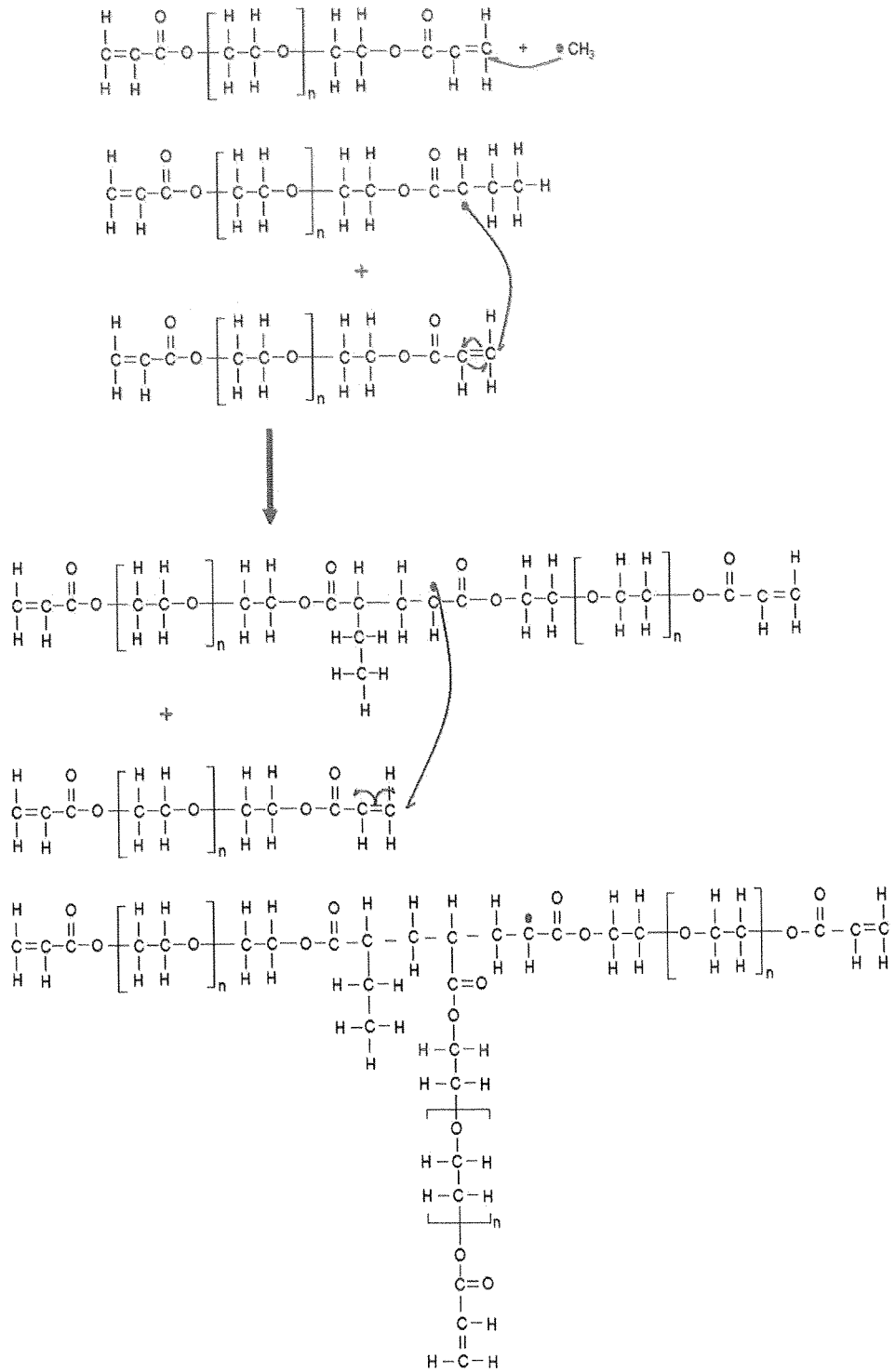
Oluşan metil radikalleri, şekil 3.6'da gösterilen akrilat grubundaki C=C çift bağlarına saldırarak ağ örgü yapının polimerizasyonunu başlatırlar. Bu primer radikallerin, çok fonksiyonlu akrilatları çapraz bağlı yapılara dönüştürmesiyle polimerizasyon gerçekleşir. Fotopolimerizasyon; monomer adı verilen çok sayıda molekülün bir seri kimyasal reaksiyonla birleşerek bir makromolekül oluşturmasıdır. Kısacası monomerlerin polimerlere dönüşmesine fotopolimerizasyon denir. Polimerizasyon süreci birbirini izleyen aktivasyon, başlama, ilerleme, bitiş olmak üzere dört safhadan oluşur. Polimerizasyonu başlatmak için serbest radikallerin oluşması gerekmektedir. Bunlar; doymamış, tek elektrona sahip reaktif moleküllerdir. Serbest radikaller oldukça zayıf bir bağ içeren başlatıcıların çeşitli aktivatörler (ısı, kimyasal bileşikler, ışık) vasıtası ile parçalanmasıyla oluşur. Işık uygulama yönteminde aktivatör olarak genellikle ultraviyole ışık kullanılmaktadır.



Şekil.3.5. Fotopolimerizasyonunun şematik gösterimi (Yong An vd; 2009).



Şekil 3.6. PEG-DA hidrojenlerinin, serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile sentezinin kimyasal gösterimi (Yong An vd; 2009).



Şekil 3.7. PEG-DA hidrojellerinin, serbest-radikal fotopolimerizasyonuyla sentezinde polimerizasyonun ilerleyişinin kimyasal gösterimi.

3.4. PEG-DA Hidrojellerinin Karakterizasyonu

Çalışma kapsamında, sentezlenen 258 g/mol ve 700 g/mol molekül ağırlıklarındaki PEG-DA hidrojellerinin yapıları Taramalı Elektron Mikroskobu [Scanning Electron Mikroskop (SEM)] Leo 1430 vp model SEM kullanılarak belirlenmiştir. Bu amaçla, vakumlu fırında sabit tartıma gelene kadar kurutulan hidrojellerin farklı büyütmeyle yüzey ve kesit görüntüleri alınmıştır.

3.5. PEG-DA Hidrojellerinin Dinamik Şişme Davranışlarının İncelenmesi

Çalışmanın bu aşamasında, sentezlenen PEG-DA hidrojellerinin dinamik şişme davranışları kullanılan farklı şelat maddelerinin varlığında incelenmiş ve kontrol amaçlı sentezlenen şelatsız hidrojellerin dinamik şişme davranışlarıyla karşılaştırılmışlardır. Hidrojellerin şişme davranışlarını gözlemlemek amacıyla öncelikle hidrojeller vakumlu etüv (Lindberg/Blue V0914, U.S.A) kullanılarak kurutulmuştur. Ağırlığı bilinen kuru hidrojeller 10 ml, 0,13 M NaCl ile ayarlanmış pH 7.4 tampon çözeltisi ve 37°C sabit sıcaklıktaki çalkalamalı su banyosunda (Memmert WB/OB 7-45, Almanya) bekletilerek, denge değerine ulaşınca kadar belli zaman aralıklarında çıkarılıp hassas terazide tartılmışlardır. Dinamik şişme davranışlarının belirlenmesi için gereken pH 7.4 tampon çözeltisi; Na₂HPO₄.2H₂O (Riedel-de Haen, Sigma Aldrich, Almanya), NaH₂PO₄.2H₂O (Riedel-de Haen, Sigma Aldrich, Almanya), NaCl (Riedel-de Haen, Sigma Aldrich Almanya) kullanılarak hazırlanmıştır.

Yapılan deneyler sonucunda elde edilen tartım değerlerine göre hidrojellerin şişme derecesi olarak tanımlanan Wt değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$Wt = [(Wt - W_0) / W_0] \times 100$$

Formülde;

Wt: Herhangi bir t anındaki şişmiş hidrojelin ağırlığını

W₀: Başlangıçtaki kuru hidrojelin ağırlığını göstermektedir.

Elde edilen hesaplamalar sonucu her bir hidrojel örneği için hidrojellerin şişme derecesi olarak tanımlanan Wt değerlerinin zamana bağlı olarak değişim grafikleri çizilmiştir.

Üç farklı şelat varlığında sentezlenen PEG-DA hidrojelleri için elde edilen şişme grafiklerinde, kullanılan şelatların derişimleri üç farklı derişim aralığında çalışıldığından şelat derişimlerinin değişiminin hidrojellerin şişme davranışına etkisi incelenmiş olup aynı zamanda kullanılan farklı şelatların moleköl ağırlıklarının ve diş sayılarının hidrojellerin şişme davranışlarına etkileri incelenmiştir.

3.6. İlaç Yüklü Hidrojellerin Sentezlenmesi

Bu bölümde şelatların varlığında, model ilaç olarak seçilen gentamisin yüklü hidrojellerin sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla hidrojelere model ilaç olarak geniş spektrumlu bir antibiyotik olan, ısı ve pH değişikliklerine karşı dayanıklı, hidrofilikliğı yüksek olan 80 mg gentamisin ihtiva eden 2 ml'lik ampuller kullanılarak gentamisin (İ.E Ulagay ilaç sanayi, 80 mg gentamisin ampul) ilaç yüklemesi yapılmıştır.

Bunun için öncelikle ilk olarak fotobaşlatıcı makromerde (700 g/mol), 2 saat süreyle çözünmüştür. Ardından hidrojelde kullanılacak olan katı haldeki şelat maddelerinin her biri distile su kullanılarak belirlenen tek derişimde (10^{-5} M) hazırlanmışlardır. Sonra deneyde kullanılacak olan 10 mm çapındaki cam petrilere daha önce hazırlanan içerisinde fotobaşlatıcı çözünmüş olan makromer alınmıştır (120 µl) ve aynı derişimlere sahip olan üç farklı şelat maddesi eklenerek (110,7 µl) ardından ortama gentamisin (168 µl) ilave edilmiş ve son olarak çapraz bağlayıcı (1,3 µl) ilave edilmiştir ve yine toplam hacim 400 µl olacak şekilde sabit hacimde çalışılmıştır. Elde edilen bu çözeltiler oda sıcaklığında, azot gazında, 365 nm dalga boyunda ve 10 mW/cm^2 ışık şiddetindeki UV ışığı ile yaklaşık 10 dk süreyle etkileştirilerek serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile polimerizasyon gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bir grup jel ise şelatsız olarak sentezlenerek kontrol grubu oluşturulmuştur.

3.7. İlaç Salım Deneyleri

Bu aşamada ilaç yüklü hidrojellerin, ilaç salım deneyleri in vitro olarak gerçekleştirilmiştir. Bunun için ağırlığı ve yüklenen ilaç miktarı bilinen hidrojeller pH 7.4 fosfat tamponunda 37°C sabit sıcaklıktaki çalkalamalı su banyosunda bekletilmiştir. Salınan ilaç miktarının belirlenmesi için yapılan bu deneylerde, salım ortamı ile gentamisin yüklü hidrojel disk örneğinin arasındaki derişim farkının sabit tutulması amacıyla salım ortamında belirli zaman aralıklarında yenileme yapılmıştır. Bu amaçla ilaç salımı % 100'e ulaşana kadar, belirli zaman aralıklarında, 3'er ml taze çözelti koyulmuştur. Bu aşamada yığın halinde ilaç salımı olup olmadığının gözlemlenebilmesi amacıyla başlangıçta örnek alma işlemi daha sık aralıklarla gerçekleştirilirken, daha sonra zaman aralıkları uzatılmıştır.

Gentamisin yüklü hidrojellerin ortama saldıkları ilaç miktarının hesaplanabilmesi için, önceden gentamisine ait maksimum absorbansın gözleendiği 255 nm dalga boyunda miktar tayini yapılmıştır. Şekil 3.8'de verilen gentamisin kalibrasyon grafiği ve doğru denklemi elde edilmiştir. Grafikte x-ekseni gentamisin derişimini (mg/ml), y-ekseni ise bu miktarlara karşılık gelen 255 nm'deki absorbans değerlerini göstermektedir.

Belirli zaman aralıklarında alınan örneklerin UV-Vis spektrofotometre (Labomed Inc., Spectro UV-VIS Double Beam PC& 8 Scanning Auto Cell) kullanılarak 255 nm'de absorbans değerleri ölçülmüş ve aşağıda verilen gentamisin kalibrasyon grafiğinden elde edilen doğru denklemine göre (Ek. 1) bu değerlere karşılık gelen salınan gentamisin miktarları hesaplanmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Sunulan çalışma kapsamında, fotopolimerizasyon yöntemi ile fotobaşlatıcı kullanılarak serbest-radikal yöntemiyle PEG-DA hidrojellerinin şelat yapıcı maddeler varlığında sentezi gerçekleştirilmiştir. Ardından sentezlenen hidrojellerin dinamik şişme davranışları incelenmiştir.

Son aşamada ise dinamik şişme davranışlarından elde edilen veriler ışığında, ilaç salım sistemi için uygun olduğu düşünülen hidrojeller ilaç yüklü olarak sentezlenmiş ve ilaç salım deneyleri gerçekleştirilmiştir.

Yukarıda sözü edilen araştırmalar ile ilgili bulgular bu bölümde detaylı olarak sunulmuştur.

4.1. Polietilenglikol Hidrojellerin Sentezi

Yüksek biyouyumluluğu, toksik etki göstermemeleri, vücuttan çabuk atılabilmesi, ilaç salımını kontrol eden 3 boyutlu bir yapıya sahip olması, çapraz bağ sıklığı ve su alma özelliğinin kontrol altında tutulabilmesi, dokulara kısmen yapışma özelliği göstermesi gibi çeşitli üstünlüklere sahip olması nedeniyle PEG-DA makromeri çalışmanın bu bölümünde hidrojellerin sentezi için seçilmiştir. Daha sonra fotopolimerizasyon yöntemi ile fotobaşlatıcı kullanılarak serbest-radikal fotopolimerizasyon yöntemiyle PEG-DA hidrojellerinin, şelat yapıcı maddelerin varlığında sentezi gerçekleştirilmiştir. Bunun için Polimerizasyon deneyleri, azot gazı varlığında, 365 nm dalga boyunda ve 10 mW/cm^2 ışık şiddetindeki UV ışığı ile yaklaşık 10 dk süreyle etkileştirilerek serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile polimerizasyon gerçekleştirilmiştir.

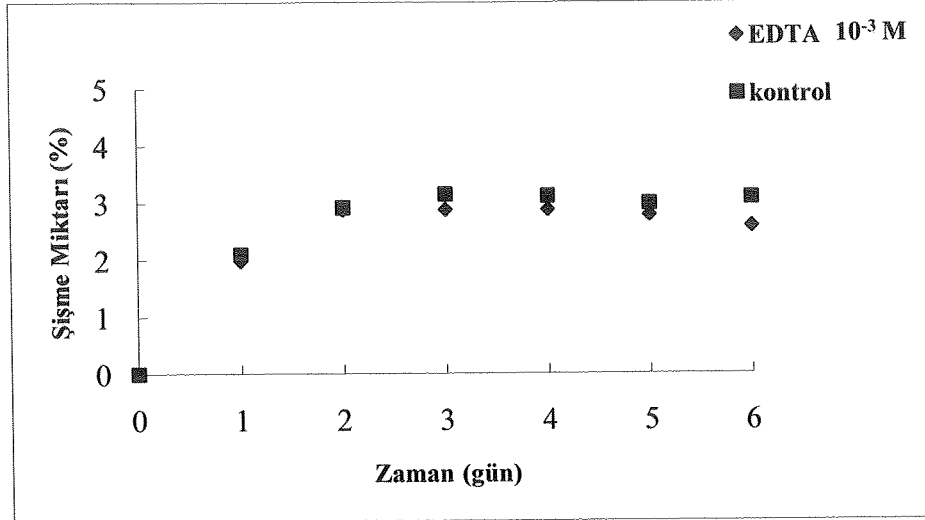
Suda çözünen makromer PEG-DA ağırlıkça % 30 oranında kullanılmıştır. Sonuçta PEG-DA makromer olarak, EGDMA çapraz bağlayıcı olarak, DMPA fotobaşlatıcı olarak, şelat yapıcı maddeler olarak ise EDTA, DTPA ve NTA kullanılmıştır.

4.2. PEG-DA Hidrojellerinin Dinamik Şişme Davranışları

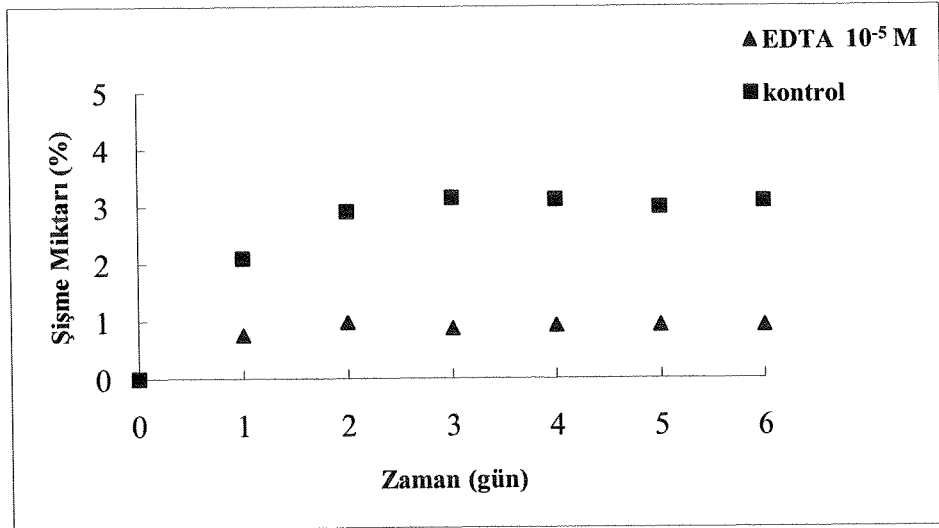
Farklı şelatlayıcı maddeler ile sentezlenen PEG-DA hidrojellerine ait dinamik şişme davranışlarını gösteren grafikler, elde edilen sonuçlar ve yorumları sırasıyla bu

bölümde verilmiştir. Kullanılan üç farklı şelat maddesinin derişimlerinin, moleköl ağırlıklarının ve diş sayılarının hidrojellerin dinamik şişme davranışına etkileri incelenmiştir. Elde edilen grafikler aşağıda verilmiştir.

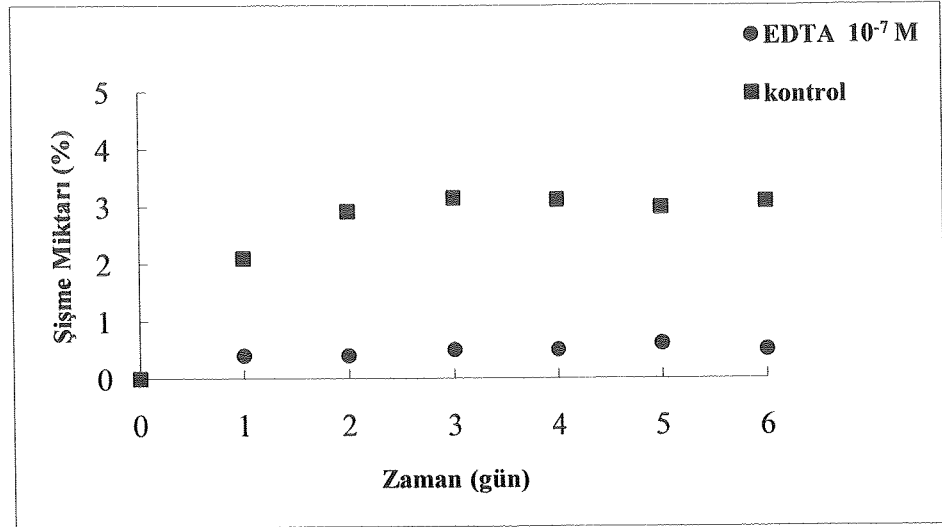
Moleköl ağırlığı 258 g/mol olan PEG-DA makromerinden elde edilen ve içinde farklı derişimlerde EDTA, DTPA ve NTA'nın yer aldığı hidrojellerin dinamik şişme miktarları şekil 4.1, 4.4 ve 4.9'da sırasıyla verilmiştir.



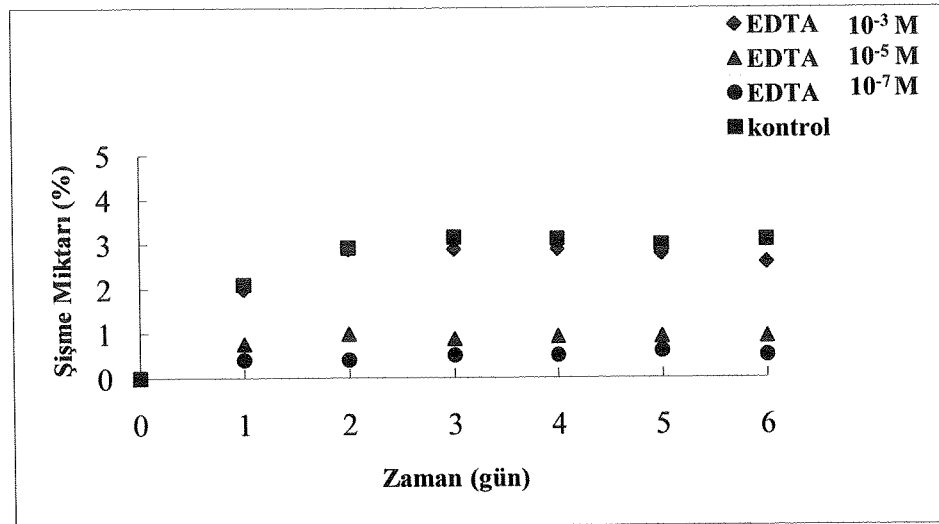
(a)



(b)



(c)



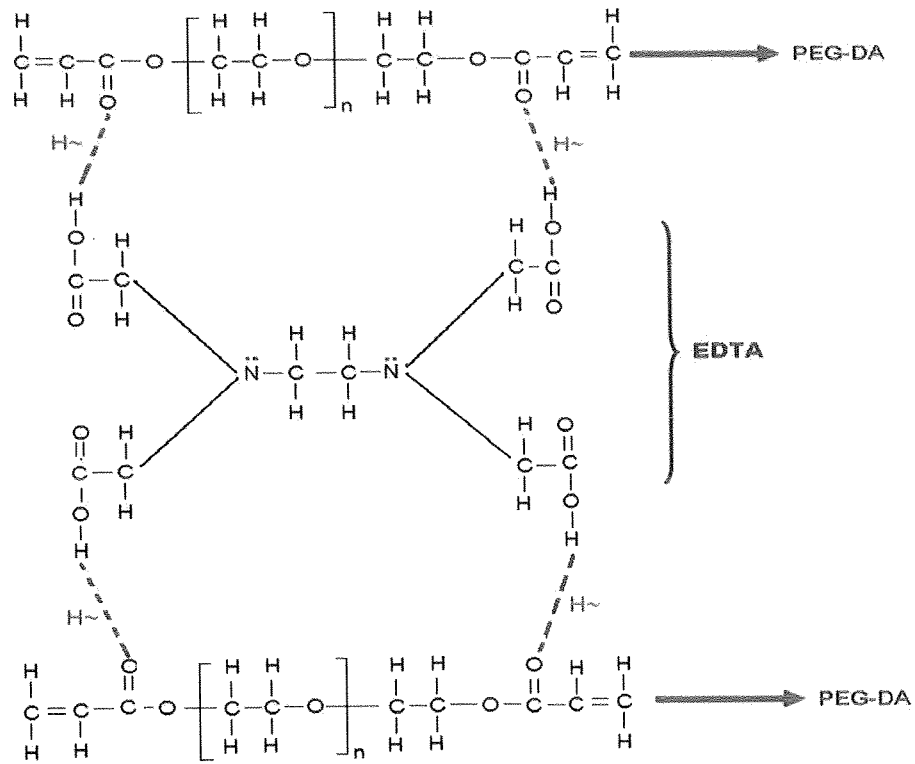
(d)

Şekil 4.1. EDTA'lı PEG-DA (258g /mol) hidrojellerinin dinamik şişme grafikleri. EDTA derişimi: a)10⁻³ M, b)10⁻⁵ M, c)10⁻⁷ M, d)Toplu grafik.

Şekil 4.1'de elde edilen grafiklerden de görüldüğü gibi 258 g/mol molekül ağırlığına sahip PEG-DA hidrojellerinde, EDTA'nın farklı derişimlerinin hidrojellerin dinamik şişme davranışlarına etkileri kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Kontrol grubu dahil olmak üzere sentezlenen tüm hidrojellerde kayda değer bir şişme miktarının olmadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda yaklaşık % 3 olan şişme miktarı ile kullanılan EDTA'nın 10⁻³ M derişimindeki şişme miktarı benzerlik göstermiştir.

Diğer EDTA derişimlerinde ise şişme oranı % 1 değerinin altında kalmıştır. Bu durum EDTA derişiminin azaldıkça EDTA'nın karboksilik asit (COOH) gibi fonksiyonel gruplarının çapraz bağ yoğunluğunu yeteri kadar azaltmadığı dolayısıyla şişmenin gerçekleşmediği şeklinde yorumlanabilir. Dolayısıyla yapı şişme davranışı göstermemiştir.

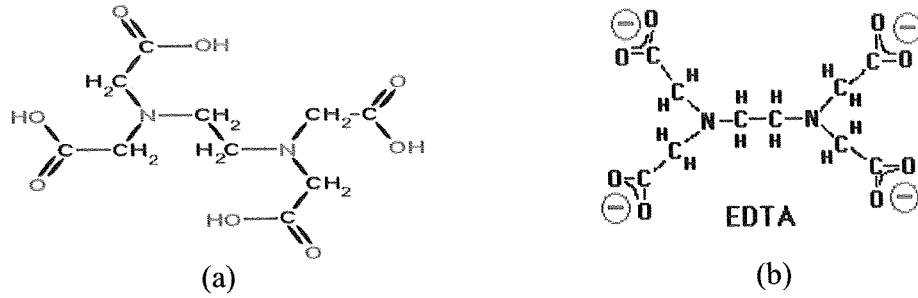
Bu durum EDTA'nın sahip olduğu (COOH) gibi karboksilik asit fonksiyonel gruplarının H atomu ile PEG-DA makromeri üzerindeki oksijen (O) atomuyla muhtemel hidrojen bağları yaparak yapıda yeni bir şekillenme meydana getirdiği ve bu yeni şekillenmenin çapraz bağlayıcının bağlanma noktası için sterik engel yarattığı, dolayısıyla çapraz bağlayıcının bağlanma noktasının azalmasıyla hidrojelde çapraz bağ yoğunluğunu azalttığı ve sıkı olan yapının az da olsa gevşeyerek hidrojellere su girişini arttırdığı yönünde yorumlanabilir.



Şekil 4.2. PEG-DA makromer zincirleri ile EDTA arasında meydana gelen hidrojen bağlarının oluşumunun kimyasal gösterimi.

EDTA'nın kimyasal yapısında Şekil 4.3a'da görüldüğü gibi EDTA, dört karboksilik asit (COOH) ve iki adet tersiyer amin (N) grubuna sahiptir. Sahip olduğu bu gruplardan dolayı 6 dişli şelat olarak tanımlanmaktadır. Karboksilik asit gruplarının iyonlaşması sonucu (-) yüklü hali oluşmaktadır (Şekil 4.3.b). Bu gruplardan PEG-DA makromeri üzerindeki oksijen atomları ile EDTA'nın hidrojen atomlarının karşılıklı olarak yapabilecekleri hidrojen bağları ile çapraz bağ yoğunluğunu azalttığı şeklinde yorumlanmıştır.

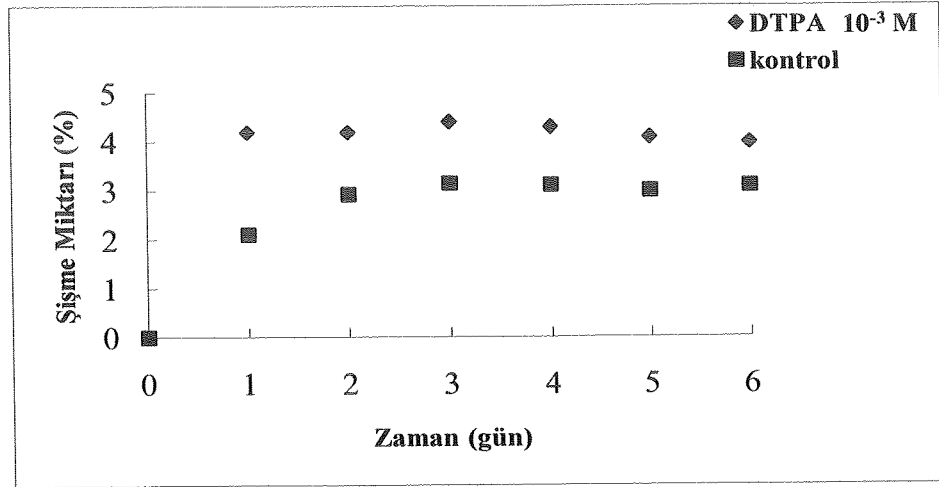
Nitekim Francis ve arkadaşlarının da yaptıkları deneylerde EDTA'nın yüksek derişimlerde kullanılmasının çapraz bağ yoğunluğunu azalttığı ve bunda EDTA'nın COOH gibi fonksiyonel gruplarının sorumlu olduğu yönündeki bulguları bu durumu destekler niteliktedir (Francis vd; 2005).



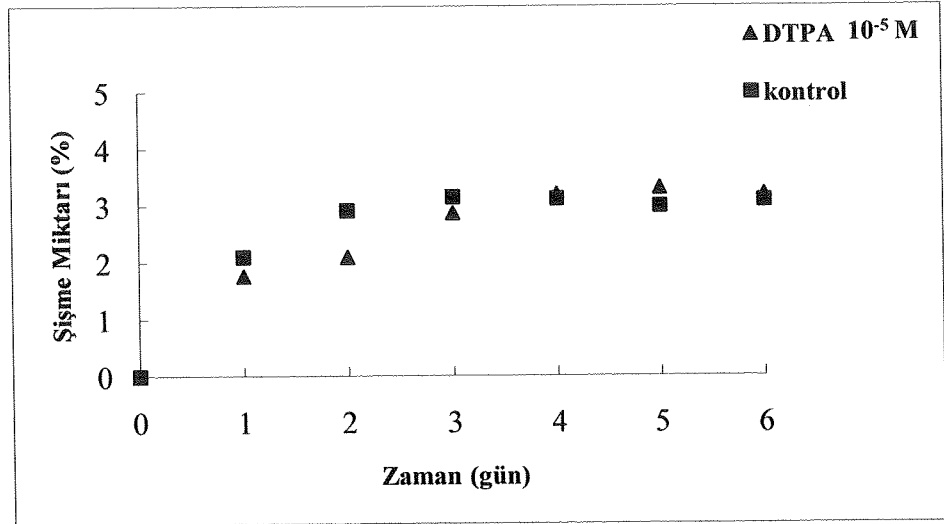
Şekil 4.3. EDTA'nın yapısı (a) ve EDTA'nın iyonlaşması (b)

DTPA kullanılarak sentezlenen PEG-DA hidrojellerinde DTPA şelat maddesinin farklı derişimlerinin hidrojellerin dinamik şişme davranışlarına etkileri kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

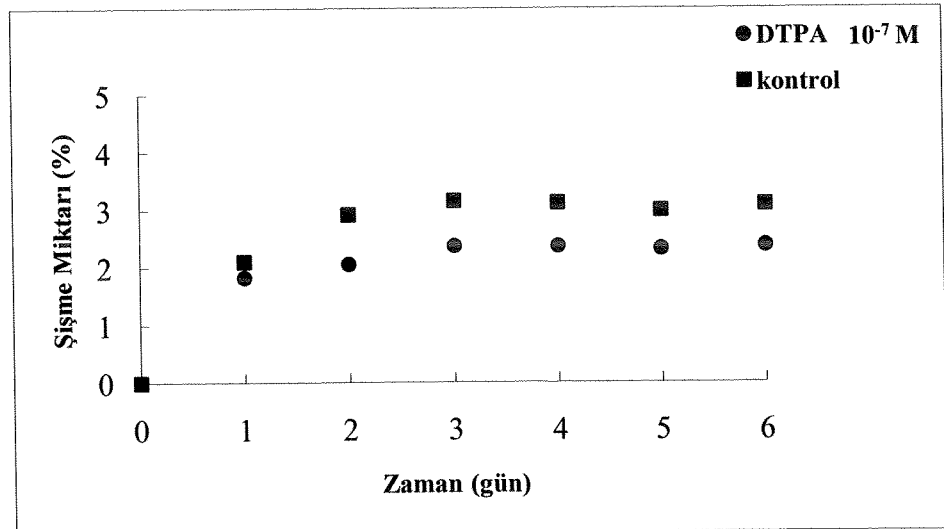
Şekil 4.4'de grafiklerden de görüldüğü gibi kontrol grubu dahil olmak üzere sentezlenen tüm hidrojellerde yine EDTA da olduğu gibi önemli bir şişme davranışı gözlenmemiştir. Kontrol grubunda yaklaşık % 3 olan şişme miktarı, kullanılan DTPA'nın 10^{-3} M derişimindeki şişme miktarı % 4 olarak gözlenmiştir. 10^{-5} M'lık DTPA derişimine sahip olan hidrojellerde şişme miktarının kontrolle beraber davrandığı görülmektedir. 10^{-7} M derişime sahip olan DTPA'lı hidrojellerde ise şişme miktarı kontrolün altına düşmektedir.



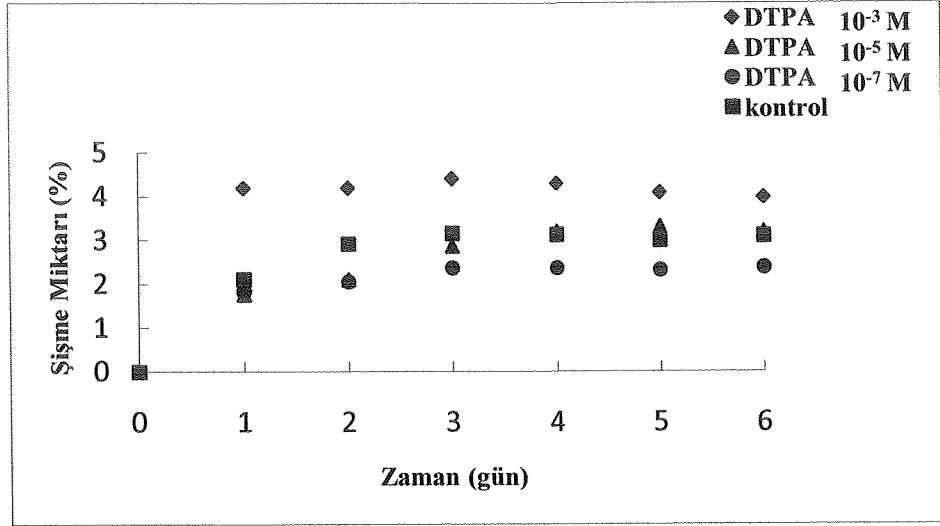
(a)



(b)

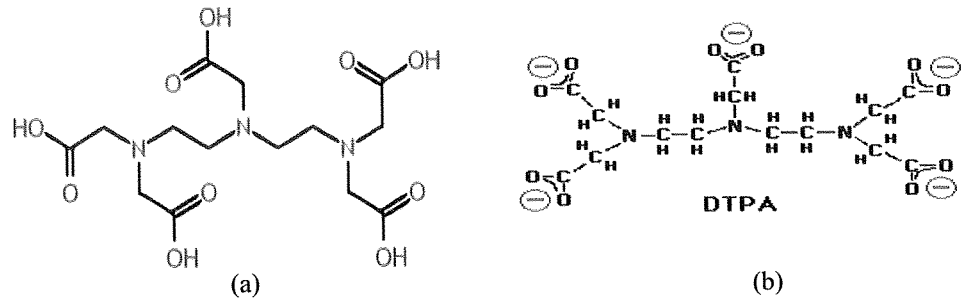


(c)



(d)

Şekil 4.4. DTPA'lı PEG-DA (258 g/mol) hidrojellerinin dinamik şişme grafikleri. DTPA derişimi: a)10⁻³ M, b)10⁻⁵ M, c)10⁻⁷ M, d)Toplu grafik.



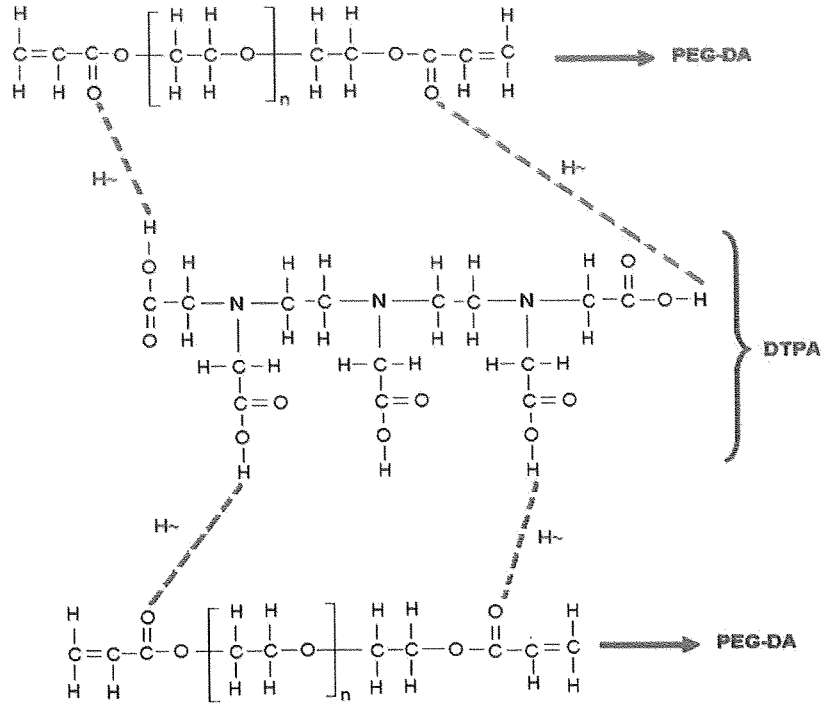
Şekil 4.5. DTPA'nın yapısı (a) ve DTPA'nın iyonlaşması (b)

Şekil 4.5a'da görüldüğü gibi DTPA'nın kimyasal yapısı incelendiğinde DTPA şelat maddesinin üç tersiyer amin (N) ve beş karboksilik asit (COOH) fonksiyonel grubuna sahip olduğu görülmektedir. Şekil 4.5.b'de ise iyonlaşmış formu verilmektedir. Söz konusu şelat yapısındaki bu gruplar ile 8 dişli şelat olarak tanımlanmaktadır.

Şekil 4.4a'da 10⁻³M derişim kullanıldığı durumda hidrojelin şişme davranışı kontrol grubuna göre biraz artarak % 5 düzeyine gelmiştir. Şekil 4.4b'da 10⁻⁵M derişim kullanıldığı durumda hidrojelin şişme davranışı kontrol grubuna göre biraz artarak % 4 düzeyine gelmiştir.

Bu durum şelat derişiminin artması ile DTPA'in sahip olduğu fonksiyonel gruplarından kaynaklanan hidrojen bağ yapma yeteneğinin daha fazla olması

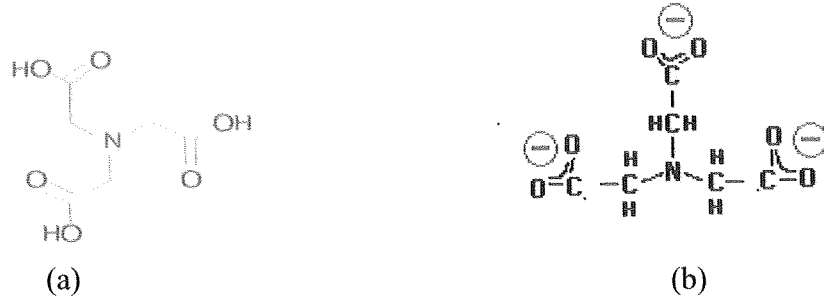
dolayısıyla da yapıdaki çapraz bağ yoğunluğunu biraz daha azaltarak şişmenin artmasını sağladığı düşünülebilir. Ancak derişimin düşük tutulduğu 10^{-7} M'lık DTPA derişiminde ise bu etkinin azaldığı ve dolayısıyla çapraz bağ yoğunluğunu azaltamadığından şişmenin çok düşük kaldığı sonucuna varılmıştır.



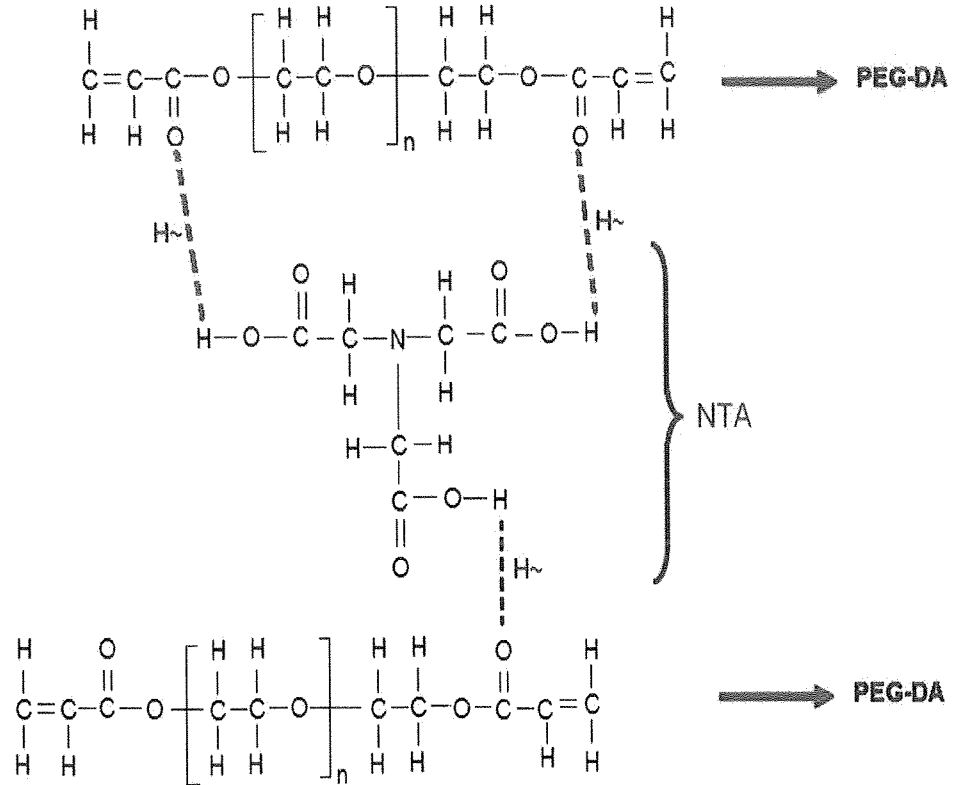
Şekil 4.6. PEG-DA makromer zincirleri ile DTPA arasında meydana gelen hidrojen bağlarının oluşumunun kimyasal gösterimi.

Düşük molekül ağırlıklı PEG-DA makromeri ile yapılan son deney seti ise NTA varlığında gerçekleştirilmiş ve elde edilen bulgular Şekil 4.9'da sunulmuştur. Üç farklı NTA derişimi kullanılan PEG-DA hidrojellerindeki dinamik şişme davranışları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 10^{-3} M ve 10^{-5} M NTA derişimindeki hidrojellerde şişme miktarı yaklaşık % 5 iken, 10^{-7} M NTA derişiminde hazırlanan hidrojellerde ise yaklaşık % 2,5 olarak yine kontrol grubunun altında kalmıştır.

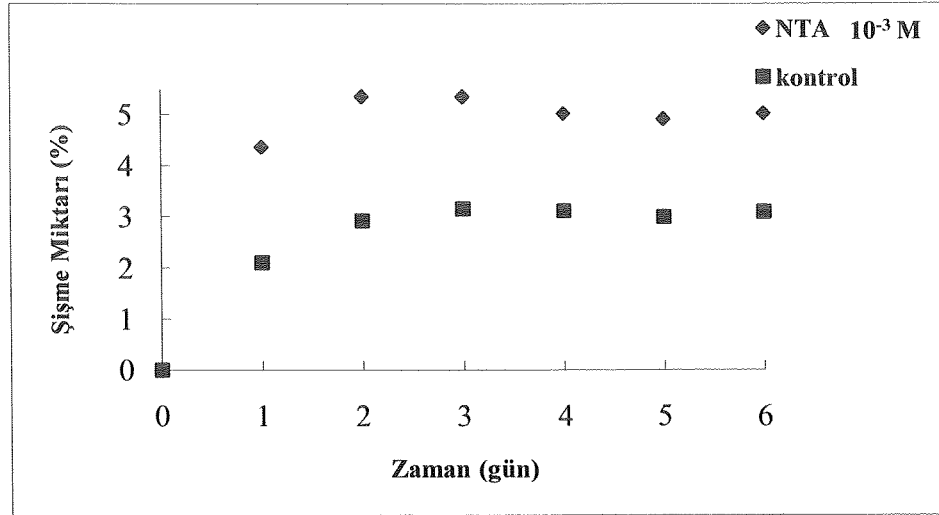
Bu durum da aynı EDTA ve DTPA şelatları ile benzer şekilde yorumlanabilir. Oluşturulan H bağları ile yapıdaki çapraz bağ yoğunluğunu azalttığı sonucuna varılmıştır.



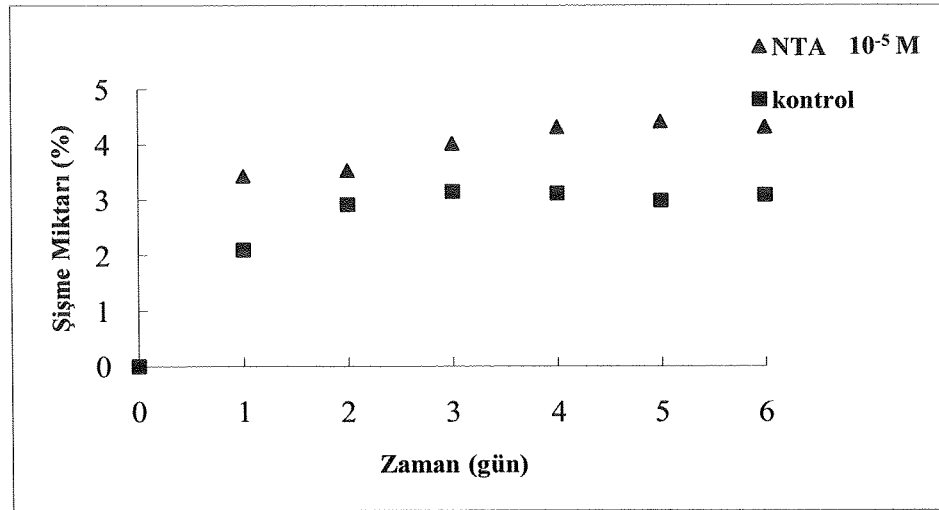
Şekil 4.7. NTA'nın yapısı (a) ve NTA'nın iyonlaşması (b).



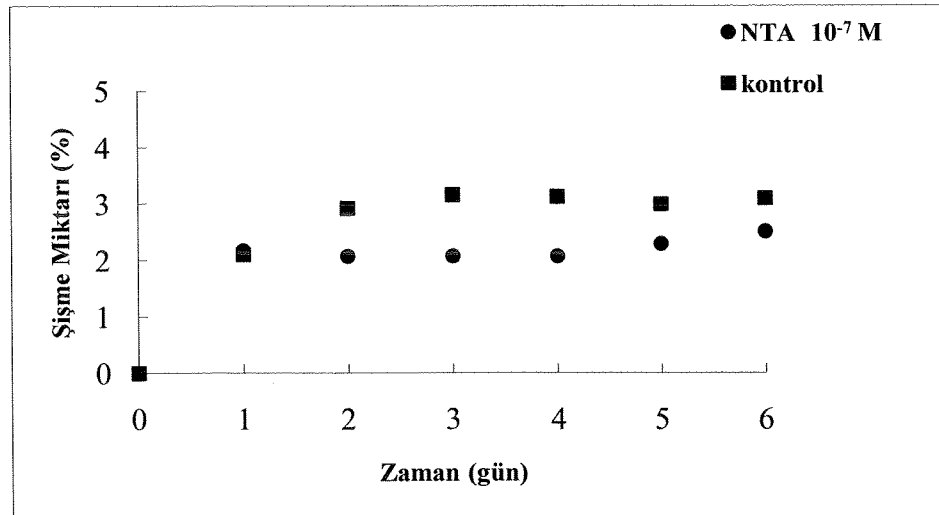
Şekil 4.8. PEG-DA makromer zincirleri ile NTA arasında meydana gelen hidrojen bağlarının oluşumunun kimyasal gösterimi.



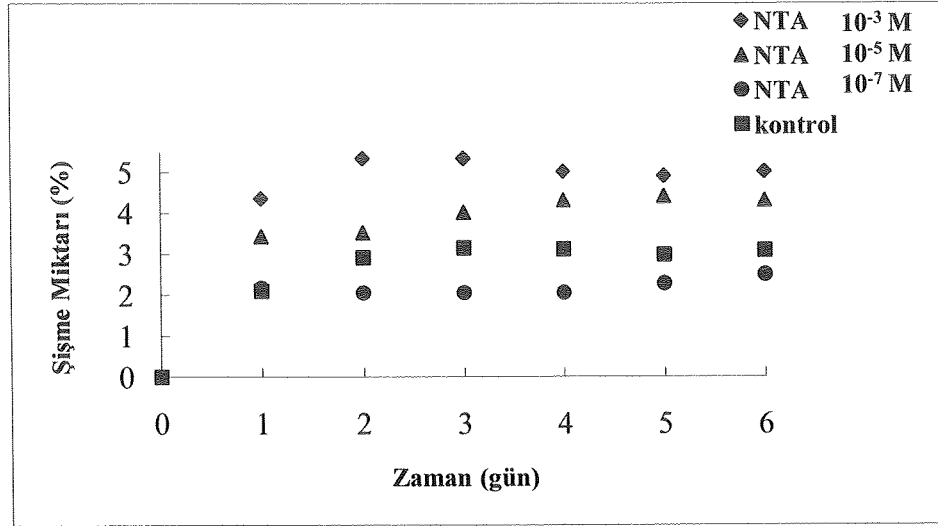
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 4.9. NTA'lı PEG-DA (258 g/mol) hidrojenlerinin dinamik şişme grafikleri. NTA derişimi: a)10⁻³ M, b)10⁻⁵ M, c)10⁻⁷ M, d)Toplu grafik.

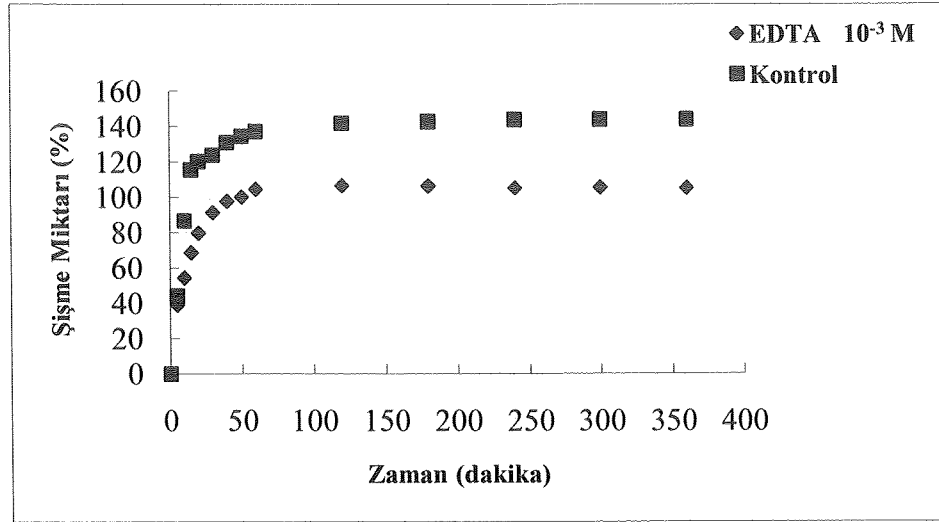
Küçük molekül ağırlıklı PEG-DA makromeri ile yapılan deneylerde dikkat edilmesi gereken nokta EDTA, DTPA ve NTA maddelerinin kullanım sırasına göre aynı derişimlerinde farklı şişme davranışlarının olmasıdır. EDTA'da ve DTPA'de yüksek derişimlerde hemen hemen hiç şişme gözlenmez iken NTA'de şişme davranışı gözlenebilmiştir. Bu durum kullanılan şelatlayıcı maddelerin fonksiyonel grup sayılarından çok molekül ağırlıkları ile açıklanabilir. Tek bir tersiyer amin yapısında olan NTA küçük olan molekül ağırlığı ile sentezlenen hidrojenlerin şişmelerinde farklılık yaratmıştır.

Küçük molekül ağırlıklı PEG-DA makromeri ile yapılan deneylerde tüm grafiklere genel olarak bakıldığında ise hidrojenlerde kayda değer bir şişme miktarı gözlenmemiş olup seçilen şelat yapıcı maddelerin derişimlerinin, molekül ağırlıklarının ve diş sayılarının hidrojenlerin dinamik şişme davranışı üzerine önemli bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bu durum, kullanılan PEG-DA makromerinin molekül ağırlığının küçük olmasından dolayı makromerin zincir uzunluğunun kısa olması sebebiyle yapının sıkı ve karmaşık olmasından kaynaklanmaktadır. Moleküllerin birbirlerine daha çok yaklaşmaları sonucunda hidrojen bağları daha çok ve kısa sürede oluşmaktadır.

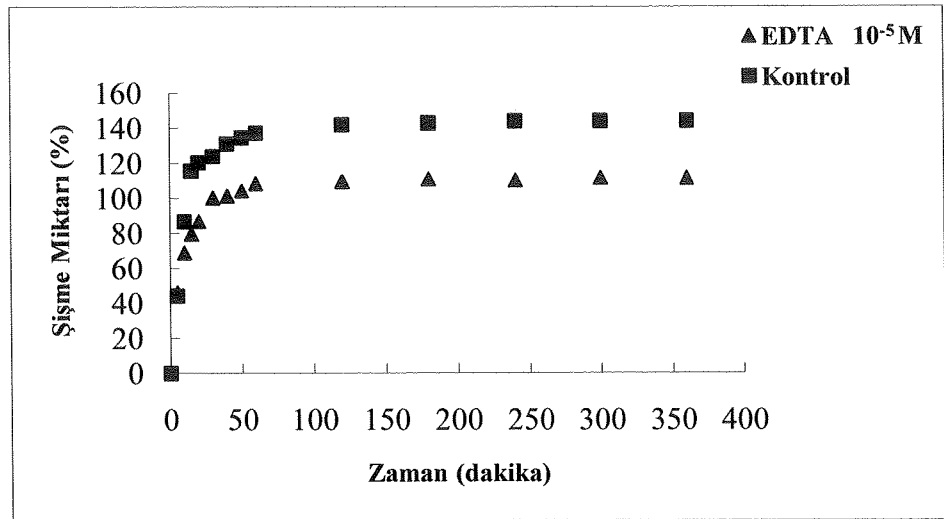
Şelat maddelerinin yapıda hidrojen bağlarını oluşturması ile polimer ağ yapısında bir şekillenme meydana gelmektedir. Sterik etkiden dolayı bu durum çapraz bağlayıcı EGDMA'nın polimer zincirleri arasına dahil olmasını engelleyecektir. Yapıdaki hidrojen bağlarının sıkı bağlanması nedeniyle EGDMA, polimer zincirleri arasına zor girer. Çünkü molekül ağırlığı düştükçe gruplar birbirlerine daha çok yaklaşacağından moleküller arası etkileşme oranı da artar. Dolayısı ile EGDMA hidrojen bağlarının yerine geçemediğinden başka bölgelere kenetlenerek, beklenenin dışında bir bağlanma görülebilir. Dolayısı ile şelat maddeleri hidrojen bağlarıyla yapıda radikal sönmemesi yaparak çapraz bağ yoğunluğunu azaltmaktadırlar.

Şelat derişiminin artması ile ise yapıda hidrojen bağlarının daha çok arttığı ve oluşan hidrojen bağlarının çapraz bağ yoğunluğunu azaltması ile sıkı olan yapının gevşediği düşünülmüştür. Böylelikle 10^{-3} M EDTA, DTPA ve NTA derişimindeki hidrojellerde şişme daha fazla olmuştur. Bu sebeplerden hidrojen bağları yapıyı şekillendirerek yapıyı üç boyutlu çözünmesi zor bir yapı haline getirmektedir. Nitekim enzimler, DNA, RNA gibi biyopolimerlerde de hidrojen bağlarının moleküllere üç boyutlu bir yapı kazandırdığı bilinmektedir.

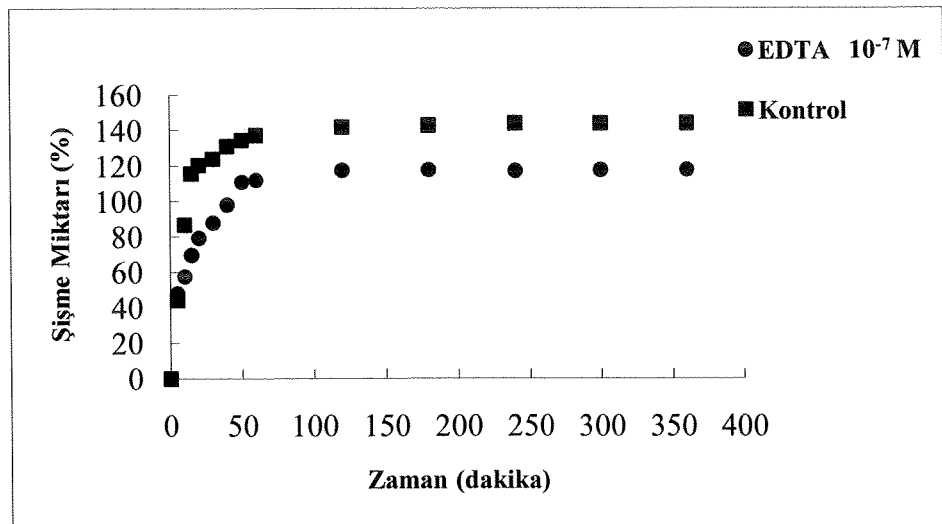
Molekül ağırlığı 258 g/mol olan PEG-DA makromerinden elde edilen hidrojellerin dinamik şişme davranışları incelendikten sonra ise aynı şekilde molekül ağırlığı 700 g/mol olan PEG-DA makromerinden elde edilen ve içinde farklı derişimlerde EDTA, DTPA ve NTA'nın yer aldığı hidrojellerin sentezi gerçekleştirilmiş ve dinamik şişme miktarları Şekil 4.10, 4.12, 4.14'de sırasıyla verilmiştir.



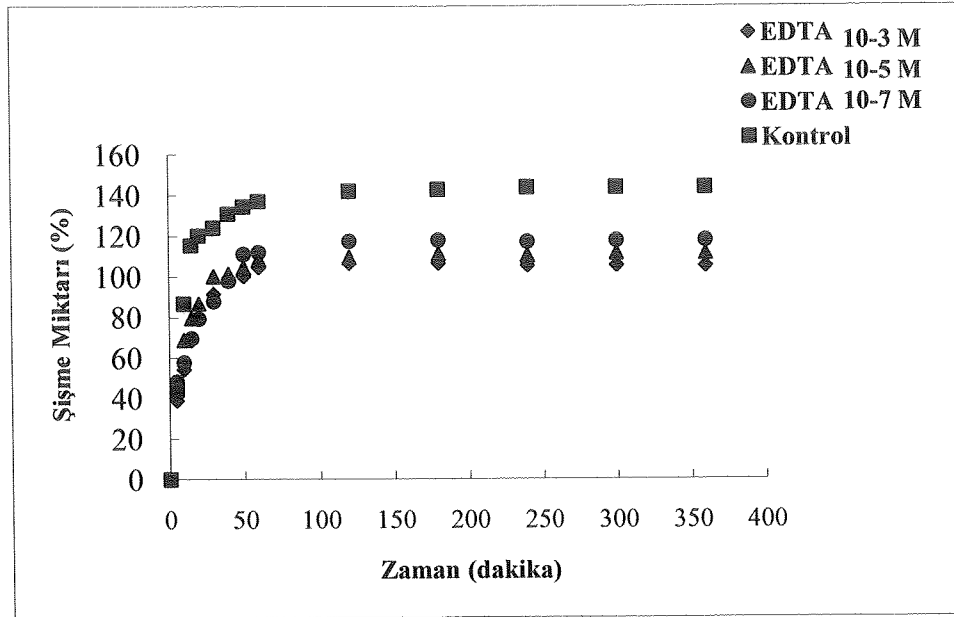
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 4.10. EDTA'lı PEG-DA (700g/mol) hidrojenlerinin dinamik şişme grafikleri. EDTA derişimi: a)10⁻³ M, b)10⁻⁵ M, c)10⁻⁷ M, d)Toplu grafik.

PEG-DA 700 g/mol molekül ağırlıklı EDTA'lı hidrojenlerinin dinamik şişme davranışları incelendiğinde yukarıda çizilen grafiklerde görüldüğü gibi hidrojenlerinin dinamik şişme miktarları 258 g/mol PEG-DA hidrojenlerine nazaran çok daha fazla olmuştur. Bu durum, kullanılan makromer PEG-DA'nın molekül ağırlığının artması neticesinde makromer zincir uzunluğunun artması ile yapının daha boşluklu ve gevşek olması ile hidrojenlere su girişinin 258g/mol molekül ağırlığındaki PEG-DA hidrojenlerine nazaran daha rahat ve kolay olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Peppas ve arkadaşlarının da yaptıkları deneylerde, PEG'in düşük molekül ağırlıklarında sentezlenen hidrojenlerdeki şişme miktarının, molekül ağırlığı yüksek olan hidrojenlere göre daha az olduğu görülmüş ve bu durum yine PEG'in zincir uzunluğuyla açıklanmıştır (Peppas vd; 1999).

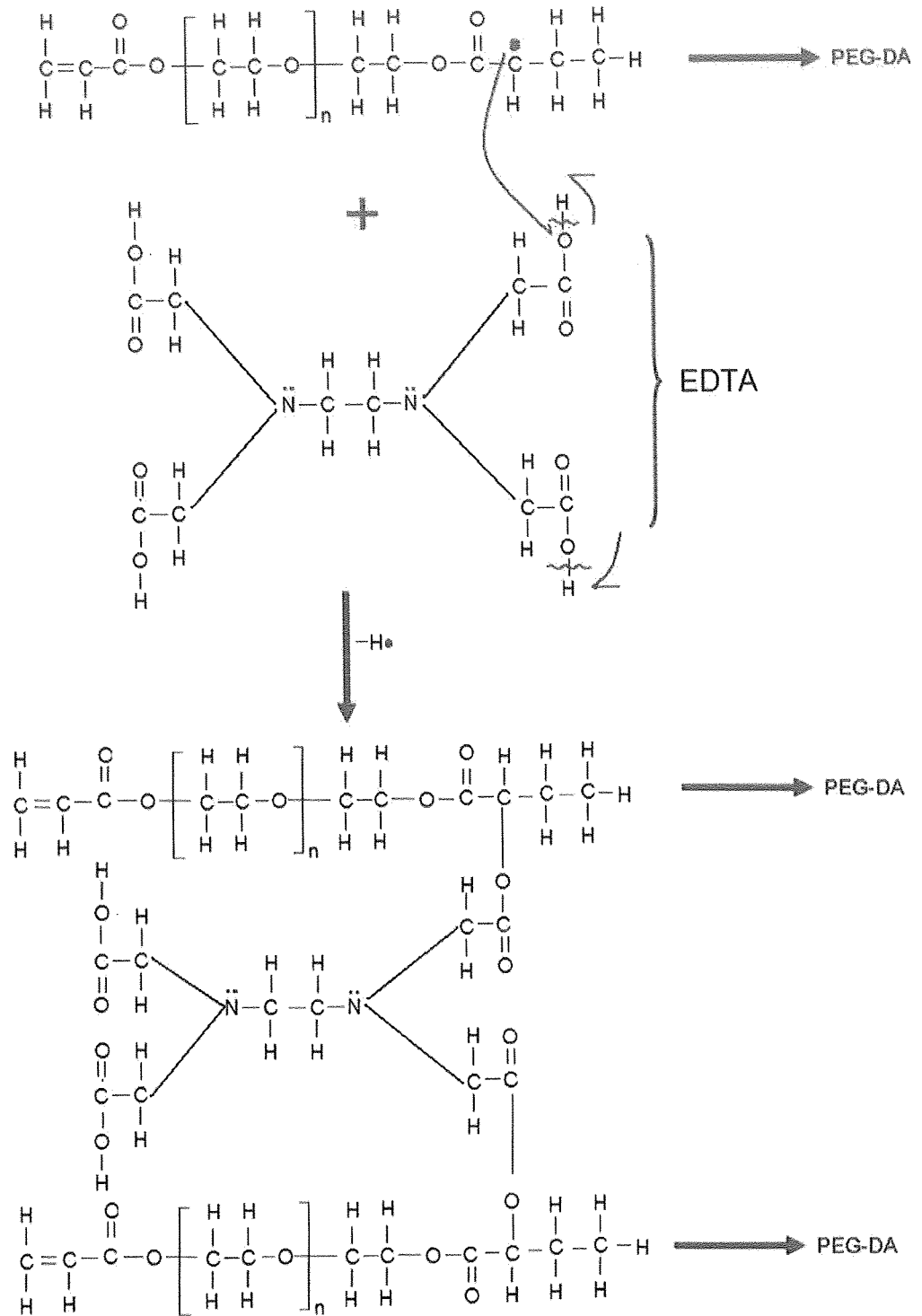
Grafiklerde, EDTA'lı hidrojenlerinin şişme miktarlarının kontrol grubunda sentezlenen hidrojenlere göre daha az olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda sentezlenen hidrojenin şişme derecesinin % 143 olduğu görülmektedir. 10⁻³ M EDTA derişimine sahip olan hidrojenin şişme derecesi %105 değerinde iken 10⁻⁵ M derişiminde bu değer % 111 ve 10⁻⁷ M EDTA derişimine sahip hidrojenlerde ise şişme miktarlarının ise % 117 olduğu görülmüştür. Böylece şelat derişiminin azalması ile şişme derecesinin gittikçe kontrole yaklaştığı gözlenmiştir.

Ruiz ve arkadaşları yüksek pH değerlerinde hidrojelde iyonik gücün artmasıyla çözelti içerisinde hidrojelin ağ yapısını çevreleyen iyonların, ağ yapının kendi yapısında bağlı bulunan iyonları karşılıklı olarak iterek birbirleriyle etkileşimini önlediğini ve böylelikle hidrojelin şişme miktarının azaldığını düşünmüşlerdir (Ruiz vd; 2001).

Bilindiği gibi hidrojellerin içindeki EDTA şelat yapıcı maddesinin karboksilik asit (COOH) fonksiyonel gruplarındaki H atomları iyonlaşarak kopmaktadır. Dolayısı ile iyonlaşma sonucunda hidrojelde iyonik bir güç oluşmaktadır. Bu iyonik gücün oluşması, hidrojelin içinde bulunduğu çözelti içerisindeki hidrojelin ağ yapısını çevreleyen iyonların, ağ yapının kendi yapısında bağlı bulunan iyonları karşılıklı olarak iterek, elektrostatik etkileşimi önlemektedir. Bu nedenle hidrojellerin şişme miktarının azaldığı düşünülmektedir. Dolayısıyla hidrojellerde şişme miktarı kontrolün altında kalmıştır.

Ayrıca bu durum kullanılan EDTA şelat yapıcı maddesinin karboksilik asit (COOH) gibi fonksiyonel gruplarının çapraz bağlayıcı gibi davranabildiğini göstermektedir. Yani serbest haldeki polimer moleküllerini birleştirerek daha büyük moleküller oluşturmasıyla çapraz bağ yoğunluğunu arttırdığı ve böylelikle şelat derişiminin artmasına bağlı olarak hidrojellerin ağ yapısının daha karmaşık ve sıkı bir duruma gelmesiyle hidrojellere su girişinin azaldığı ve bu yüzden şişme miktarının azaldığı şeklinde yorumlanabilir.

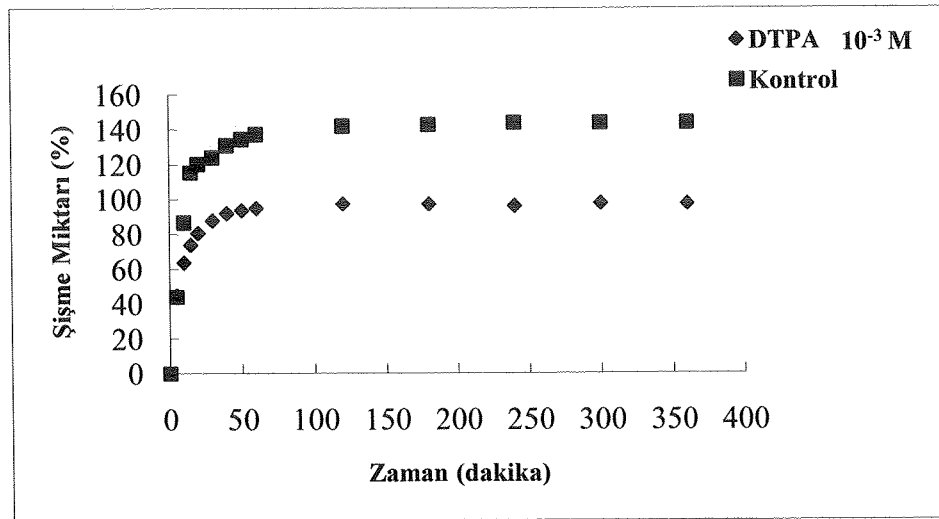
Şekil 4.11'de EDTA'nın çapraz bağlayıcı gibi davranabildiği kimyasal olarak gösterilmiştir. Fotobaşlatıcının UV ışığını absorblaması sonucunda meydana gelen metil (CH₃) radikallerinin, PEG-DA yapısı üzerindeki vinil gruplarına atak yapması sonucunda polimer zincirleri üzerindeki alfa karbonu üzerinde yeni bir radikal oluşmaktadır. EDTA'nın ise karboksilik asit (COOH) fonksiyonel gruplarındaki H atomlarının iyonlaşarak kopması sonucunda bu gruplar tek elektronlu moleküllere dönüşmektedirler. Dolayısı ile bu eşleşmemiş elektron PEG-DA makromer zinciri üzerindeki radikalle kovalent bağ oluşturma eğilimindedir. Dolayısı ile PEG-DA makromerinin radikalik karbon (C) atomu ile EDTA'nın oksijen (O) atomu arasında meydana gelen kovalent bağlanma sonucunda iki farklı molekül arasında çapraz bağlanma meydana gelmektedir.



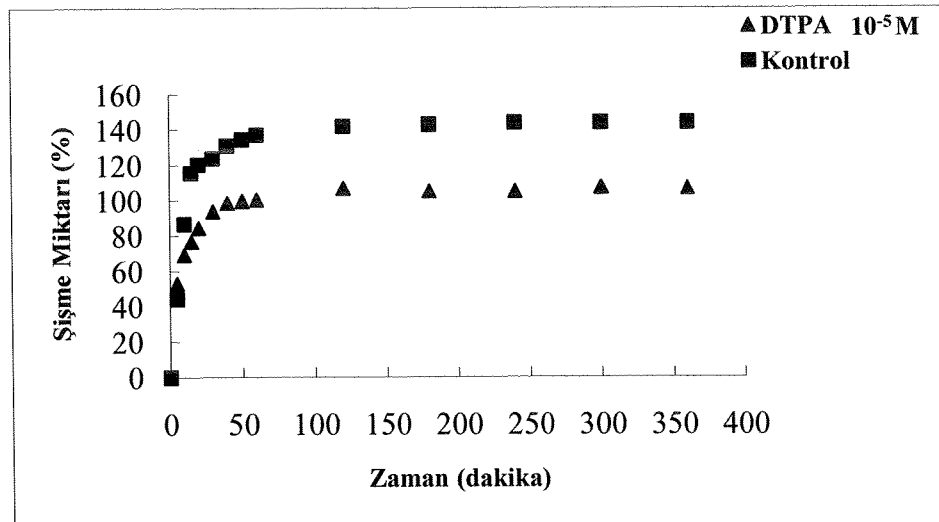
Şekil 4.11. PEG-DA makromer zincirleri ile EDTA arasında meydana gelen çapraz bağlanmanın kimyasal gösterimi.

Bu durum, EDTA'nın kimyasal yapısında bulunan çapraz bağlanmadan sorumlu olan karboksilik asit (COOH) fonksiyonel gruplarının iki makromer zincirini çapraz bağlaması sonucunda hidrojelin boşluklu ve gevşek olan ağ yapısının daha karmaşık ve sıkı bir forma dönüşmesiyle hidrojellerin şişme miktarlarının azaldığı yönünde yorumlanabilir.

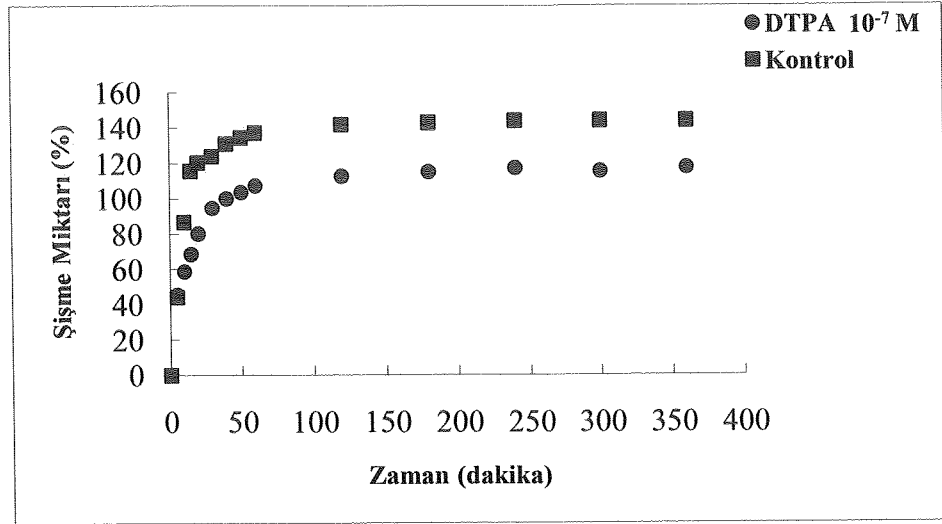
Francis ve arkadaşları da yaptıkları deneylerde EDTA'nın yapısındaki karboksilik asit ve amin gibi fonksiyonel grupların çapraz bağlanmadan sorumlu olduklarını bulmuşlardır (Francis vd; 2005).



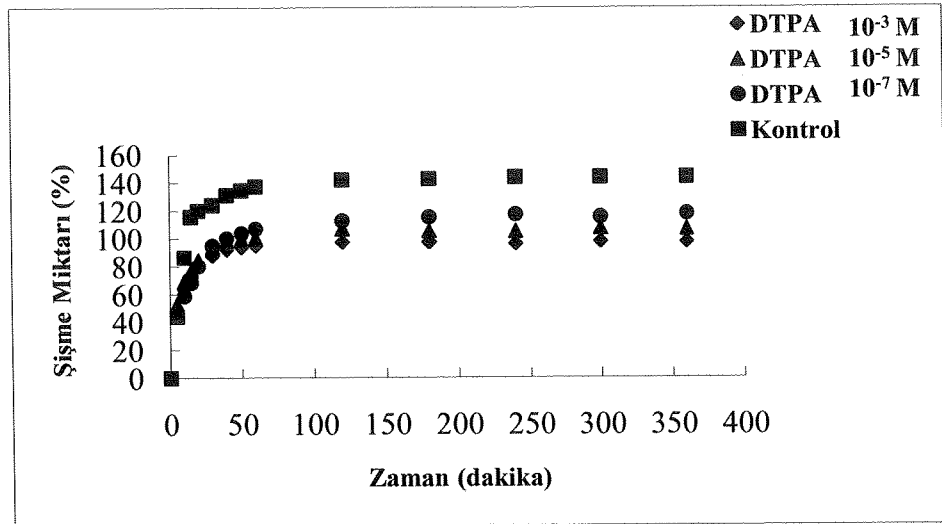
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 4.12. DTPA'lı PEG-DA (700g/mol) hidrojellerinin dinamik şişme grafikleri. DTPA derişimi: a)10⁻³ M, b)10⁻⁵ M, c)10⁻⁷ M, d)Toplu grafik.

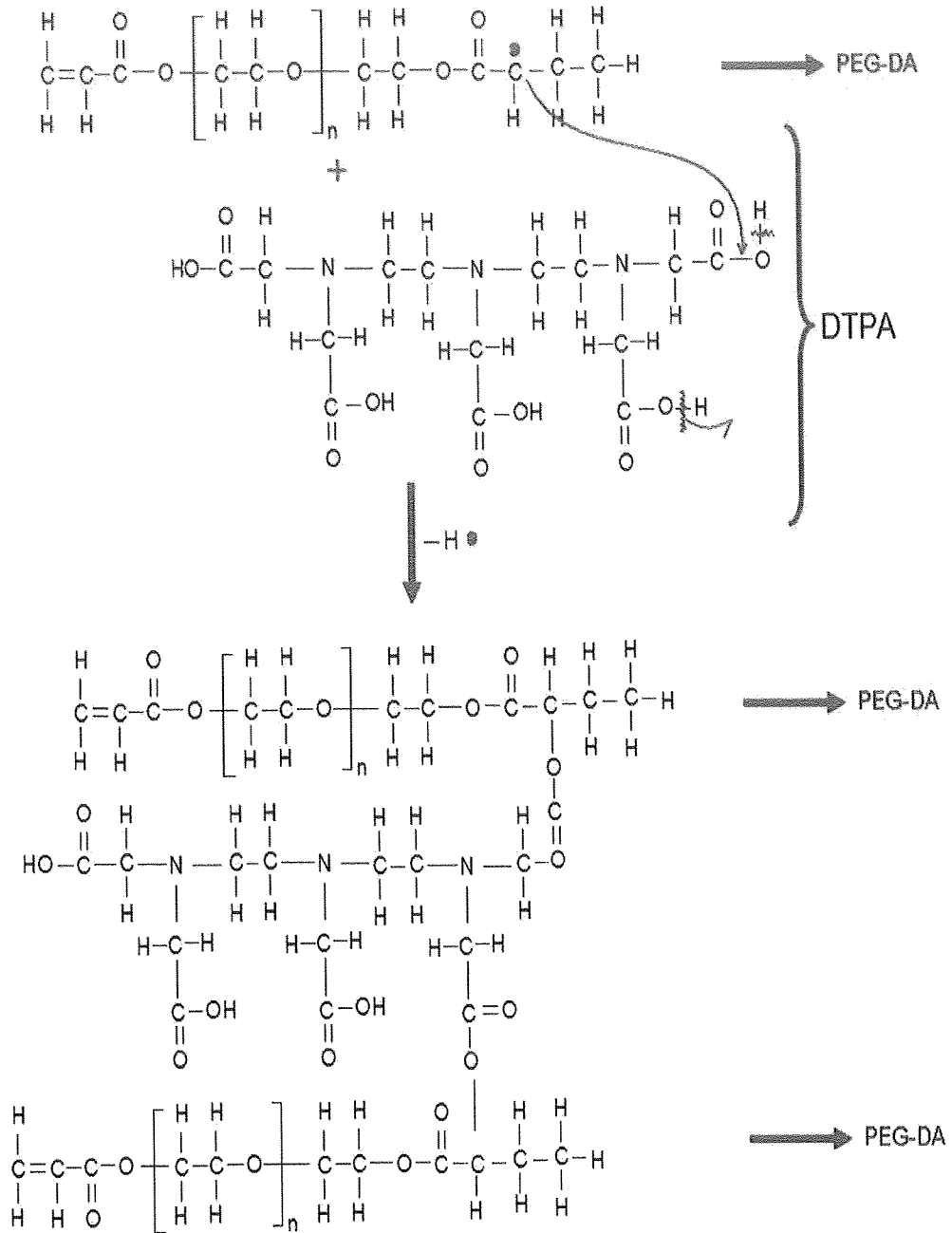
DTPA'lı hidrojellerle yapılan deneyler sonucunda, DTPA şelat yapıcı maddesinin farklı derişimlerinin hidrojellerin dinamik şişme davranışlarına etkileri kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Çizilen grafiklerde görüldüğü gibi hidrojellerin şişme miktarları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hidrojellerin şişme miktarlarının kontrol grubuna göre daha az olduğu görülmüştür. Grafiklerde 10⁻⁷M DTPA derişimine sahip hidrojellerde şişme miktarının % 117 değerine ulaşarak kontrole yaklaştığı ancak 10⁻³M ve 10⁻⁵M DTPA derişimine sahip

hidrojellerde ise şişme miktarının sırasıyla % 97 ve % 106 olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde burada da şelat maddesinin derişimin artması ile şişme derecesinin azaldığı gözlenmiştir.

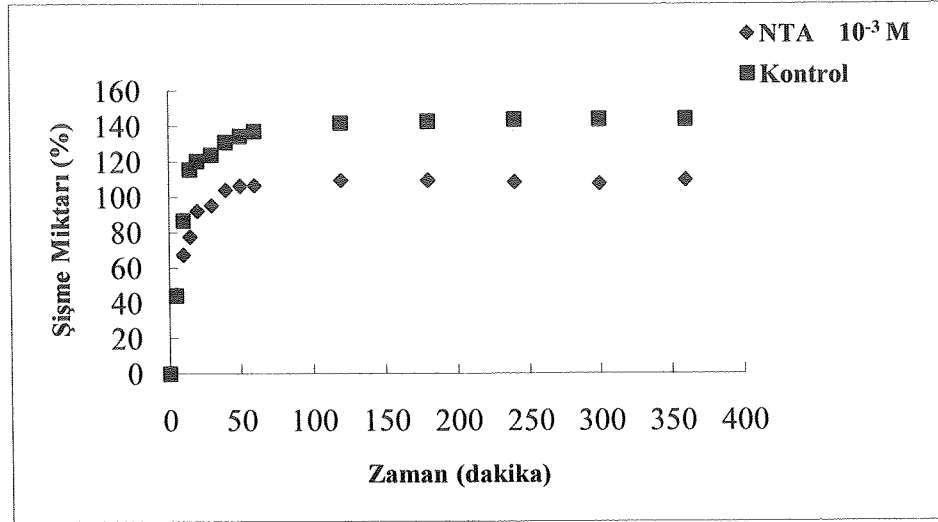
Bu durum, yüksek pH değerlerinde hidrojellerde iyonik gücün arttığı ve bu nedenle hidrojellerin şişme miktarlarının azalmasına neden olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bu bağlamda hidrojelin içindeki DTPA şelat yapıcı maddesinin karboksilik asit (COOH) fonksiyonel gruplarındaki H atomları koparak iyonlaşma meydana gelmektedir. İyonik gücün artması sonucunda çözelti içerisinde hidrojelin ağ yapısını çevreleyen iyonların, ağ yapının kendi yapısında bağlı bulunan iyonları karşılıklı olarak iterek yani elektrostatik etkileşimi önleyerek hidrojellerin şişme miktarını azaltmaktadır bu nedenle hidrojellerde şişme miktarı kontrolün altında kalmıştır. Nitekim Ruiz ve arkadaşlarının da yaptıkları deneylerde yüksek pH değerlerinde hidrojellerde iyonik gücün artmasıyla hidrojellerde şişme miktarının azaldığı gözlenmiştir (Ruiz vd; 2001).

Diğer taraftan derişimin azalmasıyla hidrojellerin şişme miktarlarının arttığı ve kontrole yaklaştığı görülmüştür. 10^{-7} M DTPA derişimine sahip olan hidrojellerin şişme miktarlarının kontrole daha çok yaklaştığı görülmüştür.

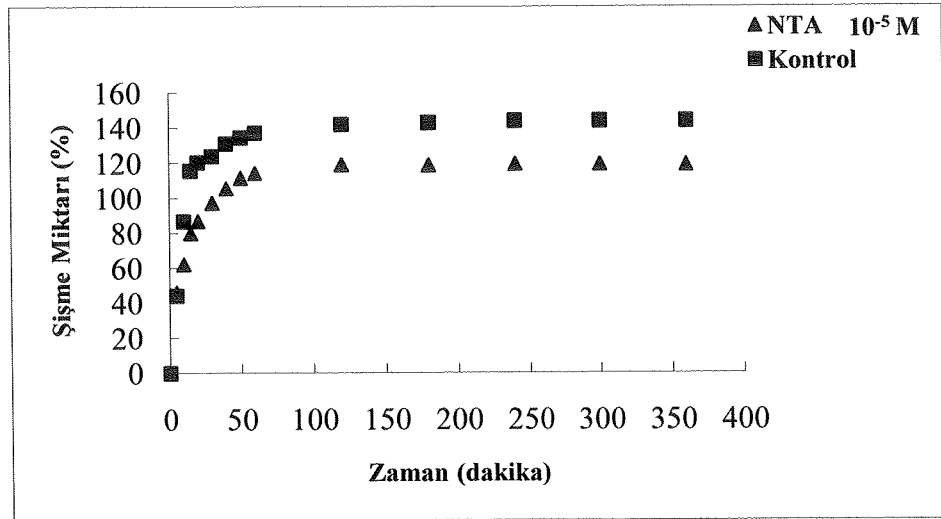
Bu durum DTPA'nın kimyasal yapısı incelendiğinde sahip olduğu beş karboksilik asit grubu (COOH) ve üç tersiyer amin (N) grubuyla çapraz bağlayıcı gibi davranabildiğini göstermektedir. Derişim fazla olduğunda çapraz bağlanmadan sorumlu olan bu fonksiyonel gruplar çapraz bağlanma yoğunluğunu arttırarak hidrojellerin ağ yapılarını daha sıkı bir hale getirmektedir. Dolayısı ile hidrojellerin dinamik şişme miktarlarını azaltmaktadır. Bu nedenle DTPA şelat yapıcı maddesi sahip olduğu karboksilik asit (COOH) fonksiyonel gruplarıyla PEG-DA makromeri üzerindeki radikalik alfa karbonu arasında meydana gelecek kovalent bağlarla çapraz bağlanma yapabilmektedir. Buna bağlı olarak hidrojelde çapraz bağ yoğunluğu arttığından hidrojellerin şişme miktarı düşmektedir. Bu durum aşağıda kimyasal olarak gösterilmiştir.



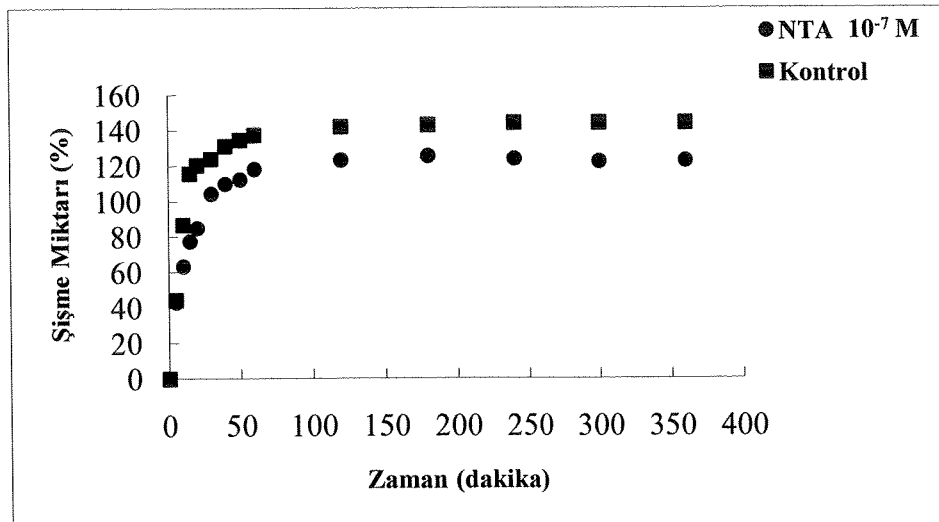
Şekil 4.13. PEG-DA makromer zincirleri ile DTPA arasında meydana gelen çapraz bağlanmanın kimyasal gösterimi.



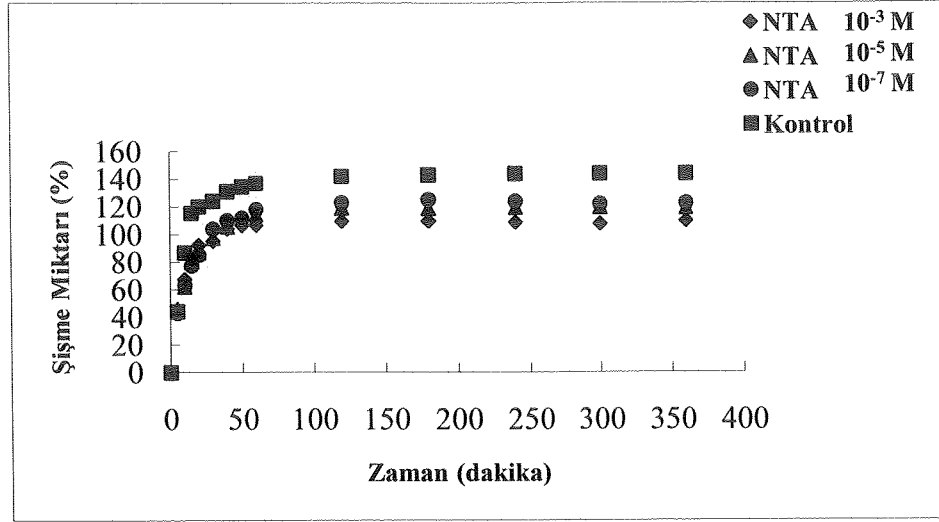
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 4.14. NTA'lı PEG-DA (700g/mol) hidrojellerinin dinamik şişme grafikleri. NTA derişimi: a)10⁻³ M, b)10⁻⁵ M, c)10⁻⁷ M, d)Toplu grafik.

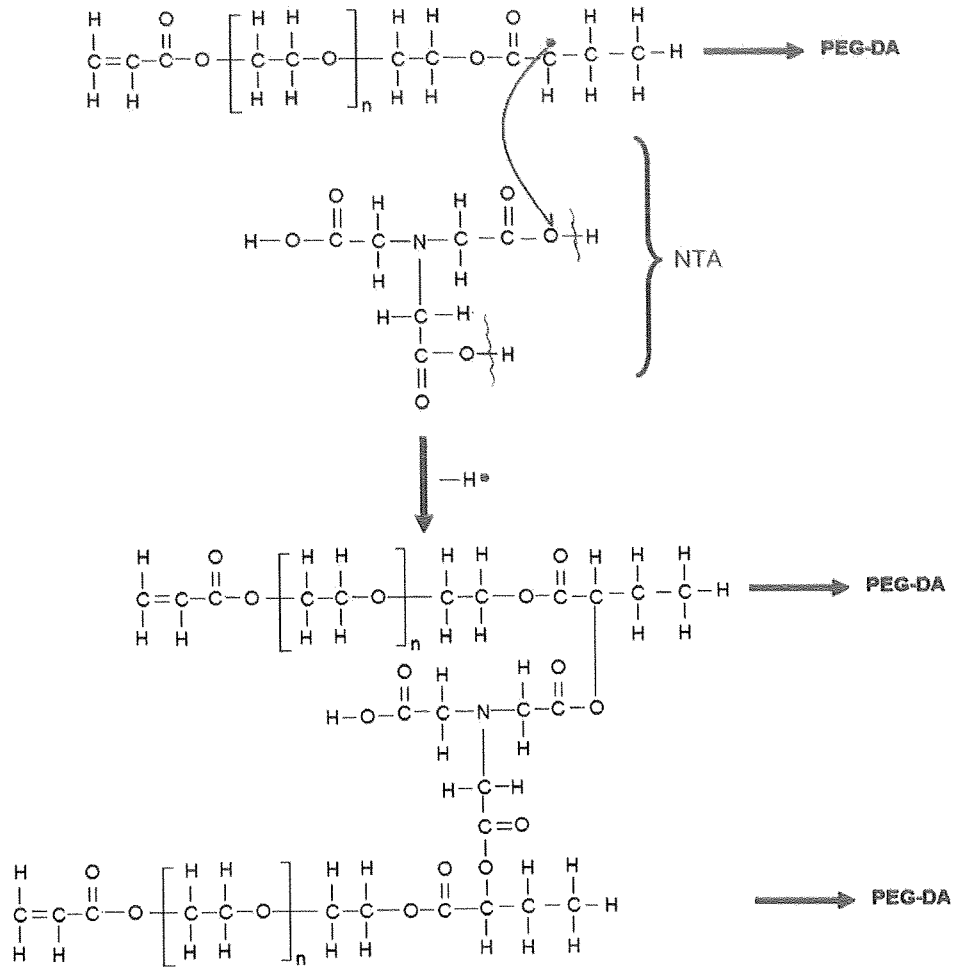
NTA'lı olarak sentezlenen PEG-DA hidrojellerindeki dinamik şişme davranışları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kontrol grubunda sentezlenen hidrojellerde şişme derecesi % 143 iken, sadece 10⁻⁷ M NTA derişimine sahip hidrojellerin şişme miktarlarının % 122 değerine ulaşarak kontrole daha çok yaklaştığı gözlenmiştir. NTA derişimi 10⁻⁵ M olan hidrojellerin şişme derecesi % 119 değerinde iken 10⁻³ M NTA derişiminde hidrojellerin şişme derceleri % 109 değerine düşmüştür. Benzer şekilde kullanılan şelat derişiminin artması ile şişme miktarının azaldığı toplu grafikde de açıkça görülmektedir.

Şişme miktarının kontrolün altında olmasının NTA şelat yapıcı maddesinin sahip olduğu üç adet karboksilik asit (COOH) fonksiyonel gruplarındaki H atomlarının ayrılması sonucunda hidrojelde iyonik gücün artmasına ve iyonik gücün artması sonucunda çözelti içerisinde hidrojelin ağ yapısını çevreleyen iyonların, ağ yapının kendi yapısında bağlı bulunan iyonları karşılıklı olarak iterek yani elektrostatik etkileşimi önleyerek hidrojellerin şişme miktarının azalmasına yol açtığı şeklinde yorumlanabilir.

Ayrıca NTA derişiminin artmasıyla birlikte hidrojellerin dinamik şişme miktarlarının bir miktar azaldığı görülmektedir. Bu durum NTA şelat maddesinin sahip olduğu üç karboksilik asit (COOH) ve bir tersiyer amin (N) grubuyla çapraz bağlayıcı gibi davranabildiğini ve çapraz bağlanma yaparak hidrojeldaki çapraz

bağlanma yoğunluğunu arttırdığından hidrojellerin ağ yapısını daha sıkı bir hale getirip hidrojellerin dinamik şişme miktarlarını azalttığı şeklinde yorumlanabilir.

NTA'nın kimyasal yapısı incelendiğinde sahip olduğu (COOH) gibi fonksiyonel grupları ile PEG-DA makromer zincirleri üzerindeki radikalik durumda bulunan karbon atomları arasında meydana gelecek kovalent bağlanmayla çapraz bağlanma yaptığı düşünülmektedir. Aşağıda PEG-DA makromer zincirleri ile NTA arasında meydana gelebilecek çapraz bağlanma verilmiştir.



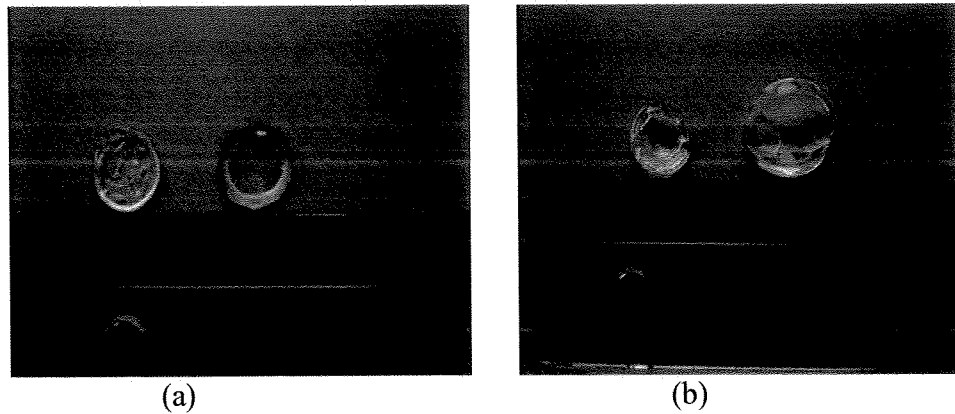
Şekil 4.15. PEG-DA makromer zincirleri ile NTA arasında meydana gelen çapraz bağlanmanın kimyasal gösterimi.

700 g/mol molekül ağırlığına sahip olan bütün hidrojellerin dinamik şişme davranışları incelendiğinde grafiklerden de görüldüğü gibi PEG-DA makromerinin molekül ağırlığı artırıldığında şişme miktarının molekül ağırlığı düşük olan hidrojellere nazaran çok daha fazla olduğu görülmüştür. Çünkü kullanılan PEG-DA makromerinin molekül ağırlığının büyük olması ile makromerin zincir uzunluğu da artmaktadır. Dolayısı ile hidrojelin ağ yapısı daha gevşek ve boşluklu bir yapı haline gelmektedir ve hidrojelin bu boşluklu yapısına, suyun girişi daha rahat olmaktadır.

Grafiklerden, kullanılan şelat derişimlerinin hidrojellerin dinamik şişme davranışı üzerine etkileri incelendiğinde şelat derişimlerinin azalmasıyla birlikte hidrojellerin şişme miktarlarının çok az arttığı görülmektedir. Bu durum kullanılan şelat maddelerinin çapraz bağlayıcı gibi davranabildiğini göstermekte ve çapraz bağ yoğunluğunun artmasıyla birlikte hidrojellerin ağ yapısının daha karmaşık ve sıkı bir hale dönüşmesiyle hidrojellere su girişinin azaldığı ve bu yüzden şişme miktarının çok az azaldığı şeklinde yorumlanabilir

Bu durum Schnürch ve arkadaşlarının, şelat maddelerinin yapısında bulunan COOH fonksiyonel gruplarının yüksek pH değerlerinde kompleksleştirme kapasitesini arttırdığı ve çapraz bağ gibi davranabildikleri yönündeki bulgularını destekler niteliktedir (Schnürch vd; 1998).

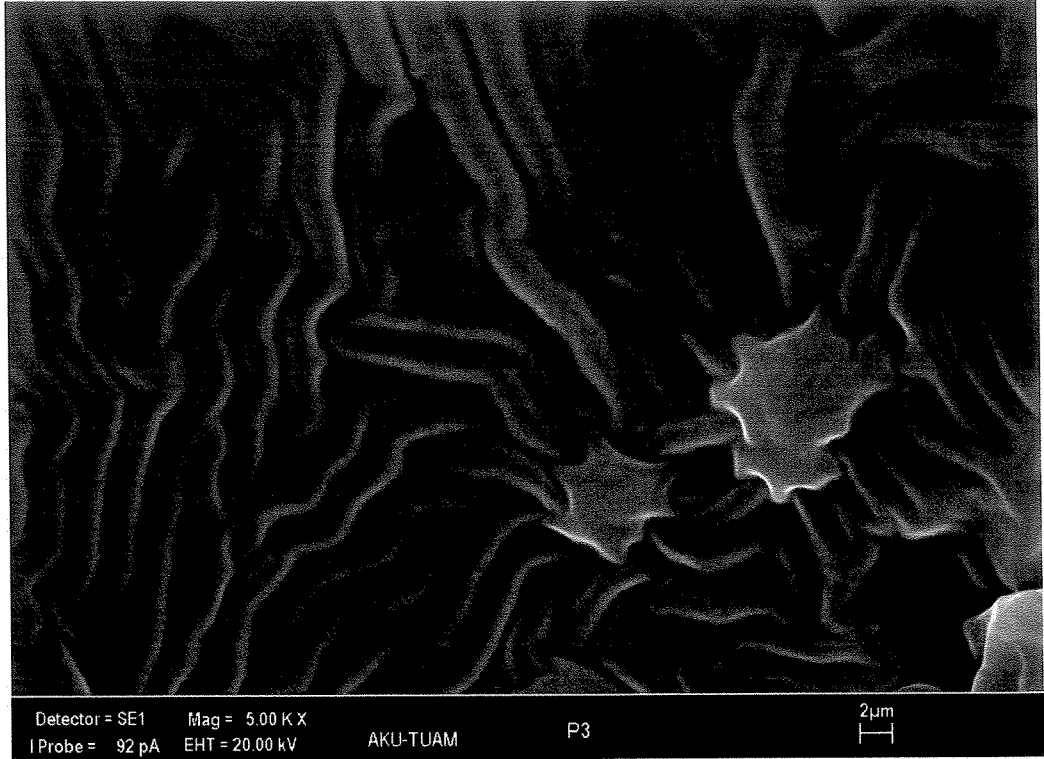
Ayrıca grafiklerden, kullanılan şelatların molekül ağırlıklarının ve dış sayılarının, şelatsız olarak sentezlenen kontrol jelleriyle karşılaştırılmasıyla hidrojellerin dinamik şişme davranışı üzerine etkileri incelendiğinde kullanılan farklı şelatların gerek molekül ağırlıklarının gerekse de dış sayılarının hidrojellerin dinamik şişme davranışlarını üzerine bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.



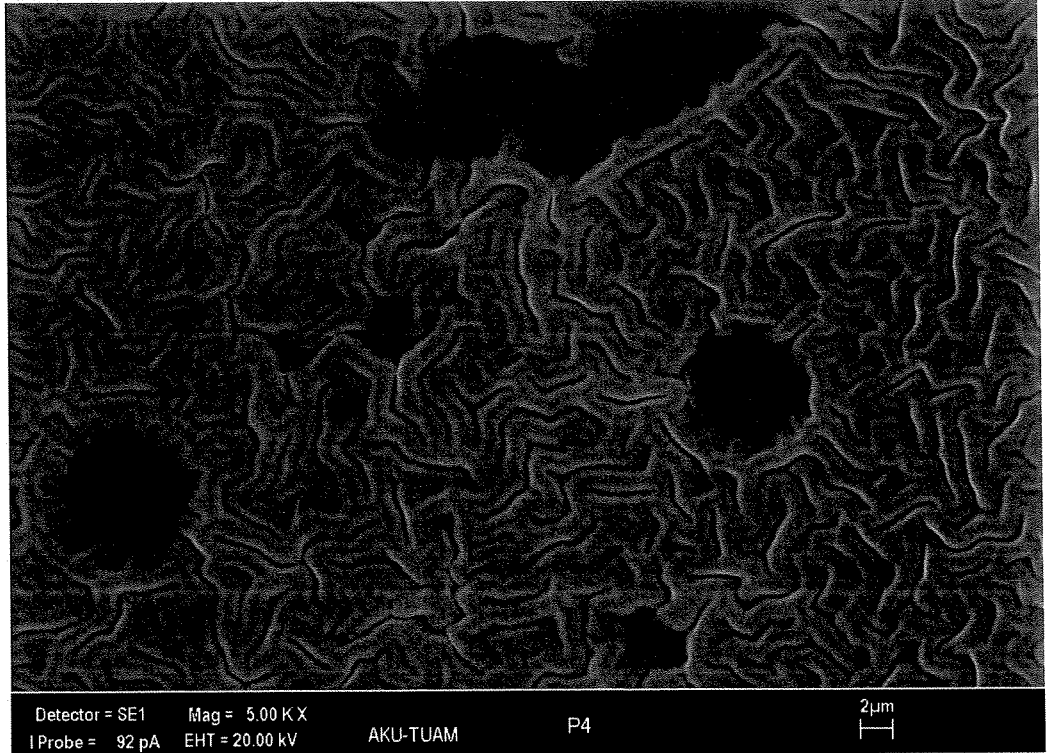
Şekil 4.16. Hidrojellerin şişme sonrası görünüşleri. (a) PEG-DA 258 g/mol (b) PEG-DA 700 g/mol.

Küçük molekül ağırlıklı PEG-DA makromeri ile yapılan tüm grafiklere genel olarak bakıldığında ise hidrojellerde kayda değer bir şişme miktarı gözlenmemiş olup seçilen şelat maddelerinin derişimlerinin, molekül ağırlıklarının ve diş sayılarının hidrojellerin dinamik şişme davranışı üzerine önemli bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bu durum, kullanılan PEG-DA makromerinin molekül ağırlığının küçük olmasından dolayı makromerin zincir uzunluğunun kısa olması sebebiyle yapının sıkı ve karmaşık olduğu ve dolayısıyla hidrojele su girişin çok az olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Söz konusu durum şekil 4.17a'daki SEM fotoğrafı ile sunulmaktadır. SEM fotoğrafından da görüleceği gibi yapı oldukça sıkı ve giriftir. Böyle bir yapının su molekülleri ile şişme şansı olmamıştır.

700 g/mol molekül ağırlığına sahip olan bütün hidrojellerin dinamik şişme davranışları incelendiğinde PEG-DA makromerinin molekül ağırlığı arttırıldığında şişme miktarının molekül ağırlığı düşük olan hidrojellere nazaran çok daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum şekil 4.16a ve 4.16b'de görüldüğü gibi jellerin şişme öncesi ve sonrası durumları çekilen fotoğraflarla verilmiştir. Çünkü kullanılan PEG-DA makromerinin molekül ağırlığının büyük olması ile makromerin zincir uzunluğu da artmaktadır. Dolayısı ile hidrojin ağ yapısı daha gevşek ve boşluklu bir yapı haline gelmektedir ve hidrojin bu boşluklu yapısına, suyun girişi daha rahat olmaktadır. Söz konusu durum ayrıca şekil 4.17b'deki SEM fotoğrafı ile gösterilmiştir. SEM fotoğrafından da görüleceği gibi yapı diğer yapıya göre daha gevşek ve boşlukları olan bir yapıdır. Bu tür bir yapının % 100 ün üzerinde şişme davranışı göstermiş olması beklenen bir durumdur.



(a)



(b)

Şekil 4.17. PEG-DA hidrojellerin SEM fotoğrafları. (a) MA: 258 g/mol; (b) MA: 700 g/mol.

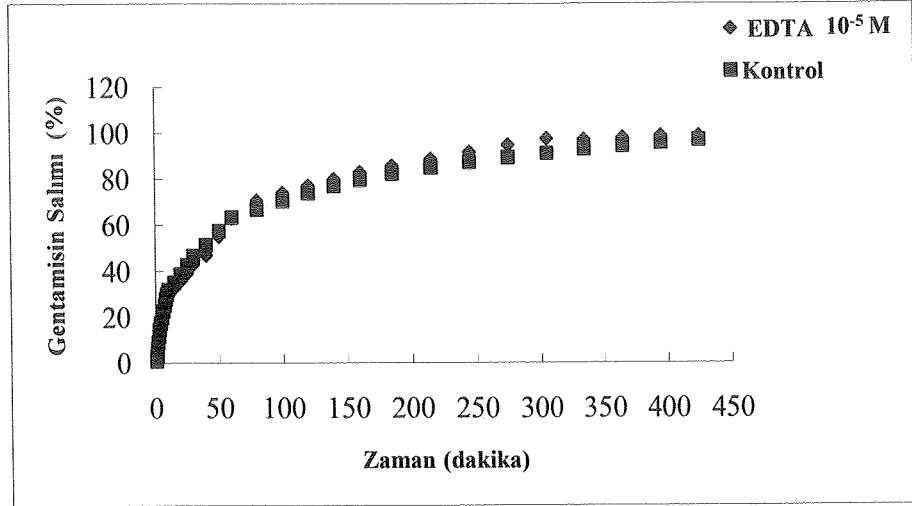
4.3. İlaç Salım Deneyleri

Dinamik şişme davranışlarından elde edilen veriler ışığında, ilaç salım sistemi için uygunluğu belirlenen hidrojeller ilaç yüklü olarak sentezlenmiş ve ilaç salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Bunun için ilaç salım deneylerinde 700 g/mol % 30 PEG-DA makromer, % 1.0 EGDMA, % 1.0 DMPA ve şelat maddeleri EDTA, DTPA ve NTA'nın her biri için, 10^{-5} M derişiminde ve bileşiminde ağırlıkça % 5 oranında gentamisin yüklü hidrojeller sentezlenmiştir. Bu hidrojellerin pH 7.4'deki ilaç salım grafikleri şekil 4.18'de verilmiştir.

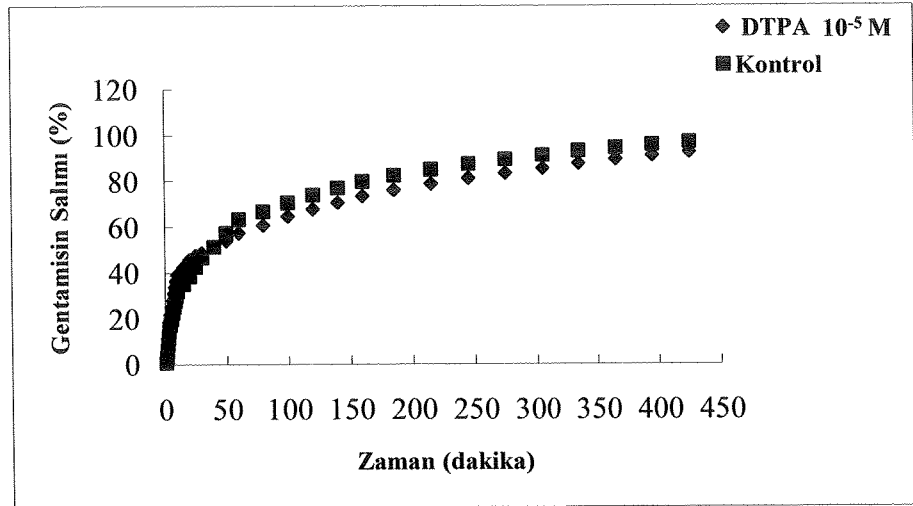
İlaç salım deneylerini yapmak için öncelikle 258 g/mol ve 700 g/mol molekül ağırlıklarına sahip PEG-DA hidrojellerinin dinamik şişme davranışları karşılaştırılmıştır. Grafiklerden de anlaşılacağı gibi 258 g/mol molekül ağırlığına sahip hidrojellerde makromer zincir uzunluğunun kısa olması ve dolayısıyla ağ yapının sıkı olması nedeniyle şişme miktarları önemli miktarlarda olmadığından ilaç salım deneyleri uygun oldukları düşünölen ve şişme miktarının % 100'ün üzerine çıktığı 700 g/mol PEG-DA hidrojelleri ile yapılmıştır.

700 g/mol hidrojelleri boşluklu ve gevşek bir yapıya sahip olduklarından dolayı ilaç yüklenerek tekrar sentezlenen bu hidrojeller sıvı ortama koyulduklarında ortamın pH'ına cevap olarak hidrojel matrise çözücü moleküllerinin girmesi ile polimer matris şişmektedir. Şişme başlarken polimerde, içteki camsı faz ile şişen kauçuğumsu faz oluşmaktadır. Böylece camsı-kauçuğumsu ara yüzeyde makromoleküler gevşeme sonucunda ilaç molekülleri dışarı difüzlenerek salım gerçekleşmiştir. Aşağıdaki grafiklerde de göröldüğü gibi 700 g/mol molekül ağırlığına sahip olan hidrojellerde ilaç salımı başarılı bir şekilde meydana gelmiştir. İlaç salımı 450. dakikanın sonunda % 100 değerine ulaşmıştır.

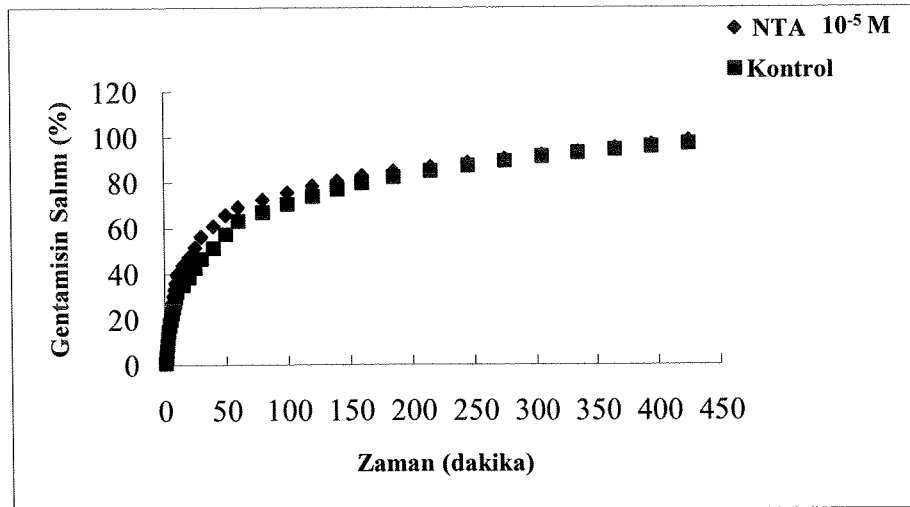
Ancak ilaç salım deneyleri sonucunda grafiklerden de göröldüğü gibi seçilen farklı şelat maddeleriyle sentezlenen hidrojeller ile şelatsız sentezlenen kontrol grubundaki hidrojeller karşılaştırıldığında gerek seçilen şelat maddelerinin molekül ağırlıklarının gerekse de dış sayılarının hidrojellerin kontrollü ilaç salımı üzerine bir etkisinin olmadığı görölmüştür.



(a)



(b)



(c)

Şekil 4.18. Gentamisin yüklü PEG-DA hidrojellerinin ilaç salım grafikleri a) EDTA derişimi 10^{-5} M, b) DTPA derişimi 10^{-5} M, c) NTA derişimi 10^{-5} M.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

PEG-DA hidrojellerinin farklı şelat maddelerinin varlığında sentezinin gerçekleştirildiği ve elde edilen hidrojellerin dinamik şişme davranışlarının incelenmesiyle elde edilen sonuçlar ve ilaç salım deneylerinden elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

- Çalışmanın birinci bölümünde yapısında farklı şelat maddeleri içeren PEG-DA hidrojellerinin fotopolimerizasyon yöntemi ile fotobaşlatıcı kullanılarak serbest-radikal fotopolimerizasyonuyla sentezi gerçekleştirilmiştir.
- Çalışmanın ikinci bölümünde ise kullanılan farklı şelatların farklı derişimlerinin, farklı moleköl ağırlıklarının ve farklı diş sayılarının hidrojellerin dinamik şişme davranışları üzerine etkisi incelenmiştir.
- PEG-DA makromerinin moleköl ağırlığının artması ile birlikte makromerin zincir uzunluğunun da arttığı ve dolayısı ile hidrojelin ağ yapısının daha gevşek ve boşluklu bir yapı halinde bulunması sebebiyle hidrojelin bu boşluklu yapısına, su girişinin daha kolay olduğu şeklinde bir sonuca varılmıştır.
- Çalışmanın üçüncü bölümünde ise şelat varlığında model ilaç olarak seçilen gentamisin yüklü hidrojellerin sentezi gerçekleştirilmiştir.
- Yapılan deneyler sonucunda, seçilen şelat maddelerinin gerek moleköl ağırlıklarının gerekse de diş sayılarının ilaç salımı üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür.
- Yapılan tüm bu çalışmaların sonunda hidrojellere, şelat maddelerinin eklenmesi ile küçük MA'lı yapılarda çapraz bağlı yeni modelde bir yapı elde edilmediği görülmüştür.
- Kullanılan makromerlerin moleköl ağırlığı arttıkça oluşacak olan hidrojellerde yeni çapraz bağlı yapılar görülebilir. Bu durumda da ilaç salımına etkisi değişebilir.

KAYNAKLAR

- Andrews, G.P., Lavery, T.P., Jones, D.S. 2009. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*,71: 505-518.
- Anseth, K.S., Bryant, S.J.,2001. The effect of scaffold thickness on tissue engineered cartilage in photocrosslinked poly(ethylene oxide) hydrogels. *Biomaterials.*, 22:619-626.
- Arifin, D.Y., Lee, L.Y., Wang, C.H., 2006. Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres. Implications to drug delivery systems., 58: 1274-1325.
- Ayhan, F., Özkan, S., 2007. Gentamicin Release from Photopolymerized PEG Diacrylate and PHEMA Hydrogel Discs and Their In Vitro Antimicrobial Activities. *Drug Delivery.*,14:7,433 — 439
- Bajpai, A.K., Shukla, S., Bhanu, S., Kankane, S., 2008. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science.*, 33: 1088–1118.
- Brannon-Peppas, L., Peppas, N.A., 1991. Equilibrium swelling behavior of dilute ionic hydrogels in electrolytic solutions. *J. Control. Release.*, 16: 319–330.
- Brannon-Peppas., 1997. Polymers in controlled drug delivery. *Medical Plastics and Biomaterials*, November, 34.
- Cingi, M.İ., Erol, K., 1996. *Farmakoloji*, Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi ders kitapları yayın no:108/F, 213p.
- Costa, P., Lobo, J.M.S., 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 13: 123–133.
- Coviello, T., Matricardi, P., Marianecchi, C., Alhaique, F., 2007. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *J. Control. Release.*, 119: 5-24.
- Dziezak, J.D., 1986. Antioxidants – the ultimate answer to oxidation. *Food Technology.*, 40: 94–97
- Francis, S., Varshney, L., 2005. Studies on radiation synthesis of PVA/EDTA hydrogels. *Radiation Physics and Chemistry.*,74:310-316.

- Frutos, P., Diez-Pena, E., Frutos, G., Barrales-Rienda, J.M., 2002. Release of gentamicin sulphate from a modified commercial bone cement. Effect of (2-hydroxyethyl methacrylate) comonomer and poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) additive on release mechanism and kinetics. *Biomaterials.*, 23:3787-3797.
- Gayet, J.-C., Fortier, G., 1996. High water content BSA-PEG hydrogel for controlled release device: Evaluation of the drug release properties. *Journal of Controlled Release.*, 38:177-184.
- Hamidi, M., Azadi, A., Rafiei, P., 2008. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews.*, 60: 1638–1649.
- Hennink, W.E., Nostrum, C.F., 2002. Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews.*, 54: 13–36.
- Hoffman, A.S., 2002. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews.*, 43: 3–12.
- Kabara, J.J., Orth, D.S., 1997. *Preservative-Free and Self-Preserving Cosmetics and Drugs: Principles and Practices. Technology & Engineering.* Michigan state University East Lansing, Michigan 274p.
- Kim, S., Kim, J., Jeon, O., Kwon, I.C., Park, K., 2009. Engineered polymers for advanced drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*, 71 : 420–430.
- Kopec̆ek, J. 2007. Hydrogel biomaterials: A smart future?. *Biomaterials.*, 28: 5185–519.
- Lim, S.T., Forbes, B., Berry, D.J., Martin, G.P., Brown, M.B., 2002. In vivo evaluation of novel hyaluronan/chitosan microparticulate delivery systems for the nasal delivery of gentamicin in rabbits. *International Journal of Pharmaceutics.*, 231: 73-82.
- Lin, C.C., Metters, A.T., 2006. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews.*, 58: 1379-1408.
- Martellini, F., Mei, L.H.I., Balino, J.L., Carenza, M, 2003. Water and drug transport in radiation-crosslinked poly(2-methoxyethylacrylate-co-dimethyl acrylamide) and poly(2-methoxyethylacrylate-co-acrylamide)hydrogels. *Radiation physics and chemistry.*, 66:155-159.

- Masaro, L., Zhu, X.X., 1999. Physical models of diffusion for polymer solutions, gels and solids, *Prog. Polym. Sci.*, 24: 731–775.
- Mellott, M.B., Searcy, K., Pishko, M.V., 2001. Release of protein from highly cross-linked hydrogels of poly(ethylene glycol) diacrylate fabricated by UV polymerization. *Biomaterials.*, 22:929-941.
- Nguyen, K.T., West, J.L., 2002. Photopolymerizable hydrogels for tissue engineering applications. *Biomaterials.*, 23: 4307–4314.
- Park, H., K, Park., 1996. Biocompatibility Issues of Implantable Drug Delivery Systems. *Pharmaceutical Research.*,13: 1770-1776.
- Peppas, N.A. 1986. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, vol. 1–3, CRC Press, Boca Raton, FL, p. 180.
- Peppas, N.A., Keys, K.B., Torres-Lugo, M., Lowman, A.M., 1999. Poly(ethylene glycol) containing hydrogels in drug delivery. *J. Control Release.*, 62: 81–87.
- Peppas, N., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., 2000. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*, 50: 27-46.
- Qiu, Y., Park, K., 2001. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery reviews.*, 53: 321-339.
- Ruiz, J., Mantecón, A., Cádiz, V., 2001. Synthesis and properties of hydrogels from poly (vinyl alcohol) and ethylenediaminetetraacetic dianhydride. *Polymer.*, 42: 6347-6354.
- Schnürch, A.B., Krajicek, M.E., 1998. Mucoadhesive polymers as platforms for peroral peptide delivery and absorption: synthesis and evaluation of different chitosan–EDTA conjugates. *J. Control Release.*, 50:215-223.
- Serra, L., Doménech, J., Peppas, N., 2009. Engineering design and molecular dynamics of mucoadhesive drug delivery systems as targeting agents. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*,71: 519–528.
- Sershen, S., West, J., 2002. Implantable, polymeric systems for modulated drug delivery . *Advanced Drug Delivery reviews.*,54:1225-1235.

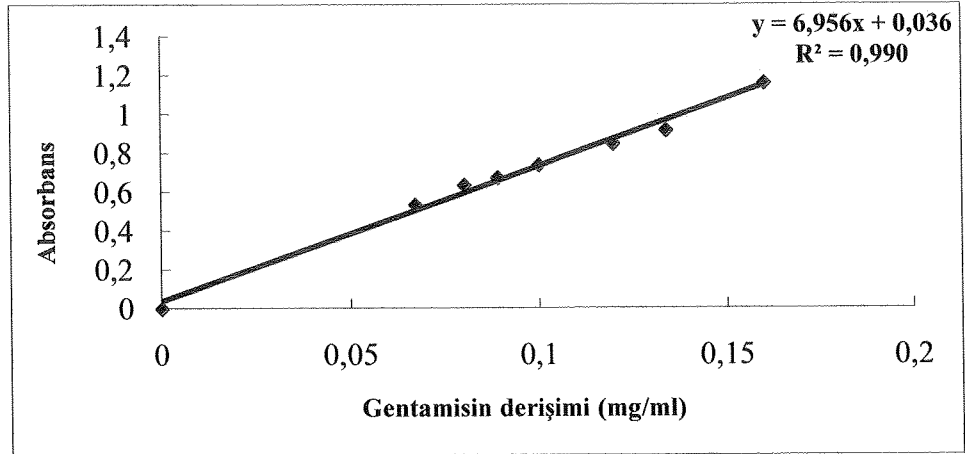
Siepmann, J., Peppas, A., 2001. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews.*, 48: 139–157.

Yong An, S., Ngoc Bui, M-P., M., Jung Nam, Y., Nam Han, K., Li, A.C., Choo, J., Lee, E.k., Katoh, S., Kumada, Y., Seong, G.H., 2009. Preparation of monodisperse and size-controlled poly(ethylene glycol) hydrogel nanoparticles using liposome templates. *Journal of Colloid and Interface Science* 331: 98–103.

Ward, J.H., Peppas, N.A., 2001. Preparation of controlled release systems by free-radical UV polymerizations in the presence of a drug. *Journal of Controlled Release.* 71:183

EK 1**Gentamisin Kalibrasyon Grafiği**

Gentamisin yüklü hidrojel disklerin ortama saldıkları ilaç miktarının belirlenmesi için, gentamisine ait maksimum absorbandsın gözlendiği 255 nm dalga boyunda miktar tayini yapılarak hazırlanan gentamisin kalibrasyon grafiği ve doğru denklemi verilmiştir.



şekil EK 1. Gentamisin için zamana karşı absorbands grafiği.

ÖZGEÇMİŞ

Ferah BİCAN, 01.07.1983 tarihinde Elazığ'da doğdu. İlkokulu Fırat İlkokulunda, ortaokulu Atatürk Ortaokulunda okuduktan sonra lise öğrenimini Mehmet Akif Ersoy Yabancı Dil Ağırlıklı Lise'sinde tamamladı.

2003 yılında Muğla Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2007 yılında kimya bölümünden mezun olduktan sonra aynı yıl Muğla Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans eğitimine başladı. Yabancı dili İngilizce'dir.