

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

**SUDA AZ ÇÖZÜNEN İLAÇLARIN
SİKLODEKSTRİN MODİFİYE HİDROJELLER İLE
TAŞINIMI**

Nil BORA
(Biyolog)

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA PROGRAMI**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayşe OGAN

İKİNCİ DANIŞMAN

Doç. Dr. Nilhan KAYAMAN APOHAN

İSTANBUL 2006

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

**SUDA AZ ÇÖZÜNEN İLAÇLARIN
SİKLODEKSTRİN MODİFİYE HİDROJELLER İLE
TAŞINIMI**

Nil BORA
(Biyolog)
(141100520040006)

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA PROGRAMI**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayşe OGAN

İKİNCİ DANIŞMAN

Doç. Dr. Nilhan KAYAMAN APOHAN

İSTANBUL 2006

ÖNSÖZ

Bu Yüksek Lisans tez çalışması, Marmara Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Biyokimya programında gerçekleştirilmiştir.

Yüksek Lisans çalışmam süresince, aktarmış olduğu birikimler, göstermiş olduğu yakın ilgi, destek ve anlayıştan dolayı, tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe OGAN' a, yaptığı teorik bilgi ve deneysel katkılar ile göstermiş olduğu yakın ilgi, destek ve anlayış ile bu çalışmanın tamamlanmasında büyük emeği bulunan ikinci tez danışmanım Doç. Dr. Nilhan KAYAMAN APOHAN' a,

Bu çalışma esnasında laboratuvarlarında bulunan hassas terazi, pH metre ve vakum etüvü cihazını kullanmama imkân tanıyan Organik Kimya A.B.D.'nin çok değerli öğretim üyeleri ve asistanlarına; her türlü bilgi ve yardımını esirgemeyen Fen Edebiyat Fakültesi Yrd. Doç. Dr. M. Vezir KAHRAMAN ve çalışmama yardım eden Araştırma Görevlisi Serap DEMİR' e,

Kimya Bölümü' nün olanaklarını kullanımına açan Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Hikmet SAVCI' ya,

Tüm eğitim ve özel yaşantım boyunca bana maddi ve manevi olarak hiçbir zaman desteğini esirgemeyen çok sevgili annem öğretmen Gülay BAYRAKDAR' a, her zaman yanımda olduğu hissini veren sevgili Kağan ESKİKURT' a,

Teşekkürü bir borç bilirim.

HAZİRAN, 2006

Nil BORA

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO.

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
SEMBOL LİSTESİ.....	vi
KISALTMA LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
BÖLÜM I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
I.1. GİRİŞ.....	1
I.2. AMAÇ.....	2
BÖLÜM II. GENEL BİLGİLER.....	3
II.1. HİDROJELLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	3
II.1.1. Hidrojel Tanımı.....	3
II.1.2. Çapraz Bağlanma Şekline Göre Hidrojeller.....	4
II.1.2.1. Fiziksel Hidrojeller	4
II.1.2.2. Kovalent Hidrojeller.....	5
II.1.3. Hidrojellerin Şişme Davranışı.....	6
II.1.4. Jellerin Faz Değişiminde Rol Alan Temel Etkileşimler...7	
II.1.5. Hidrojellerin Hazırlanmasında Kullanılan Metotlar.....9	
II.1.5.1. Serbest Radikal (Katılma) Polimerizasyonu.....10	
II.1.6. Hidrojellerin Kullanım Alanları.....13	
II.1.7. İlaç Dağıtımında Sentetik Hidrojeller.....15	

II.2. SİKLODEKSTRİN.....	16
II.2.1. Siklodekstrinin Kullanım Alanları.....	19
II.3. METİL ORANJ.....	19
II.4. RİFAMPİSİN.....	21
II.5. TÜBERKÜLOZ.....	21
II.6. KAYNAK BİLGİLERİNİN İRDELENMESİ.....	22
II.6.1. Tarihsel Gelişim.....	22
II.6.2. Son Yıllarda Yapılan Çalışmalar.....	23
BÖLÜM III. TEZ ÇALIŞMALARI.....	25
III.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	25
III.2. KULLANILAN ALETLER.....	30
III.3. DENEYSEL YÖNTEMLER.....	31
III.3.1. β -Siklodektrin Modifiye Üretan Metakrilat Sentezi (β -CD-UM).....	31
III.3.2. β -Siklodekstrin Temelli Hidrojellerin Sentezi.....	32
III.3.3. Hidrojellerin Karakterizasyonu.....	33
III.3.3.1. Ekstraksiyon Yöntemi ile Jel Yüzdesi Tayini....	33
III.3.3.2. Şişme Ölçümleri.....	34
III.3.3.3. İlaç Çözeltisinin Hazırlanması.....	34
III.3.3.4. İlaç Yükleme ve Salınımı.....	34
BÖLÜM IV. SONUÇLAR.....	38
III.1. β -SİKLODEKTRİN MODİFİYE ÜRETAN METAKRİLAT MONOMERİ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU (β -CD-UM).....	38
IV.2. EKSTRAKSİYON YÖNTEMİ İLE JEL YÜZDESİ VE DENGE ŞİŞME SONUÇLARI.....	39
IV.3. İLAÇ YÜKLEMESİ VE SALINIM SONUÇLARI.....	39
BÖLÜM V. TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRMELER.....	43
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

SUDA AZ ÇÖZÜNEN İLAÇLARIN SIKLODEKSTRİN MODİFİYE HİDROJELLER İLE TAŞINIMI

Siklodekstrinler (CD' ler) inklüzyon kompleksi oluşturma yöntemiyle ilaçların istenmeyen özelliklerini azaltabilme yeteneğine sahiptir. Siklodekstrin içeren bir polimer siklodekstrinin inklüzyon kompleksi oluşturma özelliğini ve polimerlerin özelliklerinin her ikisini birleştirebilir.

Bu çalışmada yeni bir β -siklodekstrin (β -CD) üretilen metakrilat monomeri, β -siklodekstrin ile toluen-2,4-diizosiyanat (TDI) ve 2-hidroksietil metakrilat (HEMA)' ın reaksiyonları sonucu sentezlendi. β -CD' nın inklüzyon karakterine dayalı olarak, farklı kompozisyonlarda bir seri hidrojeller β -siklodekstrin üretilen metakrilat monomer, poli (etilen glikol) diakrilat (PEG-DA), HEMA ve fotobaslatıcıdan oluşan karışımın oda sıcaklığında UV radyasyonu ile polimerizasyonu sağlandı. Hidrojellerin jel yüzdeleri ve kuru jellerin denge şişme değerleri (%) araştırıldı. İlaç adsorpsiyonu ve hidrojellerin kontrollü salınım davranışını araştırmak için metil oranj suda çözünür, rifampisin ise suda az çözünen ilaçları temsilen model ilaçlar olarak seçildiler. Metil oranj ve rifampisin salınımları (pH 7,4; 37 °C) sırasıyla 464 nm ve 474 nm' de spektrofotometrik olarak saptandı ve ilaç salınım yüzdeleri karşılaştırıldı.

HAZİRAN, 2006

Nil BORA

ABSTRACT

DELIVERY OF SPARINGLY SOLUBLE DRUGS BY CYCLODEXTRIN MODIFIED HYDROGELS

Cyclodextrins (CDs) are capable of alleviating the undesirable properties of drug molecules in various routes of administration through the formation of inclusion complexes. A CD containing polymer can combine both the favorable property of CDs to form inclusion complexes and properties of polymers.

In this study a new β -cyclodextrin (β -CD) urethane methacrylate monomer was synthesized from the reaction of toluene-2,4-diisocyanate (TDI) and 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) with β -cyclodextrin. Based on inclusion character of β -CD, a series of hydrogels with different compositions were prepared by irradiating the mixtures of β -cyclodextrin urethane methacrylate monomer, poly (ethylene glycol) diacrylate (PEG-DA), HEMA and photoinitiator by UV radiation at ambient temperature. Gel percentage of the hydrogels and equilibrium swelling ratios (%) of dried hydrogels were investigated. Methyl orange and rifampicin were used as were soluble and sparingly soluble drug models, respectively for the investigation of drug adsorption and controlled release behaviours of the hydrogels.

Methyl orange and rifampicin releases (pH 7.4; 37 °C) were determined spectrophotometrically at 464 nm and 474 nm, respectively and drug release percentages were compared.

JUNE, 2006

Nil BORA

SEMBOL LİSTESİ

I	: Başlatıcı
IM	: Monomer Radikali
M	: Monomer
M[*]	: Aktifleşmiş Monomer
P	: Polimerizasyon
R	: Radikal
k_p	: Katılma Polimerizasyonu
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
°C	: Derece
m	: Ağırlık
m_∞	: Hidrojelin Denge Şişme Ağırlığı
m₀	: Hidrojelin Kuru Ağırlığı

KISALTMA LİSTESİ

Abs	: Absorbans
C	: Karbon
CD	: Siklodekstrin
β-CD	: Beta-Siklodekstrin
CGTase	: Siklodekstrin Glikoziltransferaz Enzimi
β-CD-UM	: Beta-Siklodekstrin-Üretan Metakrilat
DMF	: N,N'-Dimetil Formamid
EPI	: Epiklorohidrin
H	: Hidrojen
HEA	: Hidroksietil akrilat
HEMA	: 2-Hidroksietil metakrilat
LA	: Oligo(L-laktit)
LCST	: En Düşük Kritik Çözelti Sıcaklığı
MAH	: Maleik Anhidrid
MEL	: Melatonin
MO	: Metil Oranj
N	: Azot
NIPA	: N-izopropilakrilamid
O	: Oksijen
PEG	: Poli (Etilen Glikol)
PEG-DA	: Poli (Etilen Glikol) Diakrilat
PVA	: Poli (Vinil Alkol)
RIF	: Rifampisin
TDI	: Toluen-2,4-diizosiyanat
UV	: Ultraviyole Işını

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>SAYFA NO.</u>
Şekil II.1. Çapraz Bağlı Polimer Ağ Yapısı.....	3
Şekil II.2. Molekül İçi Etkileşimler (a), Moleküller Arası Etkileşimler (b).....	4
Şekil II.3. Çapraz Bağlanma Mekanizması.....	5
Şekil II.4. Çapraz Bağlanmanın Üç Boyutlu Görüntüsü.....	5
Şekil II.5. Hidrojellerin Büzölmüş ve Şişmiş Halleri.....	6
Şekil II.6. Siklodekstrin Molekülünün Görünümü ve Boyut Ölçüleri.....	16
Şekil II.7. α -, β -, γ -Siklodekstrinlerin Moleküler Görünümleri.....	17
Şekil II.8. Siklodekstrinin Genel Yapısı.....	18
Şekil II.9. Metil Oranjın pH 0-14 Aralıklarındaki Renk Geçışı.....	20
Şekil II.10. Metil Oranjın Moleküler Asit-Baz Etkileşimi	20
Şekil II.11. Metil Oranjın Asidik ve Bazik Çözeltideki Yapıları.....	20
Şekil II.12. Rifampisin'in Moleküler Yapısı.....	21
Şekil II.13. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Basilinin Şekli ve Gram Boyanması...22	
Şekil III.1. β -Siklodekstrin Modifiye Üretan Metakrilat Monomerin Yapısı.....	32
Şekil III.2. Metil Oranjın Kalibrasyon Eğrisi.....	35
Şekil III.3. Metil Oranjın Absorpsiyon Spektrumu.....	35
Şekil III.4. Rifampisin'in Kalibrasyon Eğrisi.....	36

Şekil III.5. Rifampisinin Absorpsiyon Spektrumu.....	36
Şekil IV.1. β -Siklodekstrin Modifiye Üretan Metakrilat Monomerin FT-IR Spektrumu.....	39
Şekil IV.2. Hidrojellerin Metil Oranjı Yükleme Grafiği.....	40
Şekil IV.3. Hidrojellerin Rifampisini Yükleme Grafiği.....	40
Şekil IV.4. Metil Oranjın % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği.....	41
Şekil IV.5. Rifampisinin % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği.....	41

TABLO LİSTESİ

	<u>SAYFA NO.</u>
Tablo II.1. Tıpta Kullanılan Önemli Hidrojel Polimerleri.....	14
Tablo II.2. Siklodekstrinlerin Fiziksel Özellikleri.....	18
Tablo III.1. β -Siklodekstrin İçeren Hidrojellerin Kompozisyonu.....	33
Tablo III.2. Polimerizasyonda Kullanılan Bileşenlerin Ağırlıkları.....	33
Tablo IV.1. Hidrojellerin % Jel Oranı ve % Denge Şişme Değerleri.....	39
Tablo IV.2. Hidrojellerin İlaç Yükleme Değerleri (mg ilaç / g kuru jel).....	40
Tablo IV.3. Hidrojellere Yüklendi Olan Toplam Metil Oranj Miktarı ve Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar.....	42
Tablo IV.4. Hidrojellere Yüklendi Olan Toplam Rifampisin Miktarı ve Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar.....	42

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

I.1. GİRİŞ

İlaç tedavisinin yararlı olabilmesi için ilaç kullanımı tedavi amacına ve ilaç aktif maddesinin farmakolojik özelliklerine uygun olmalıdır. Hız veya zaman kontrollü oral preperatların geliştirilmesi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Dozajdan düzgün ilaç salınımı terapötik etkiyi arttırmak açısından büyük önem taşır. Hedef bölgeye belirli bir zaman zarfında gereksinim duyulan miktarda ilacın götürülebilmesi için taşıyıcı materyaller geliştirilmektedir (Hirayama ve Uekama, 1999).

Hidrojeller hidrofilik yapıları ve mekanik özelliklerinden ötürü biyomateryallerle uğraşanların dikkatini çekmiştir. Bugüne kadar pek çok hidrojel ilaç taşıyıcı olarak oldukça yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Son yıllarda hidrojeller içerisinde çevreden gelen uyarıya cevap olarak içlerindeki sıvıyı transfer edebilen hidrojeller oldukça ilgi çekmektedir (Hirayama ve Uekama, 1999). Hidrojelleri oluşturan polimer yapı içerdiği fonksiyonel gruplar vasıtasıyla modifiye edilebilirler. Siklodekstrin temelli hidrojellerin geliştirilmesi ile siklodekstrinlerin inklüzyon kompleksleri oluşturma özelliği ve hidrojellerin şişme özelliği bir araya getirilebilmiştir. Polimerik ilaç taşıma sistemlerine siklodekstrinlerin yapılarının ilave edilmesi ilaç-polimer etkileşimini değiştirebilir ve sonuçta ilaç salım mekanizması modifiye olabilir (Hirayama ve Uekama, 1999). Sudaki çözünürlüğü düşük ilaçların siklodekstrin ile kompleks yaparak taşınabilmesi ilacın etkinliğini arttıracığı için tedavinin kalitesini yükseltecektir. Siklodekstrinler böyle bir rol

üstlenebilirler çünkü ilaç formulasyonlarında hem kompleksleşme ve hem de fonksiyonel taşıyıcı materyali olarak kullanılabilirler. Sistemin etkin olması durumunda ilaç sanayisine önemli katkı sağlayabilir.

I.2. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı suda çözünen metil oranj ve suda az çözünen rifampisinin, siklodekstrin modifiye hidrojelinde siklodekstrin yapısındaki hidrofobik iç boşluğu kısmı ile inklüzyon kompleksi oluşturarak çözünürlüğünün artırılması ve taşıyıcı matris olarak görev alan hidrojel ile ilaç salınımının gerçekleştirilmesidir. Bu doğrultuda farklı oranlarda siklodekstrin içeren hidrojellerin sentezi yapılacaktır. Siklodekstrin molekülleri hidrojele kovalent bağ ile bağlanacaktır. Bu projede hidrojellerin karakterizasyonu takiben ilacın yüklenmesi ve salınım kinetiği incelenecektir.

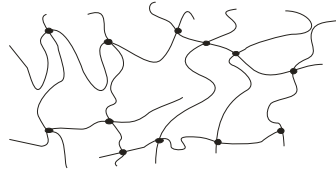
BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

II.1. HİDROJELLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

II.1.1. Hidrojel Tanımı

Hidrojeller için çapraz bağlı ve üç boyutlu hidrofilik polimer ağ yapılarıdır tanımı yapılabilir. Suda çözünmezler ama şişerler. Diğer bir deyimle; hidrojeller suda çözünmeyip, kendi ağırlıklarının %20-100 katı kadar suyu yapılarında tutabilirler. Bu oran % 100' ün üstüne çıkarsa bu tip hidrojellere süperabsorban hidrojeller denir.



Şekil II.1. Çapraz Bağlı Polimer Ağ Yapısı

Hidrojel tanımı altında bahsedilebilecek hem doğal hem de sentetik yapıda çok sayıda materyal vardır. Bunlara örnek verilecek olunursa; dekstran, nişasta ve kollajen gibi doğal polimerler çapraz bağlanarak hidrojel oluşturabilirler. Sentetik bazlı hidrojellere örnek ise; poli (akrilamid), poli (etilen oksit), poli (n-vinil 2-pirolidon), poli (vinilalkol) vs. verilebilir. İlk olarak, Wichterle ve Lim, sentetik biyoyumlu materyal olarak, poli (2-hidroksietil metakrilat) (PHEMA) bazlı hidrojel sentezleme fikrini ortaya atmışlardır (Wichterle ve Lim, 1960).

Son zamanlarda hidrojeller; kontrollü ilaç salınım sistemleri, yapay kan damarları, yumuşak doku substitüsyonu ve kontak lensler gibi biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

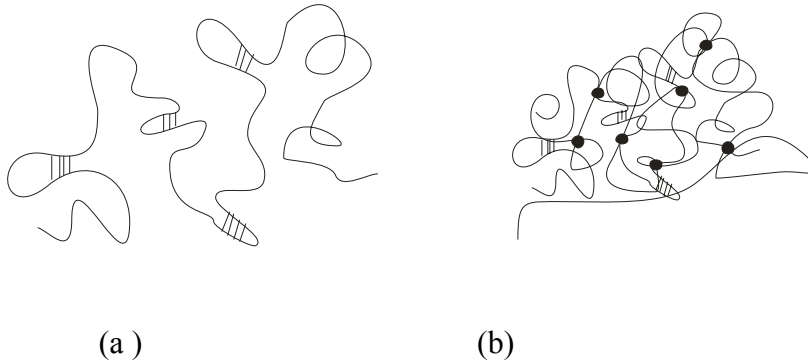
II.1.2. Çapraz Bağlanma Şekline Göre Hidrojeller

Ağ yapıların oluşmasını sağlayan güçlere göre hidrojeller iki ana sınıfa ayrılabilirler. Bunlar da:

1. Fiziksel hidrojeller (kovalent bağ içermezler)
2. Kovalent hidrojeller (Bordi ve diğ., 2002)

II.1.2.1. Fiziksel Hidrojeller

Fiziksel hidrojeller tersinirdir ve hem aynı zincir üzerindeki molekül içi bağlarla hem de farklı zincirler arasındaki moleküller arası bağların varlığı ile oluşurlar.



Şekil II.2. Molekül İçi Etkileşimler (a), Moleküller Arası Etkileşimler (b)

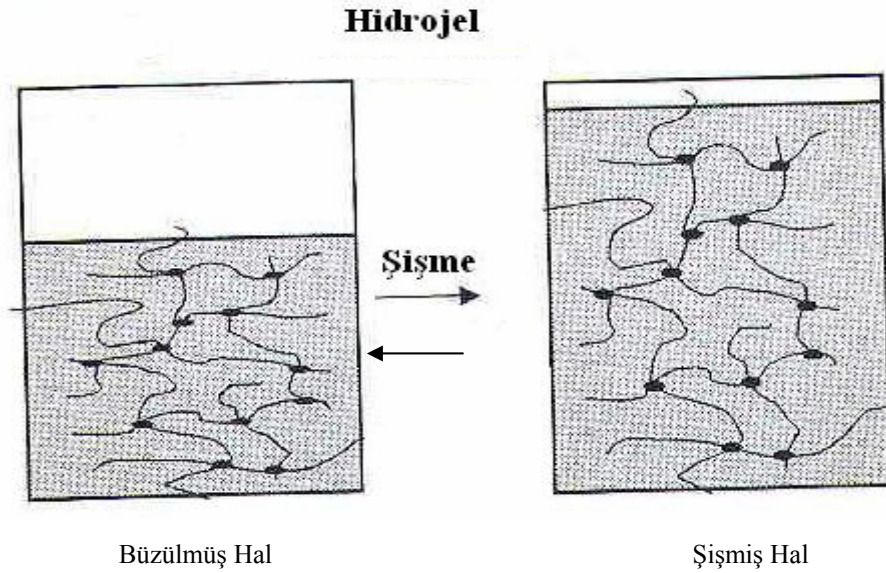
Fiziksel hidrojelleri bir arada tutan kuvvetler:

1. Hidrofobik etkileşimler / Van der Waals kuvvetleri. Örneğin; LCST polimerler, hidrofilik-hidrofobik blok kopolimerler.
2. Hidrojen bağları (H ile C, N, O ve F arasında gerçekleşir). Örneğin; jelâtin ve poli (vinil alkol) (PVA).
3. İyonik kuvvetler. Örneğin; sodyum aljinat, divalent katyonların çapraz bağlanması ile tuz köprüleri oluşur.
4. Kristal segmentler. Örneğin; isotaktik poli (vinil alkol) (PVA), isotaktik poli (metakrilik asit).

II.1.3. Hidrojellerin Şişme Davranışı

Hidrojellerin karakteristik özelliği, su varlığında şişerken suyun noksanlığında büzülmesidir. Polimer zincirinin hidrofilitik özelliği ve çapraz bağ yoğunluğu, hidrojinin şişmesinde kontrolü sağlayan en önemli iki faktördür. İstenilen özellikte hidrojel hazırlayabilmek için, ağ yapının iskeletine çevresel uyarılara duyarlı komonomer ya da asılı gruplar ilave edilebilir. Bu gibi hidrojeller şişme, büzülme, eğilme ve hatta parçalanma yeteneğine sahiptirler. Bu çevresel uyarılara duyarlı hidrojellere akıllı hidrojeller denir. Çevre şartlarında meydana gelen ufak değişimlerle dönüşümsel olarak şişebilir ve büzülebilirler. Hidrojellerin, hacimlerindeki ani değişikliğe neden olan çevresel faktörlere pH, sıcaklık, elektrik alan, iyonik kuvvet ve tuz etkisi örnek olarak verilebilir.

Şekil II.5.' de jellerin şişmiş ve büzülmüş halleri görülmektedir.



Şekil II.5. Hidrojellerin Büzülmüş ve Şişmiş Halleri

Polimer ağı ve çevresindeki sulu fazın arasındaki kimyasal potansiyel su farkı şişmeye neden olan faktördür. Çapraz bağlı hidrojeller esas olarak çapraz bağ yoğunluğuna bağlı olarak (çapraz bağlayıcıların arasındaki moleküler ağırlık ile belirlenir) sıvı çözeltiler içerisinde bir denge şişme seviyesine ulaşırlar (Hoffman, 2002). Bir başka deyişle, jel ağındaki polimer zincirlerinden kaynaklanan osmotik basınç şişmeye neden olur. Kuru bir hidrojel su absorblamaya başladığında matrikse giren ilk su molekülleri ilk olarak en çok polar olan hidrofilitik grupları daha sonra hidrofobik grupları hidratlayacaktır. Polar ve hidrofobik gruplar birbirini etkileyip ve

su molekülleri bağlandıktan sonra ağ yapısı sınırsız dilüsyon ile ağ yapısı zincirlerinin osmotik basınç gücünden dolayı fazla suyu da içine çekecektir. Bu ilave şişme kovalent ve fiziksel çapraz bağlara zıttır ve elastik bir ağ yapısının geri çekme gücüne neden olur. Böylece hidrojel bir denge şişme seviyesine ulaşacaktır (Hoffman, 2002). Jelin bir çözücü ortamından diğerine aktarıldığında, ısıtıldığında veya soğutulduğunda, hacmindeki bu ani değişikliğin sebebi polimer ağ yapısı üzerine uygulanan üç kuvvet ile açıklanabilir: Kauçuk elastisitesi, polimer-polimer etkileşimi ve hidrojen iyonu basıncı. Jel üzerine etkiyen osmotik basınç bu üç bileşenin toplamıdır. Kauçuk elastisitesi, ağ yapısı içindeki polimer zincirlerinin gerilmeye veya sıkışmaya karşı dirençlerinden ortaya çıkar. Şişmiş bir jelde, tüm polimer zincirleri gerilmiş durumdadır ve kauçuk elastisitesi jelin büzülmesi yönündedir.

Tersine büzülmüş jel ise kauçuk elastisitesi etkisiyle genişlemeye çalışır. Bu durumda polimer zinciri üzerine etkiyen yönlenmiş kuvvet, tüm jel üzerinde bir basınç oluşturur. Eğer basınç pozitif ise jel şişmeye, basınç negatif ise büzülmeye eğilimlidir. Kauçuk elastisitesinin büyüklüğü sıcaklığa bağlıdır. Jel üzerine etkiyen ikinci kuvvet, polimer-polimer etkileşimi, polimer zincirleri ile çözücünün etkileşimine bağlıdır. Eğer polimer kendisi için kötü bir çözücü içinde ise polimer zincirleri birbirlerini çekerler ve negatif bir basınç oluşturarak jelin büzülmesini sağlarlar. Jel üzerinde oluşan kuvvet sıcaklıktan bağımsızdır ve çözücü konsantrasyonu arttıkça artar. Osmotik basıncı etkileyen son bileşen hidrojen iyonu basıncıdır. Polimer ağ yapısı içine iyonik gruplar eklendiğinde ortamda H^+ iyonu konsantrasyonu artar ve bu iyonlar birbirlerini iterek, jelin şişmesine sebep olurlar. Polimer ağ yapıya bağlı olan zıt yüklü iyonlar yük merkezlerini nötr hale getirirler ve böylece jelin parçalanmasını önlerler. Hidrojen iyonu basıncı sıcaklığa ve iyon sayısına bağlıdır (Mark ve Erman, 1988).

II.1.4.Jellerin Faz Değişiminde Rol Alan Temel Etkileşimler

Makromoleküllerin yapısını ve spesifik fonksiyonlarını belirlemekte önemli rol oynayan dört tane moleküler etkileşim bulunmaktadır. Bunlar; Van der Waals, hidrojen bağ, hidrofobik ve elektrostatik etkileşimlerdir. Jel, bir makroskopik molekül olabilir. Bu nedenle, jelin büyüklüğü moleküler etkileşimdeki değişikliğe duyarlıdır. Bu yüzden de, jelin dış kaynaklı sıcaklık, pH, çözücü kompozisyonu gibi

fonksiyonlara bağı olan boyutunun ölçülmesiyle polimer zincirinin yerel çevresini incelemek mümkündür. Polimer zincirlerinin çapraz bağlanmasıyla elde edilen jeller, moleküler etkileşimlerin incelenmesi adına çok uygun sistem olmaktadır (Shibayama ve Tanaka, 1993).

Van der Waals Etkileşimleri: Kısmen hidrolize edilmiş poliakrilamid jeli su/aseton karışımında faz geçişi göstermektedir (Tanaka ve diğ., 1980). Polimer-polimer ilgisi Van der Waals etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Aseton, apolar zayıf çözücü, suya katılarak polimerler arasındaki çekici etkileşimin artmasını sağlayarak faz geçişinin gerçekleşmesine neden olur. Geçiş ayrıca sıcaklığın değiştirilmesiyle de gözlemlenebilir. Bunun için çözücü karışımının geçiş başlangıcı sıcaklığına yakın bir sıcaklıkta olması gerekir. Jel yüksek sıcaklıkta şişerken düşük sıcaklıkta büzülür.

Hidrofobik Etkileşimler: Saf suda hacim faz geçişi gösteren jelle çalışabilmek için, daha hidrofobik yan gruplara sahip N-izopropilakrilamid kullanılmıştır. Artan sıcaklıkta yaklaşık olarak 33,2 °C’ de jelin çökerek geçiş yaptığını gözlemlenmiştir (Hirokawa ve Tanaka, 1984).

Jellerin düşük sıcaklıkta şişme yüksek sıcaklıkta büzülme eğilimi göstermesi ilginçtir. Bu sıcaklığa bağı değişikliklerin nedeni polimer ağı ve su arasındaki hidrofobik etkileşimlerdir. Yüksek sıcaklıkta polimer ağı büzülür ve daha düzenli hale girer.

Hidrojen Bağı: Hidrojen bağı etkileşimiyle hacim faz geçişini, birbirinden bağımsız iki ağı birbirine karışmasıyla oluşan iç içe girmiş polimerik ağlar (IPN) üzerinden açıklayabiliriz. Örneğin, bir bileşeni poli (akrilik asit) bir diğeri bileşeni poli (akrilamid) olan ağlar (Ilmain ve diğ., 1991).

Okano ve meslektaşları, düşük sıcaklıkta su içinde büzülen ve sıcaklık arttıkça hacmi artan jeli bulmuş ve dizayn edip geliştirmişlerdir. 30 °C’ de keskin ama devam eden hacim değişikliği görülmektedir. Bu araştırmacılar ana etkileşimin hidrojen bağı olduğunu söylemişler iki polimer arasındaki mevcut doğal kooperatif etkileşimlerin olduğunu vurgulamışlardır (Okano ve diğ., 1992).

Elektrostatik Etkileşim: Elektrostatik etkileşim uzun mesafeli etkileşimlerdir. Elektrostatik etkileşim, ortamın dielektrik sabiti ile orantılıdır.

Sentetik polimerlerde, kopolimerizasyon ya da kısmi iyonizasyon yoluyla polimer zincirine giren pozitif ya da negatif yükler güçlü bir itici etkileşime sebebiyet verir. Polimer zincirinde karışık konumda bulunan yüklerin serbest hareket etmesine imkân olmadığından elektronötrallliği korumak için karşıt yükler polimer

zincirine yakın yerleştirilmelidir. Bunun sonucunda osmatik basıncın artması sebebiyle jelin içi ve dışında Donan potansiyeli oluşur (Shibayama ve Tanaka, 1993).

II.1.5. Hidrojellerin Hazırlanmasında Kullanılan Metotlar

Çözelti Polimerizasyonu: Hidrojeller genel olarak çözelti polimerizasyon yöntemi ile hazırlanır. Monomer, başlatıcı ve uygun çözücü (genelde su) karışımı kalıp içinde levhalar ya da silindirler halinde polimerize edilir (Wichterle, 1971). Polimerizasyon sıcaklığını dağıtabilmek için, çözelti polimerizasyonunda, hazırlanan polimerlerin kalınlığı ince (milimetre) tutulur. Çözelti polimerizasyonunda, kalın polimer hazırlandığında, polimerizasyon ekzotermik olduğu için açığa çıkan sıcaklık homojen dağılmadığından yer yer opaklık gözlenir.

Polimerizasyon prosesinde monomer karışımının azot gazı kullanılarak degaz edilmesinin nedeni oksijen varlığında serbest radikal polimerizasyonunun yavaşlamasıdır. Literatüre geçen birçok çalışmada ilk olarak ilaç monomer karışımına katıldıktan sonra polimerizasyon gerçekleştirilip ilacın hidrojel matrisinde hapsedildiği rapor edilmiştir. Ancak, bu şekilde ilaç dağıtım sisteminin hazırlanması çok da iyi bir yol değildir çünkü ilaç ile monomer arasında oluşabilecek yan reaksiyonlar ve ortamdaki uzaklaştırılamayan toksik monomer kalıntıları ve de başlatıcılar sistemi riske sokar. Tavsiye edilen yöntem, ilacın katılmadan önce hidrojinin polimerize edilmesidir. Böylelikle, hidrojel uygun çözücüde ekstrakte edilerek reaksiyona girmeyen kalıntı monomerleri, başlatıcı ya da olası safsızlıklar ortamdaki ayrılır. Ardından, iyi şişme sağlayan çözücüde hazırlanmış konsantre ilaç çözeltisine konulan temiz hidrojele ilaç yüklenmesi yapılır.

İlaç dağıtım uygulamalarında, çözelti polimerizasyon prosesi ile hazırlanan hidrojel levhaları ve silindirleri implant ve günümüzde yaygın olan başka yöntemler için kullanışlıdır. Hidrojellerin oral dozaj formunda kullanılabilmeleri için, hidrojel levhaları ya da silindirlerinin, istenilen partikül büyüklüğüne sahip eleklerden geçirilerek küçük küçük parçalanmaları ya da granül halinde hazırlanmaları gerekir. Hazırlanan hidrojel granülleri şekil açısından düzensiz oldukları için estetik bakımdan güzel olmayabilirler.

Süspansiyon Polimerizasyonu: Süspansiyon polimerizasyon prosesinde çapları yaklaşık olarak 100 µm' den 5 mm' ye kadar değişen küresel hidrojel parçacıkları sentezlenebildiği için bu yöntem daha çok tavsiye edilir (Kayaman ve diğ., 1998;

Wichterle, 1971). Süspansiyon polimerizasyonu reaksiyon kinetiği bakımından çözelti polimerizasyonuna benzer, fakat monomer fazı mekanik karıştırıcı vasıtasıyla içinde kolloid koruyucu ve süspansiyon sabitleyici bulunan çöktürücü ortamına damla damla katılıp dağıtılır. Emülsiyon yöntemine göre daha büyük olan monomer damlacıkları, sıcaklık artışıyla parçalanarak serbest radikal başlatıcıları vasıtasıyla polimerize edilir. Polimerizasyon süresinde dağılan sıcaklık süspansiyon polimerizasyonu için yeterlidir çünkü süspansiyon ortamı, genelde sudur, çöktürücü olarak rol alır. Bu yöntemle elde edilen hidrojel partikülleri sulu süspansiyon fazından rahatlıkla ayrılabilir ve iyi çözücülerde ekstrakte edilerek ilaç yüklenmesine hazır hale getirilebilir.

II.1.5.1. Serbest Radikal (Katılma) Polimerizasyonu

Katılma polimerizasyonun en önemli tiplerinden biri eşleşmemiş elektron içeren elektriksel olarak nötral serbest radikallerle başlatılan polimerizasyondur. Bu tip polimerizasyonda doymamış monomerler tipik zincir reaksiyonu verirler. Süreç plastik endüstrisinde vinil polimerizasyonu olarak bilinir. Reaksiyon geciktirici (retardation) ve inhibitörlerden kolayca etkilenir. Tipik bir zincir polimerizasyonunda başlatıcı etkisi binlerce monomer molekülünün polimerizasyonuna neden olabilir. Polimerizasyonda, zincirin büyümesi aktif merkez içeren zincire pek çok monomerin katılmasıyla büyür. Aktif merkez katyonik, anyonik ve serbest radikal olabilir. Serbest radikallerin aktif merkez olarak kullanıldığı polimerizasyon sistemleri serbest radikal polimerizasyon olarak isimlendirilir. 1937 de Flory radikalik polimerizasyonun kesin şekilde başlama, çoğalma (büyüme) ve sonlanma adımları üzerinden ilerlediğini gösterdi.

Karbon-karbon çifte bağının göreceli olarak düşük kararlılığa sahip olması nedeniyle, özellikle serbest radikallerle kolayca tepkime verebilir. $H_2C=CHX$ ve $H_2C=CHY$ şeklindeki vinil monomerleri olarak adlandırılan bileşiklerdeki çifte bağ ile radikalın tepkimesi söz konusu olur.

Serbest radikalik polimerizasyonun başlaması için gerekli olan serbest radikaller termal (ısısal) olarak ortaya çıkabildikleri gibi radyasyon etkisi (fotoliz) veya kimyasal olarak birçok yoldan üretilebilirler (<http://stu.inonu.edu.tr/~mkumas/odev1.html>).

1-Termal Yolla Serbest Radikal Oluşumu: Monomer (M) moleküllerin bazıları ortamın sıcaklığına bağlı olarak belli bir kinetik enerji ile hareket ederlerken yeterince enerjitik olanlar uygun çarpışmalarla aktifleşmiş (M^*) hale gelebilirler.



2-Fotokimyasal Yolla Serbest Radikal Oluşumu: Hidrojellerin bazı tipleri görünür veya UV ışığı kullanarak fotobaşlatıcıların varlığında fotopolimerize edilebilirler. Fotopolimerizasyon çevre veya fizyolojik koşullar altında hızlı ve kontrol edilebilir bir biçimde serbest radikal polimerizasyon ile sıvı bir monomeri veya makromeri bir hidrojele dönüştürür. Görünür veya UV ışık, çapraz bağlı hidrojelleri oluşturmak için polimerizasyonu başlatabilen serbest radikalleri yaratan fotobaşlatıcı denilen ışığa duyarlı birleşiklerle etkileşebilirler (Nguyen ve West, 2002).

Biyolojik sistemler daha geniş kabul edilebilir bir sıcaklık ve pH, ek olarak çoğu monomerler ve organik çözeltiler gibi toksik materyallerin eksikliğini istediğinden beri *in vivo* uygulamalar için polimerizasyon koşulları bunlara rağmen zordur. Bazı fotopolimerizasyon sistemleri bu sınırlar üstesinden gelebilirler. Çünkü polimerizasyon koşullar hücreler ve dokuların varlığında başarabilmek için yeterince ılımlıdır (düşük ışık duyarlılığı, kısa aydınlanma süresi, fizyolojik sıcaklık ve düşük organik çözelti seviyeleri) (Nguyen ve West, 2002).

3-Kimyasal Yolla Serbest Radikal Oluşumu: Serbest radikal veren reaktif başlatıcı maddeler ile başlatılan polimerizasyonlar termal polimerizasyondan daima çok daha hızlıdır. Bu da bu tip olaylardaki sürecin gerçekten serbest radikaller ile başladığının en güçlü kanıtıdır. Serbest radikaller, çifte bağdaki elektronlarından biri ile monomere bağlanırken, diğer elektronun çiftleşmemiş olarak ayrıldığı kabul edilmiştir (<http://stu.inonu.edu.tr/~mkumas/odev1.html>).

Başlama Aşaması:

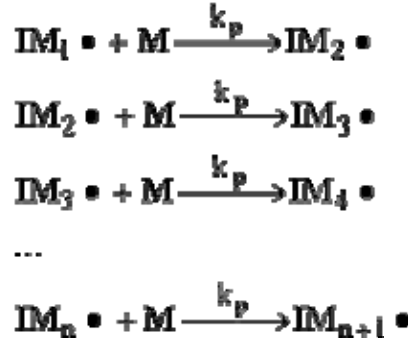
Başlatıcının homolitik parçalanmasıyla, bir çift serbest radikal meydana gelir. Daha sonra radikal monomerle reaksiyona girerek monomerik radikal oluşur.



R radikaline genellikle başlatıcı radikal veya primer radikal denir. Radikalın tekrar üretimi zincir reaksiyonlarının karakteristiğidir.

Çoğalma (Büyüme) Aşaması:

Çoğalma aşaması; başlama aşamasında meydana gelen primer monomer radikale diğer monomerlerin katılması aşamasıdır. Çoğalma aşamasında yüzlerce bazen binlerce monomer birimi zincire katılabilir.



yazılabilir.

Sonlanma Aşaması:

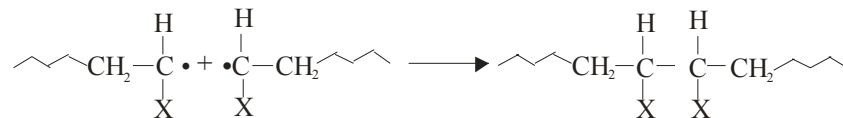
Radikallerin ortadan kalkma aşaması ise; sonlanma aşaması olarak adlandırılır. Çoğalma aşaması, sistemindeki tüm monomer tükenene kadar devam edecektir. Fakat özellikle reaktif tanecikler olan serbest radikaller aktif olmayan kovalent bağlar yapmaya eğilimlidirler. Bu sebepten radikal konsantrasyonu çok yüksek olduğu zaman kısa zincirler elde edilir.

Zincirlerin sonlanması çeşitli nedenlerle gerçekleşir:

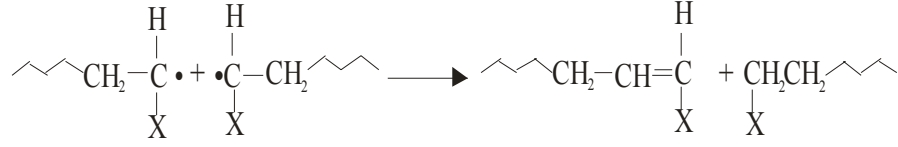
1. İki aktif zincir ucunun etkileşmesi
2. Bir aktif zincir ucuyla bir başlatıcı radikalın reaksiyonu
3. Aktif merkezin bir başka moleküle (çözücü, başlatıcı, monomer) transferi ile sonlanma
4. Safsızlıklarla (oksijen gibi) veya inhibitör ile etkileşme

Sonlanma reaksiyonu için üç olası yol söz konusu olabilir.

a.) Birleşme ile sonlanma: İki zincir sonu bir uzun zincir oluşturmak için birleşirler.



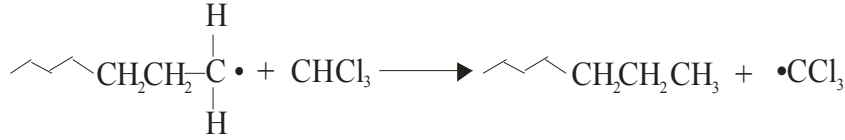
b.) Orantısız Sonlanma: Bir zincir ucundan hidrojen abstraksiyonu ile bir doymamış grup içeren iki ölü polimer zincirinin oluşması.



Monomerin cinsine göre ve polimerleşme koşullarına göre bir sistemde sonlanma proseslerinin biri veya her ikisi de geçerli olabilir (Akar, 1982; Ledwith ve Sherrington, 1974).

Sonlanmanın cinsi genel olarak oluşan polimerin molekül ağırlığını etkiler. Orantısız sonlanma ile oluşan radikal polimerleşmesinden, birleşme ile sonlanana göre molekül ağırlığı daha da düşük polimer elde edilir.

c.) Transfer Reaksiyonları: Zincir transferi başlatıcıya, çözücüye, polimere ve monomere olabilir. Transfer reaksiyonu ile zincirin büyümesi dururken yeni bir radikal üretilmiş olur. Eğer bu radikal yeterince aktif ise, yeni bir polimer zincirinin oluşumu başlatılabilir. Örneğin çözücüye transfer,



II.1.6. Hidrojellerin Kullanım Alanları

Hidrojellerin bazı kullanım alanları aşağıda verilmiştir.

- Süperabsorban malzemeler
- Kontrollü ilaç salınım sistemleri
- Kontakt lensler
- Doku bariyeri (operasyon sonrası dokuların birbirine yapışmasını engelleyebilmek amacı ile kullanılır)
- Yapay kan damarları
- Yumuşak doku süstitüsüyonu

Hidrojellerin bu alanlarda kullanılmasının başlıca nedenlerinden biri, implant olarak *in vivo* ya yerleştirildiklerinde çok uyumlu olmaları ve kan ya da doku ile temasda pek çok etkileşime karşı uyum sağlayacak şekilde dikilebilmeleridir. Hidrojellerin; başarılı birer biyomateryal olmaları, canlı dokuya benziyor olmalarına ve içerdikleri yüksek su oranının, kendilerini çevreleyen dokuya zarar verme yüzdesini azaltmasına bağlıdır. Hidrojellerin diğer avantajları ise, toksik ve allerjik olmayışları ve de kimyasal kararlılıklarıdır.

Jel ağının; yüksek su içerikli, küçük molekülleri geçirgen ve çapraz bağlı yapısı reaksiyona girmeden kalan monomerlerin ve başlatıcıların kullanım öncesi ekstrakte edilmesiyle dışarıya çıkarılmasını sağlar. Yüksek çözücü geçirgenliği sayesinde hidrojel, kontrollü ilaç salınımı alanında ideal materyallerdir. İlaç dağıtım uygulamalarında ilaç taşıyıcısı olarak hidrojel, çapraz bağ yoğunlukları, içlerine hapsettikleri ilacı sulu ortama salmaları ve ilacı salarken kontrolü de su ile şişerek sağlamaları nedeniyle tercih edilmektedirler. Tablo II.1.' de biyomedikal hidrojelere örnekler verilmiştir.

Tablo II.1. Tıpta Kullanılan Önemli Hidrojel Polimerleri

Hidrojel Polimer	Tıbbi Uygulamaları
Polivinilalkol (PVA) Poliakrilamid (PAAm) Poli (N-vinilpirolidon) [PNVP] Poli (hidroksietilmetakrilat) [PHEMA] Polietilenoksit (PEO) Polietilenglikol (PEG) Poli (etilenglikol) monometil eter Selüloz	Kan Uyumlu Hidrojeller
	Kontrollü İlaç Salınımı
Poli (glidikolik asit)[PGA], Poli (laktik asit)[PLA], PLA-PGA, PLA-PEG, Kitosan, Dekstran, Dekstran-PEG, Polisiyanakrilat, fumarikasit-PEG	Biodegrade olabilen hidrojel Biodegrade olmayan hidrojel
PHEMA, PVA, PNVP, poli (etilen-ko-vinilasetat) [PEVA]	Nötral
Poli (akrilamid)[PAAm],poli (akrilikasit)[PAA], PMMA,poli(dietilaminoetilmetakrilat)[PDEAEMA], Poli (dimetilaminetilmetakrilat)[PDMAEMA]	pH-Duyarlı
Poli (N-izopropilakrilamid)[PNIPAAm]	Sıcaklığa Duyarlı
PNIPAAm/PAA, PNIPAAm/PMMA	pH/Sıcaklığa Duyarlı

II.1.7. İlaç Dağıtımında Sentetik Hidrojeller

Son zamanlardaki tedavi edici ajanların kontrollü salınımı için polimerik dağıtım sistemlerinde yapılan gelişmeler göstermiştir ki bu sistemler sadece ilacın kararlılığını geliştirmekle kalmayıp hem *in vitro* hem de *in vivo*da işaretli ilaçların vücuttaki zarar verici şartlardan korunmasını da sağlıyor. Ayrıca uygulama alanındaki kalma süresini uzatmakla birlikte kısa yarı-ömürlü ilaçların aktivite süresini arttırıyor.

Son zamanların en çok ilgi çeken araştırma konusu olan ilaç dağıtım uygulamalarında kullanılan polimer sisteminin esas materyali hidrojellerdir. Hidrojeller hidrofilik karakterlerinden ve biyo-uyumlulukları nedeniyle biyomalzeme olarak önem kazanmıştır (Liu ve Fan, 2005). Her ne kadar hidrojeller doğal ya da sentetik kökenli olsalar da, çeşitli biyomedikal uygulamalarda ilgi odağı olanlar kovalent bağla çapraz bağlanmış sentetik hidrojellerdir (Kayaman ve diğ., 1998; Lim ve diğ., 1997; Hoffman ve diğ., 1986; Lowe ve diğ., 1999; Karadağ ve diğ., 1997; Kaetsu, 1996; Sarany, 1997; Kaetsu, 1995; Kaetsu, 1993).

Kullanışlı hidrojel ilaç taşıma sistemi geliştirebilmek için, polimere yüksek miktarda ilaç yüklemeyi başarırken aynı zamanda fizyolojik isteklere uygun salınım hızı ve ilaç salınım devamını da sağlamak gerekir. Hidrojellerin, güvenli bir şekilde taşıma sistemi olarak kullanılabilmesi için, polimerizasyon sonunda kalıntı monomerlerin ve yan ürünlerin çıkarılması şarttır. Bu nedenledir ki uygulamalarda ilk olarak hidrojel ilaç kullanılmaksızın polimerize edilir ardından ekstrakte edilen hidrojele ilaç yüklemesi yapılır. İlaç salınımının diffüzyonel hızı ise sudaki yüksek şişme derecesiyle kontrol edilir (Lowe ve diğ., 1999; Kayaman ve diğ., 1998).

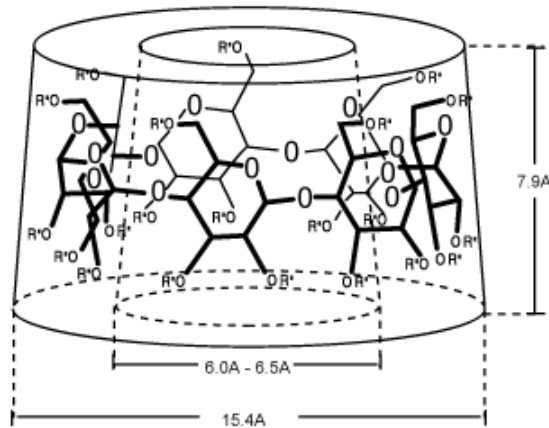
İlaç yüklemesi için, çözücü kompozisyonunda ilaç çözünürlüğü görülüyorsa yükleme çözücüsü olarak maksimum şişmenin gözlemlendiği kompozisyon seçilmelidir. Seçilmiş çözücüde hazırlanmış konsantre ilaç çözeltisi, hidrojel denge şişme konumuna geldiğinde maksimum ilacı emmesine müsaade eder. Sonrasında yapılan ayırma, durulama ya da kurutma ile ele geçen camsı, dehidrate hidrojel matriksleri çözülmüş ya da dağılmış ilaç ihtiva eder. Son zamanlarda bazı araştırmacılar siklodekstrin temelli hidrojellerle çalışmaktadır. Bu tip malzemelerin en dikkat çeken özelliği siklodekstrinlerin inklüzyon kompleksi oluşturma ve hidrojellerin şişme özelliğini kombine edebilmeleridir. Polimerik ilaç taşıma

sistemlerine siklodekstrinlerin sokulması ilaç-polimer etkileşimini değiştirebilir ve sonuçta ilaç salınım mekanizması modifiye olabilir (Liu ve Fan, 2005).

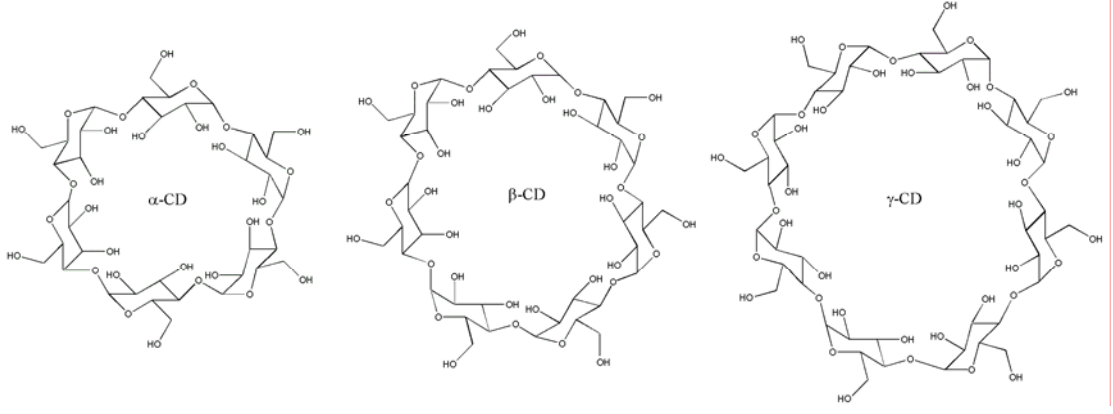
II.2. SIKLODEKSTRİN

Siklodekstrinler 1891’ de Villiers tarafından ilk tanımlandığı zaman “Cellulosin” olarak adlandırılmışlardı. Daha sonra Schardinger üç farklı yapıda olan alfa, beta ve gama siklodekstrinleri tanımladı. Siklodekstrinler α -1,4 glikozid bağları ile bağlı minimum 6 glukoz ünitesinden oluşan halkalı moleküldür. Siklodekstrinler nişastanın, mikroorganizma kaynaklı ekstraselüler siklodekstrin glikoziltransferaz (CGTase) enzimi ile enzimatik parçalanması sonucunda elde edilen siklik oligosakkaritlerdir. D-glukoz ünitelerinin sayılarına göre 6, 7 ve 8 glukoz ünitesinden oluşan bileşikler sırasıyla α , β ve δ siklodekstrin olarak adlandırılırlar (www.cyclodex.com/about.asp?page_id=2&n=2, Kontrollü Salım Sistemleri, 2001).

α , β ve γ siklodekstrinler siklik doğal bileşiklerdir ve nişastaya eş değerde besinlerdir. Yine de normal nişastaya nazaran oldukça farklı karakterlere sahiptirler. Örneğin nişastaya göre çok yüksek bir çözünürlük, düşük viskozite gösterirler (www.bio.auc.dk/en/chemistry/supramolecular_chemistry/cyclodextrins.htm).



Şekil II.6. Siklodekstrin Molekülünün Görünümü ve Boyut Ölçüleri



Şekil II.7. α -, β -, γ -Siklodekstrinlerin Moleküler Görünümleri

Siklodekstrinlerin molekül yapısını incelediğimizde içi boş kesik koni şeklinde moleküller olduğunu görürüz. Siklodekstrinler nispeten fazla sayıda hidrojen alıcısı ve vericisi olan moleküllerdir. Çemberin içi büyük bir çoğunluğu glikozidik oksijen ve yeri değiştirilemeyen hidrojen atomları tarafından sağlanan elektronca zengin ortamın bir sonucu olarak hidrofobiktir ve tüm hidroksil gruplar halkanın dış tarafına yerleştiğinden de dış yüzeyi hidrofilik özelliktedir. Siklodekstrinler bu özel yapıları sayesinde sıvı veya katı halde daha küçük hidrofobik molekülleri (örneğin, ilaçlar, aromalar ve agrokimyasallar) veya amfifilik moleküllerin apolar kısımlarını hidrofobik iç boşluklarında hapsederek onlar ile inklüzyon bileşiği adı verilen bir kimyasal kompleks yapabilirler. Bu da misafir moleküllerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin değişimine, istenmeyen yan etkilerin giderilmesine neden olur ve sonuçta gözle görülebilir önemli miktarda bir farmasotik potansiyele sahip olurlar. Siklodekstrin boşluğun apolar ortam içerisindeyken kimyasal maddeler ile oluşabilen kararlı kompleksleri atomik (Van der Waals), termodinamik (hidrojen bağı) ve çözücü güçlerin karşılıklı etkileşimi ile açıklanabilir. Inklüzyon komplekslerin oluşma oranı siklodekstrin boşluğuna misafir molekülün girebilmesine ve net termodinamik gücünün büyüklüğüne bağlıdır. Genellikle lipofilik membranlara geçiş izni vermezler. Bunun da ötesinde siklodekstrin veya siklodekstrin türevleri belirli kimyasal reaksiyonlarını katalizlediği ve enzim modelleri olarak çalıştırıldığı gösterilmiştir. Şimdilerde pek çok siklodekstrin türevleri ve siklodekstrin temelli polimerler doğal siklodekstrinlere göre daha fazla inklüzyon kompleksi oluşturma yeteneği kazanmaları için sentezlenmektedirler

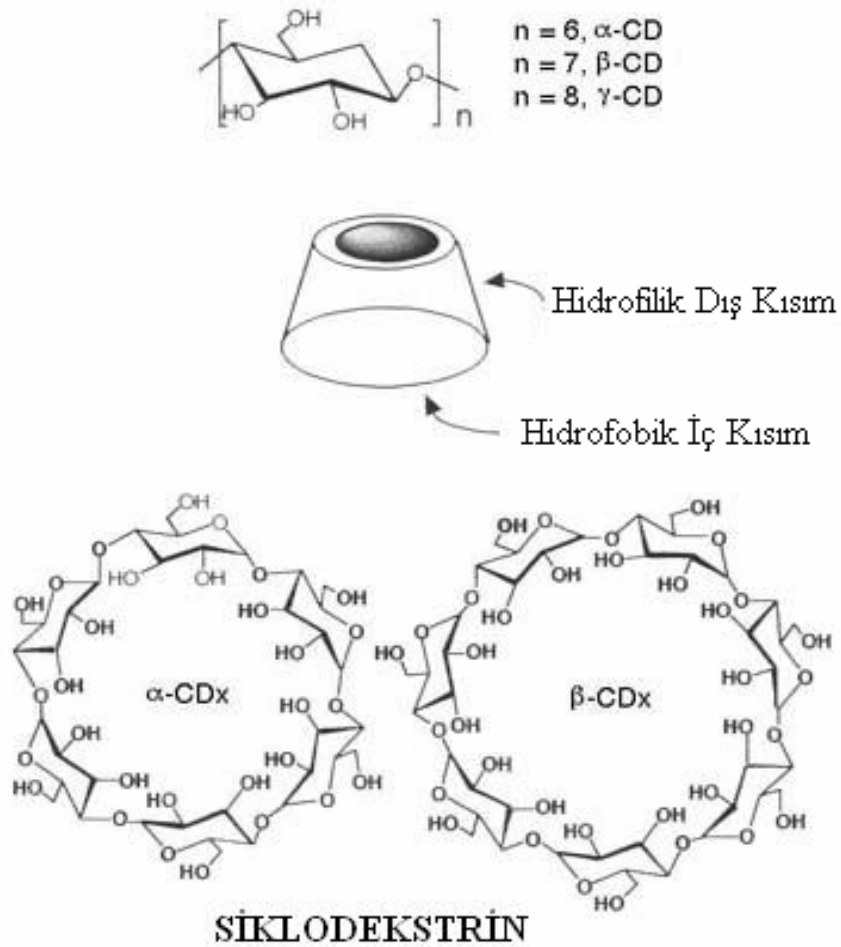
(www.bio.auc.dk/en/chemistry/supramolecular_chemistry/cyclodextrins.htm;

www.cyclodex.com/about.asp?page_id=2&n=2;

www.cerestar.com/canary.0.html?&L=5, Hirayama ve Uekama,1999).

Tablo II.2. Siklodekstrinlerin Fiziksel Özellikleri

	Siklodekstrinlerin Fiziksel Özellikleri		
	Alfa	Beta	Gama
Moleküler ağırlık	972	1135	1297
Glukoz monomeri	6	7	8
İç boşluk çapı (Amstrom)	5	6	8
Su çözünürlüğü (g/100ml:25 °C)	14,2	1,85	23,2
Yüzey gerilimi (mN/m)	71	71	71
Erime sıcaklıkları (°C)	255-260	255-265	240-245
Kristal suyu	10,2	13-15	8-18
Boşluktaki su molekülleri	6	11	17



Şekil II.8. Siklodekstrinin Genel Yapısı

En önemli doğal siklodekstrin β -siklodekstrindir. 21 hidroksil grubu vardır. Bu hidroksil gruplarından 7 tanesi primer, 14 tanesi sekonder hidroksildir. Tüm bu hidroksil gruplar yapısal modifikasyonların başlangıç noktaları olması açısından ve makrosiklik halkaya pek çok fonksiyonel grubun sokulması için uygundur. Bu yüzden doğal ve kimyasal olarak modifiye edilmiş siklodekstrinler çözünürlük, dissolusyon hızı, kararlılık ve biyoyararlılık gibi ilaç özelliklerini arttırmak için yaygın olarak kullanılırlar (Hirayama ve Uekama, 1999).

II.2.1. SIKLODEKSTRİNİN KULLANIM ALANLARI

Siklodekstrinlerin kullanım alanlarından biri kontrollü ilaç taşınımıdır. Yeni sentezlenmiş siklodekstrinler veya siklodekstrin türevleri ilaç sanayinin oldukça ilgisini çekmektedir. Bir dizi zayıf çözünür ilaçların çözünürlüğü örneğin β -siklodekstrin ile kompleks oluşturduğu zaman birkaç kat artırılabilir. β -siklodekstrindeki hidroksil gruplarının herhangi birisinin kimyasal veya enzimatik modifikasyonu ile çözünürlükte anlamlı bir artış elde edilebilir ve böylece aynı zamanda ilaç- β -siklodekstrin kompleksinin çözünürlüğünü artırabilir. Kompleksin siklodekstrin molekülüne sakkarit veya peptid gibi bir “etkin grup” eklemekle daha spesifik ilaç taşıma sistemleri veya ilaç hedef sistemleri yapmak mümkündür (www.bio.auc.dk/en/chemistry/supramolecular_chemistry/cyclodextrins.htm).

Aşağıdaki amaçlar ışığında siklodekstrinler ilaç taşınımında kullanılır:

- İlaçların zayıf sıvı çözünürlüğünü arttırmak,
- Onları kendi mikro-çevrelerinden korumak,
- Kararlı homojen dağılımlarını yaratmak ve devam ettirmek,
- Daha uygun fiziksel formlar sağlamak (süspansiyondan çözeltiye, yağdan katıya),
- Diğer fiziksel özelliklerini değiştirmek (koku, tat)

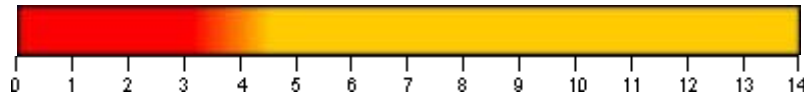
(www.cyclodex.com/about.asp?page_id=2&n=2).

II.3. METİL ORANJ

Model ilaç olarak kullandığımız metil oranj genellikle kimyasal testlerde zayıf baz ile kuvvetli asitlerin titrasyonlarında kullanılan asit-baz indikatörlerinden

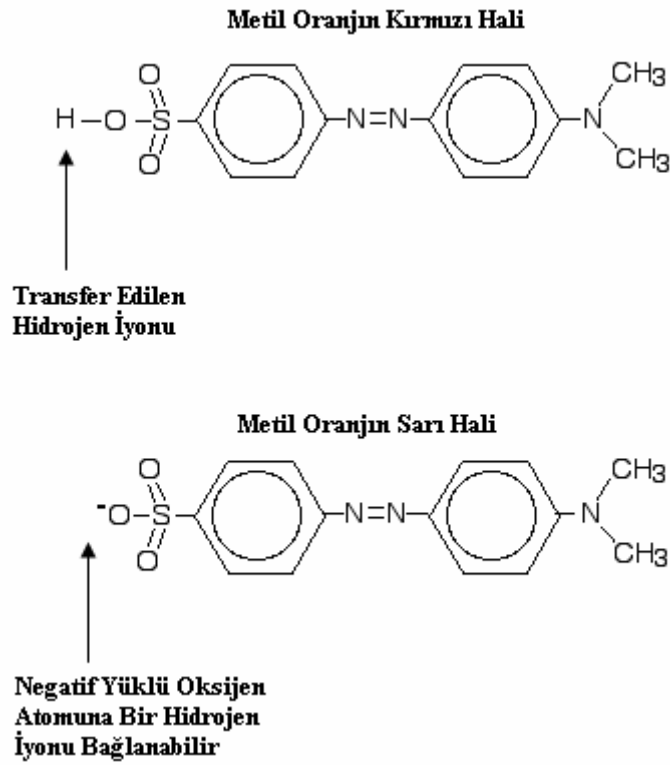
biridir (<http://www.chemguide.co.uk/physical/acidbaseeqia/indicators.html>).

Kırmızıdan (pH 3,1' de) turuncu-sarı (pH 4,4' de) renge değişir.

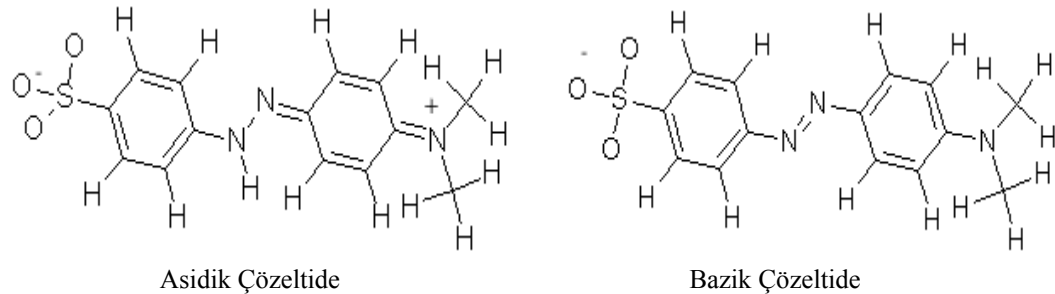


Şekil II.9. Metil Oranjın pH 0-14 Aralıklarındaki Renk Geçişini

Yapısı hidrojen iyonu kaybederken ve kazanırken olanları kolayca anlayabilmek için yeterince basittir.



Şekil II.10. Metil Oranjın Moleküler Asit-Baz Etkileşimi



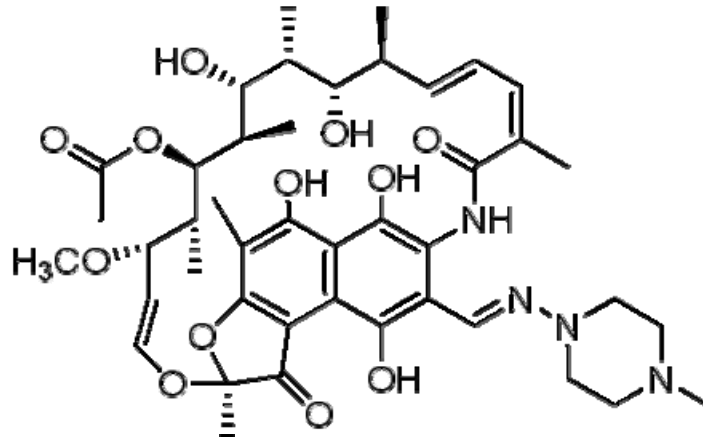
Şekil II.11. Metil Oranjın Asidik ve Bazik Çözeltideki Yapıları

Asit suda çözülürken bir denge meydana gelecektir. Bu dengenin basitleştirilmiş hali:



II.4. RİFAMPİSİN

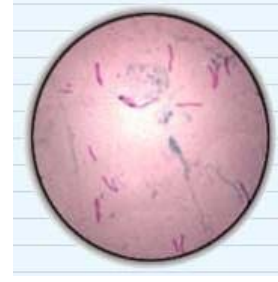
Çalışmamızda β -siklodekstrin içerisine inklüze ettiğimiz “Rifampisin” veya “Rifampin” bakterisidal etkisi olan rifamisin grubundan bir antibiyotik ilaçtır. Genellikle mikobakteri enfeksiyonlarının (tüberküloz, lepra vb.) tedavisinde kullanılmaktadır. Rifampisin bakteri hücrelerindeki RNA polimerazı inhibe ederek (engelleyerek) mRNA’ nın transkripsiyonunu önler (<http://tr.wikipedia.org/wiki/-Rifampisin>). Rifampisin genellikle iyi tolere edilir fakat bazen ciddi toksitelere neden olabilir. En genel yan etkilerine deri ve gastrointestinal sistemleri de dâhildir (<http://dermnetz.org/treatments/rifampicin.html>).



Şekil II.9. Rifampisin Moleküler Yapısı

II.5. TÜBERKÜLOZ

Tüberküloz, asıl olarak akciğerlerde yerleşen, fakat kan ve lenf yoluyla tüm vücuda dağılabilen mikrobik, bulaşıcı, süregelen bir hastalıktır. *Mycobacterium tuberculosis* basili 1882 senesinde Robert Koch tarafından keşfedildiği için Koch basili adı verilmiştir. 1,5-3,5 μm uzunluğunda ve 0,3 μm kalınlığında bir bakteridir. Gram boyası ile boyanabilir. Karanlıkta ve düşük ısıda uzun süre yaşayabilir. Güneş ışığına dayanamaz. Kaynar suda iki dakika içinde ölür. Basil, üreyebilmek için oksijene muhtaçtır. İnsan tipi (*hominis*), sığır tipi (*bovin*) ve kuş tipi (*avium*) olmak üzere başlıca üç tipi vardır. İnsanlarda hastalık yapanları *hominis* ve *bovin* tipleridir. Zayıflama, iştahsızlık, halsizlik, özellikle geceleri olan terleme, ateş yüksekliği şikâyetleri aktif tüberküloz hastalığında görülen şikâyetlerdir (<http://tr.wikipedia.org/wiki/T%C3%BCberk%C3%BCloz>).



Şekil II.9. *Mycobacterium tuberculosis* Basilinin Şekli ve Gram Boyanması

II.6. KAYNAK BİLGİLERİNİN İRDELENMESİ

II.6.1. Tarihsel Gelişim

Hidrojeller üzerine en önemli çalışmalar 1978-1980' li yıllarda Tanaka ve çalışma grubunun yaptığı buluşlar ile başlamıştır. Tanaka, çapraz bağlı polimerlerin uygun çözücülerini emerek şişebildiklerini kanıtladı. Poliakrilamid jelinin soğuttuklarında opak hale ulaşır, tekrar ısıttıklarında berraklığını koruduğunu gösterdi. Bu çalışma ile polimerik ağ yapılarında ani faz geçişinin olduğunu kanıtladılar (Tanaka, 1981; Tanaka ve diğ., 1982). Hoffman ve grubu, en düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) gösteren hidrojeller sentezlemiş ve bu jellerin sulu çözelti içinde (LCST) sıcaklığında şişme-büzüşme davranışlarını incelemişlerdir. Bu hidrojellerin, biyolojik ya da genel endüstriyel maksatlı maddeleri absorbe etmek veya salmak amaçlı kullanılabileceğine değinmiş; polimer zincirine spesifik bağlayıcı ligandlar ilave ederek (örneğin, enzim, antikor, antijen vb.) çeşitli denemeler yapmışlardır. Yapısına, hareketsiz ligand ilave edilmiş LCST polimerlerin ve onların hidrojellerinin ilacı, reaktantı ya da toksini taşıma, ayırma ya da teşhis etme işlemlerinde kullanabileceklerini rapor etmişlerdir (Hoffman ve diğ., 1986).

Gehrke ve grubu sıcaklığa duyarlı poli (vinilmetileter) jellerini gama-ışınları ile sentezlediler. Sentez koşullarına bağlı olarak jelin çapraz bağ yoğunluğu değiştirildi ve böylece hacim değişim kinetiği incelendi (Kabra ve diğ., 1992).

Hoffman ve grubu, N,N'-dimetil akrilamid ve 2-hidroksietil metakrilat ile 2-metakriloil-oksietildihidrojenfosfatın kopolimerik hidrojellerini sentezlediler. Hidrojellerin sıcaklığa duyarlı olduğu ve sıcaklık artışı ile jellerin bozulduğu gözlemlendi (Nakamae ve diğ., 1992). Aynı yıl Hoffman ve grubu sıcaklığa duyarlı makrogözenekli poli (N-izopropilakrilamid) hidrojellerini sentezledi. Bu jellerin

gözenek boyutları büyük, gözenek hacmi fazla ve yüzey alanları büyüktür. Bu nedenle sıcaklık değişimlerine diğer jellerden daha hızlı tepki verirler (Wu ve diğ., 1992).

Peppas ve grubu, iyonlaşabilen poli (akrilikasit-ko-hidroksi etil metakrilat) hidrojjellerinin sentezini çalıştılar. Çapraz bağ yoğunluğunu ve monomer oranlarını değiştirerek jellerin özelliklerini incelediler. Denge ve dinamik şişme davranışlarından ilaç diffüzyonu hesapları yaptılar (Am Ende ve Peppas, 1996).

Hirayama ve Uekama biyo-uyumlukları ve çok işlevlilik karakterlerinden dolayı siklodekstrin temelli kontrol edilebilir ilaç salınım sistemi çalıştılar. Sonuç olarak siklodekstrinlerin uygun dozaj formlarında geliştirildiğinde potansiyel ilaç taşıyıcı oldukları sonucuna vardılar (Hirayama ve Uekama, 1999).

II.6.2. Son Yıllarda Yapılan Çalışmalar

Liu ve Fan farklı içerikli β -siklodekstrin temelli hidrojjelleri hidroksi etil akrilat (HEA) ile bir monovinil siklodekstrin monomerin kopolimerizasyonunu ile sentezlediler. Şişme oranları 1,4 ve 7,4 pH değerlerinde göreceli bir kararlılıkta kalabildiğini fakat zayıf bazda şişme oranları büyük ölçüde arttığını gözlemlediler. Melatonin (MEL) β -siklodekstrin ile kompleks oluşturabilen bir ilaç molekülü olarak seçilmiş. MEL' in diffüzyonunun salınımda baskın bir faktör olduğu bulunmuştur (Liu ve Fan, 2005).

Bibby ve grubu ilaç salınımda salınının etkisinin artırılması ve yan etkileriyle toksikliğinin en aza indirgenmesi amacı ile fizikokimyasal özelliklerinden dolayı ilaçlarla kovalent olmayan kompleks oluşturabilen siklodekstrinlerle çalıştılar. Polimerik matriksler içerisinde bulunan siklodekstrinlerin etkileşimlerinin çeşitli mekanizmalar ile ilaç salınımını modifiye edebileceği sonucuna vardılar (Bibby ve diğ., 2000).

Liu ve Fan alkalın bir çözeltide β -siklodekstrin (β -CD) ve epiklorohidrinin (EPI) kondensasyon (basamaklı) polimerizasyonu ile β -siklodekstrin modifiyeli maleik anhidriden (MAH) yeni bir makromonomer hazırladılar. Makromonomer ve N-izopropilakrilamidin (NIPA) kopolimerizasyonu ile yeni hidrojjeller [poli (MAH/ β -CD/EPI-ko-NIPA)] başlatıcı olarak bir redoks sistemiyle serbest radikal polimerizasyon yöntemiyle sentezlediler. Farklı oranlarda NIPA ve β -siklodekstrin

bileşikleri içeren hidrojellerin belli pH ve iyonik kuvvetler için sıcaklığa duyarlı faz geçişi (T_v) gösterdiğini incelediler (Liu ve Fan, 2003).

Hongliang ve grubu metakriloit gruplarıyla sonlandırılmış oligo(L-laktit)-poli (etilen glikol)-oligo(L-laktit) (LA-PEG-LA) amfifilik, biyoparçalanabilen, kopolimeri ve α -siklodekstrinlerin karışımıyla oda sıcaklığında hızlıca oluşan fiziksel jeller elde ettiler. Jeli oluşturan bileşenler biyoparçalanabilen, biyo-uyumludurlar ayrıca toksik değildirler. Bu jeller tiksotropik ve tersinirdiler. Ayrı olarak da fotobaşlatıcı varlığında bu polimer fotopolimerize edilerek biyoparçalanabilen supramoleküler yapıları hidrojeller elde ettiler. Fiziksel ve fotopolimerize edilen her iki jellerin özellikleri makromer moleküler ağırlığı, poli (etilen glikol) blokun uzunluğunu ve α -siklodekstrinin oranını değiştirerek optimize etmişler (Hongliang ve diğ., 2005).

BÖLÜM III

TEZ ÇALIŞMALARI

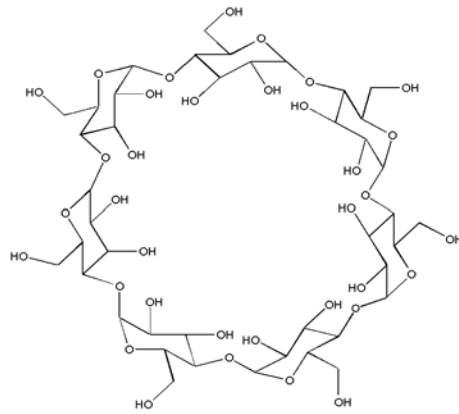
III.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

β -Siklodekstrin

Molekül Ağırlığı: 1134,9 g / mol

Erime Noktası: 255-265 °C

Fluka firmasından temin edilen β -siklodekstrin, herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



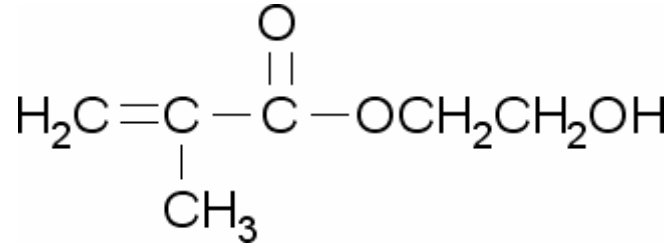
β -Siklodekstrin

2-Hidroksietil Metakrilat (HEMA)

Molekül Ağırlığı: 130,14 g / mol

Kaynama Noktası: 67 °C / 3,5 mm Hg

Fluka firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



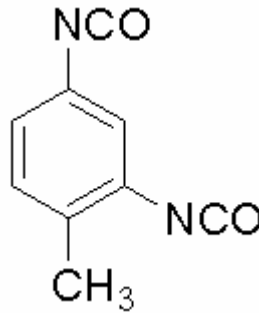
Toluen-2,4-diizosiyanat (2,4-TDI)

Molekül Ağırlığı: 174,16 g / mol

Kaynama Noktası: 124-126 °C / 18 mmHg

Erime Noktası: 12,5-13,5 °C

Fluka firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



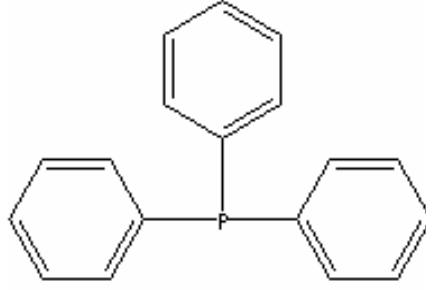
Trifenil fosfin (PPh₃)

Molekül Ağırlığı: 262,29 g / mol

Kaynama Noktası: 377 °C

Erime Noktası: 78,5-81,5 °C

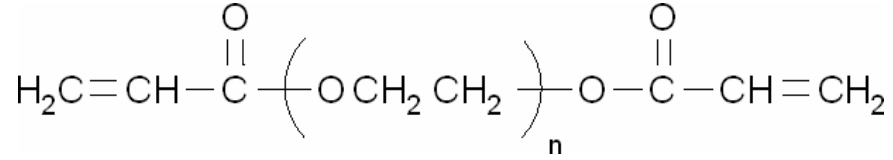
Merck firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



Poli (etilen glikol) diakrilat (PEG-DA)

Molekül Ağırlığı: 258 g /mol

Aldrich firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

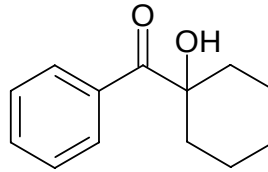


Irgacure-184 (1-Hidroksi-sikloheksil-fenil keton)

Molekül Ağırlığı: 204 g / mol

Erime Noktası: :38 °C

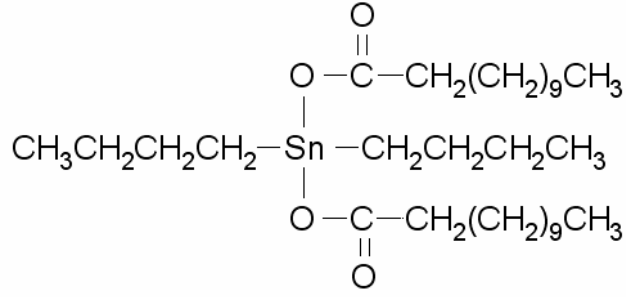
Ciba-Geigy firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



Dibutiltin dilaurat (T-12)

Molekül Ağırlığı: 631 g / mol

Henkel firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



Sodyum Dihidrojen Fosfat Monohidrat (NaH₂PO₄·H₂O)

Molekül Ağırlığı: 137,99 g / mol

Merck firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

Disodyum Hidrojen Fosfat Dihidrat (Na₂HPO₄·2H₂O)

Molekül Ağırlığı: 177,99 g / mol

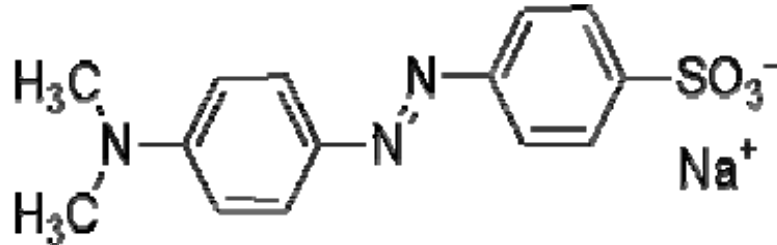
Erime Noktası: 48 °C

Fluka firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

Metil Oranj (MO)

Molekül Ağırlığı: 327,33 g / mol

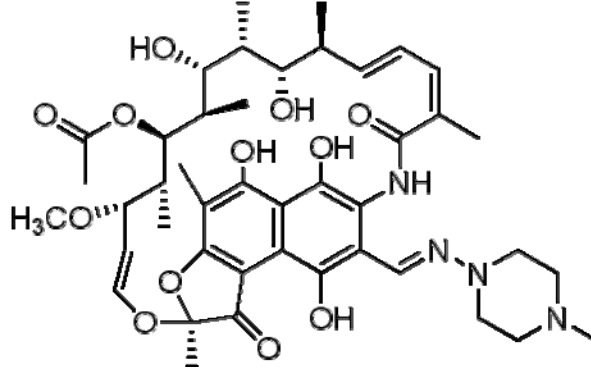
Merck firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



Rifampisin (RIF)

Molekül Ağırlığı: 822,94 g / mol

Koçak İlaç A.Ş. firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



Kullanılan çözücüler

Deneyisel çalışmalar sırasında çeşitli amaçlarla; N,N'-dimetil formamid (DMF), metanol gibi çözücüler kullanılmıştır.

III.2. KULLANILAN CİHAZLAR

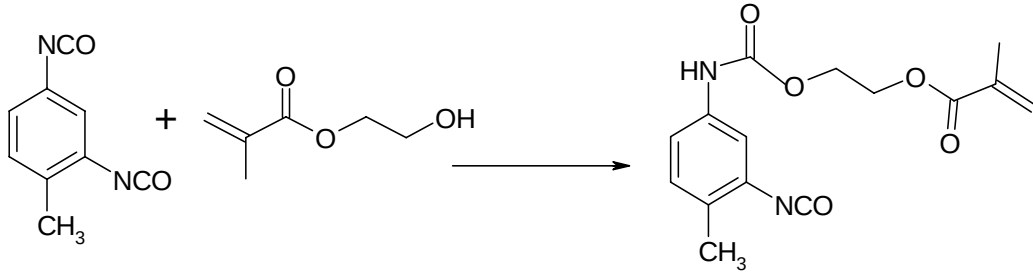
- 1) UV Lambası, Osram Ultraviole 300 ($\lambda_{\text{max}}=365 \text{ nm}$)**
- 2) Silikon Kalıp**
- 3) Vakum Etüvü, Nüve EV018**
- 4) UV Spektrofotometre Cihazı, Shimadzu UV-Visibile Spectrophotometer UV-1601**
- 5) Spektrofotometre Küvetleri, Helma 3 mL' lik**
- 6) FT-IR Spektrofotometre Cihazı, Shimadzu Fourier Transform Infrared Spectrophotometer FT-IR-8300**
- 7) Santrifüj, Sigma 3K 30 Laboratory Centrifuge, Soğutmalı Yüksek Devirli santrifüj**
- 8) Santrifüj Rotorları: Sigma 12131H (20000 rpm), Sigma 12111H (26000 rpm)**
- 9) Hassas Terazi: Sartorius Analitik Terazi $\pm 0,0001 \text{ g}$ Hassasiyetli Dijital**
- 10) Destile Su Cihazı: Fistreem Cyckon**
- 11) Su Banyoları, a. Clifton Digital Shaker Bath, 0-100 °C
b. Heizbad Termostatlı Su Banyosu, 0-110 °C**
- 12) pH Metre: LCS LD 108 Dijital pH Metre**
- 13) Isıtıcı ve Manyetik Karıştırıcı,
a. Janker&Kunkel, Labortechnik IKA-Magnetic Strirrer
b. Chiltren Isıtıcılı Magnetik Karıştırıcı, HS31**
- 14) Etüv, Genlab Midi/2/Al, 0-100 °C**
- 15) Soğuk/Karanlık Oda**
- 16) Buzdolapları, a. Aygaz
b. Arçelik**
- 17) Otomatik Pipetler, Gilson**

III.3. DENEYSEL YÖNTEMLER

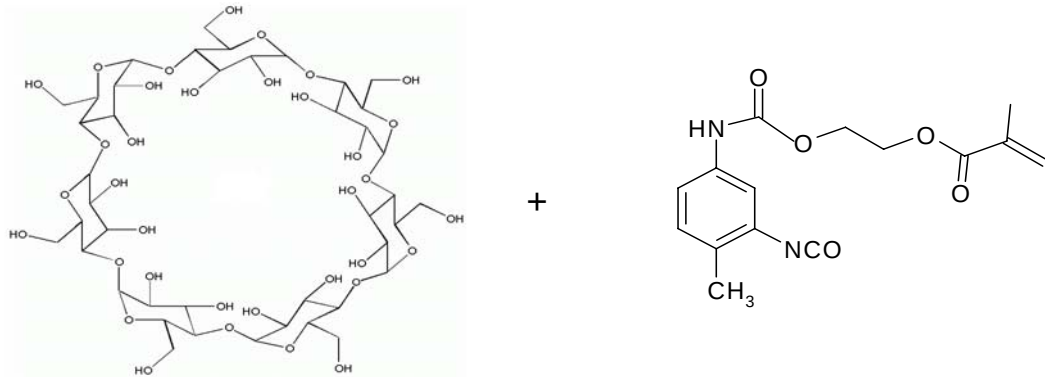
III.3.1. β -Siklodekstrin Modifiye Üretan Metakrilat Monomeri Sentezi (β -CD-UM)

β -Siklodekstrin modifiye üretan metakrilat monomeri sentezi iki aşamalı bir sentez olup, sentez basamakları aşağıda verilmiştir:

1) Toluen-2,4-diizosiyanat + 2-Hidroksietil metakrilat (TDI-HEMA)



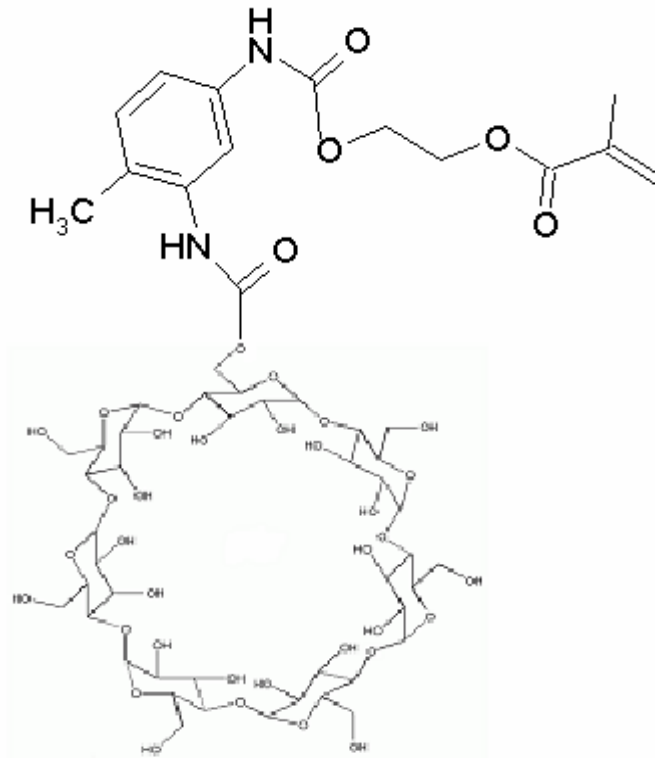
2) β -Siklodekstrin modifiye üretan metakrilat monomeri sentezi (β -CD-UM)



1) Azot atmosferi altında; üç boyunlu balon, damlatma hunisi, geri soğutucu ve magnetik karıştırıcıdan oluşan sisteme 1,925 g (0,011 mol) tolüen-2,4-diizosiyanat (TDI) ve 0,00875 g trifenil fosfin (PPh_3) kondu. Daha sonra oda sıcaklığında 1,425 g (0,011 mol) 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon ortamına damlatıldı ve 30 dakika boyunca oda sıcaklığında reaksiyona devam edildi.

2) Yukarıda 1 numaralı sentez aşamasında oluşan reaksiyon ara ürünü bir damlatma hunisine alınarak, 42,5 mL N,N'-dimetil formamid içerisinde çözölen 12,5 g (0,011 mol) β -siklodekstrin ve 7-8 damla T-12 katalizörü içeren üç boyunlu balona azot atmosferi altında kontrollü olarak damlatıldı. Reaksiyon karışımı 1 saat oda sıcaklığında, 2 saat 40 °C' de karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirildi. 2

pozisyonundaki izosiyanat fonksiyonunun, 4 pozisyonundakine göre reaktivitesi düşük olduğu için β -siklodekstrin monomerin tek $-OH$ grubuna bağlanmasının baskın olarak gerçekleştiği düşünülmektedir. N,N'-dimetil formamid (DMF) içerisindeki β -siklodekstrin modifiye üretan metakrilat monomeri üzerine metanol eklenerek (β -CD-UM) beyaz kristaller şeklinde çöktürüldü. Ürün santrifüj edilerek sıvı kısımdan ayrıldı. Katı kısım tamamen kuruyana kadar 30 °C' de vakum etüvünde tutuldu.



Şekil III.1. β -Siklodekstrin Modifiye Üretan Metakrilat Monomerin Yapısı

Elde edilen ürünün başarıyla sentezlendiği FT-IR spektrofotometresinde izosiyanat ($-N=C=O$) gruplarının 2270 cm^{-1} de verdiği gerilme titreşim bandının tamamen kaybolması ile saptandı (Güngör, 1987).

III.3.2. β -Siklodekstrin Temelli Hidrojellerin Sentezi

2-hidroksietil metakrilat, β -siklodekstrin modifiye üretan metakrilat (β -CD-UM), poli (etilen glikol) diakrilat ve fotobaşlatıcıdan oluşan çeşitli hidrojel formülasyonları Tablo III.1.' de verilmiştir. Hazırlanan her bir formülasyon karışımı

15 dakika süreyle azot atmosferi altında tutularak, içerdiği oksijen uzaklaştırıldı. Daha sonra karışım 10x40x2 mm boyutlarında hücreler içeren silikon kalıba döküldü ve oksijenin polimerizasyonu geciktirici veya önleyici etkisini gidermek için kalıp 25 µm kalınlığında ki bir Teflon® filmle örtüldü. Bu işlemlerden sonra formülasyonlar 5 dakika boyunca UV lambasıyla (OSRAM 300 W, $\lambda_{\max}$ =365 nm) radyasyona tabi tutularak, fotopolimerizasyon işlemi gerçekleştirildi.

Tablo III.1. β -Siklodekstrin İçeren Hidrojellerin Kompozisyonu

Örnek	HEMA (% mol)	β -CD-UM (% mol)	PEG-DA (% mol)	Irq-184
H-0	90,0	0,0	10	Toplam ağırlığın %3' ü
H-0,5	89,5	0,5	10	Toplam ağırlığın %3' ü
H-1,5	88,5	1,5	10	Toplam ağırlığın %3' ü
H-2,5	87,5	2,5	10	Toplam ağırlığın %3' ü

Tablo III.2. Polimerizasyonda Kullanılan Bileşenlerin Ağırlıkları

Örnek	HEMA (g)	β -CD-UM (g)	PEG-DA (g)	Irq-184 (g)
H-0	8,78	0,00	1,94	0,32
H-0,5	6,99	0,43	1,55	0,27
H-1,5	4,99	0,94	1,12	0,21
H-2,5	4,27	1,35	0,97	0,20

III.3.3. Hidrojellerin Karakterizasyonu

III.3.3.1. Ekstraksiyon Yöntemi ile Jel Yüzdesi Tayini

Polimerizasyon aşamasından sonra hidrojellerin jel yüzdelerinin hesaplanması için öncelikle tüm jeller sentez sonrası 30 °C' lik vakum etüvünde kurutuldu. Kuru tartımları alındı. Daha sonra reaksiyona girmemiş monomer, başlatıcı ve diğer safsızlıklar da arındırılmak üzere saf su içinde bir hafta bekletildiler. Bu süre zarfı içinde bulundukları su 48 saat ara ile yenilendi. bir hafta sonunda jeller bulundukları ortamdan ayrılıp 30 °C' lik vakum etüvünde sabit tartıma gelene dek kurutuldular.

$$\text{Çözünür Oranı (\%)} = (m_{\text{kuru başlangıç}} - m_{\text{kuru son}}) / m_{\text{kuru başlangıç}} \times 100$$

$$\text{Jel (\%)} = 100 - \text{Çözünür Oranı (\%)}$$

$m_{\text{kuru başlangıç}}$, sentez sonrası kuru jelin ağırlığı, $m_{\text{kuru son}}$ ekstrakte edilmiş jelin kurutulduktan sonraki ağırlığıdır.

III.3.3.2. Şişme Ölçümleri

Tüm örnekler kuru haldeyken saf su ile doldurulmuş 25 ml' lik beherlere kondu ve oda sıcaklığında, denge şişmeye ulaşıncaya kadar 1 hafta bekletildiler.

Jellerin denge şişme oranı, şişmiş ve kuru hallerdeki numunelerin tartılmasıyla hesaplanır. Suda şişirilmiş jeller, alınır ve süzgeç kâğıdıyla kurutularak tartılır ardından tekrar aynı su içine atılır. Bu işlem sabit bir tartım alınana kadar tekrarlanır. Ağırlıkça şişme oranı şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Dengede Ağırlıkça Şişme Yüzdesi \%} = (m_{\infty} - m_0) / m_0 \times 100$$

m_{∞} , hidrojel denge şişmeye ulaştığı zamandaki ağırlığı, m_0 ise hidrojel kuru haldeki ağırlığıdır.

III.3.3.3. İlaç Çözeltisinin Hazırlanması

a) 0,01 M pH 7,4 Fosfat Tampon Çözeltisinin Hazırlanması

0,3117 g sodyum dihidrojen fosfat monohidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ve 1,3779 g disodyum hidrojen fosfat dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) bir miktar distile su ile çözüldü ve son hacim 1 L' ye tamamlandı.

b) 200 ppm (mg/L)' lik Metil Oranj Çözeltisinin Hazırlanması

0,01 M pH 7,4 fosfat tamponunda 200 ppm (mg/L) metil oranj çözüldü.

c) 150 ppm (mg/L)' lik Rifampisin İlaç Çözeltisinin Hazırlanması

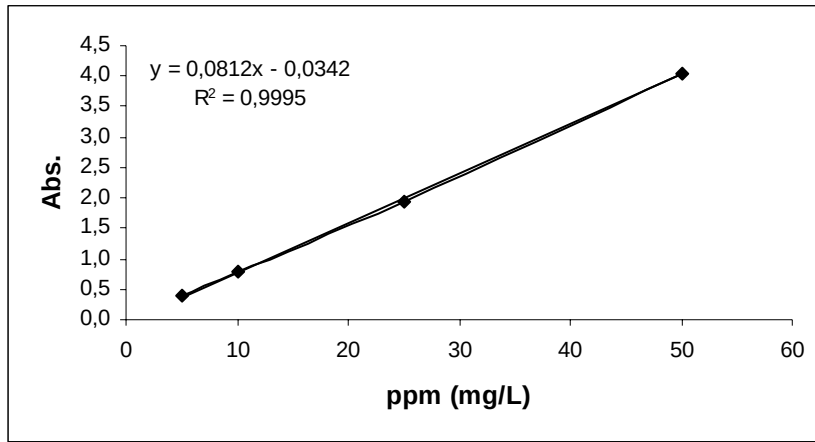
0,01 M pH 7,4 fosfat tamponunda 150 ppm (mg/L) rifampisin çözüldü.

III.3.3.4. İlaç Yükleme ve Salınımı

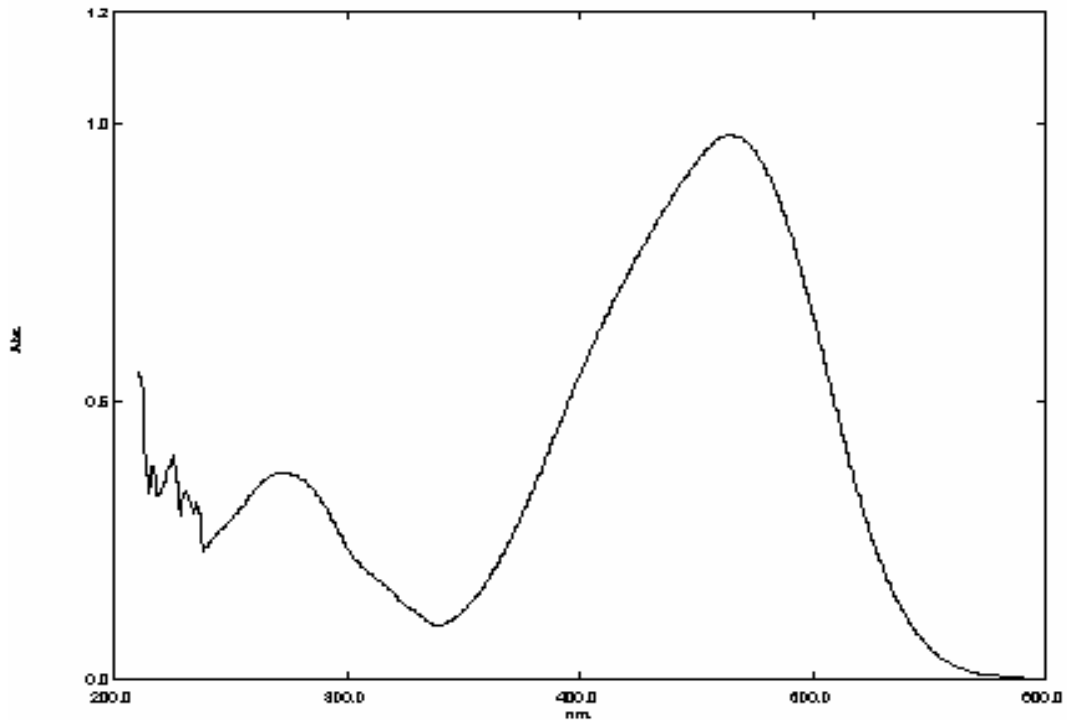
Bu çalışmada, metil oranj ve rifampisin model ilaç olarak kullanıldılar. Farklı oranlarda siklodekstrin içeren hidrojellere yüklendiler.

Kurutulmuş hidrojeller, 0,01 M pH 7,4 fosfat tamponunda hazırlanmış 200 ppm (mg/L)' lik metil oranj ve 150 ppm (mg/L)' lik rifampisin (RIF) çözeltisi içeren 100 mL' lik erlenler içinde 25 °C' de bir hafta boyunca şişmeye bırakıldılar. Metil

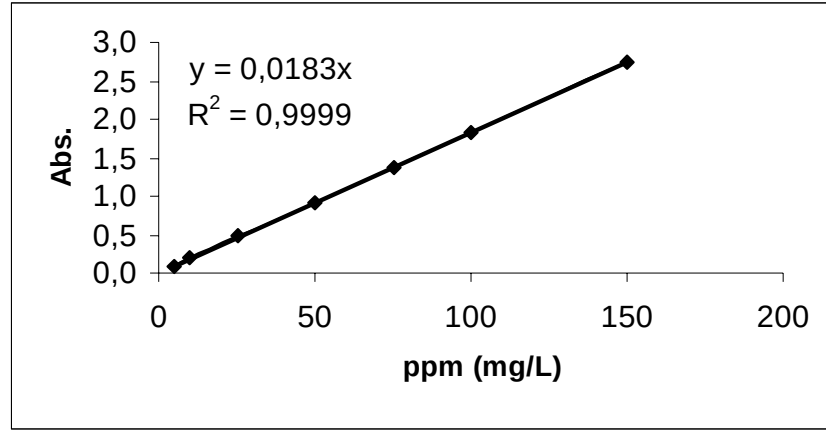
oranj ve rifampisin yüklemesi (uptake) hesabı için öncelikle kalibrasyon eğrileri hazırlandı. Bir haftalık ilaç yükleme sonrasında jel ilaç çözeltisinden ayrıldı ve geriye kalan ilaç çözeltisinden 3 mL alındı ve Shimadzu 1601 UV-spektrofotometre cihazı ile metil oranj için 464 nm’ de, rifampisin için 474 nm’ de absorbans ölçüldü (rifampisin 363 nm ve 474 nm dalga boylarında maksimum absorbans gösterir. Hesaplamalar için 474 nm dalga boyu uygun görüldü). Şekil III.2.’ de metil oranjın kalibrasyon eğrisi, Şekil III.3.’ de metil oranjın adsorpsiyon spektrumu, Şekil III.4.’ de rifampisin kalibrasyon eğrisi ve Şekil III.5.’ de rifampisin adsorpsiyon spektrumu yer almaktadır.



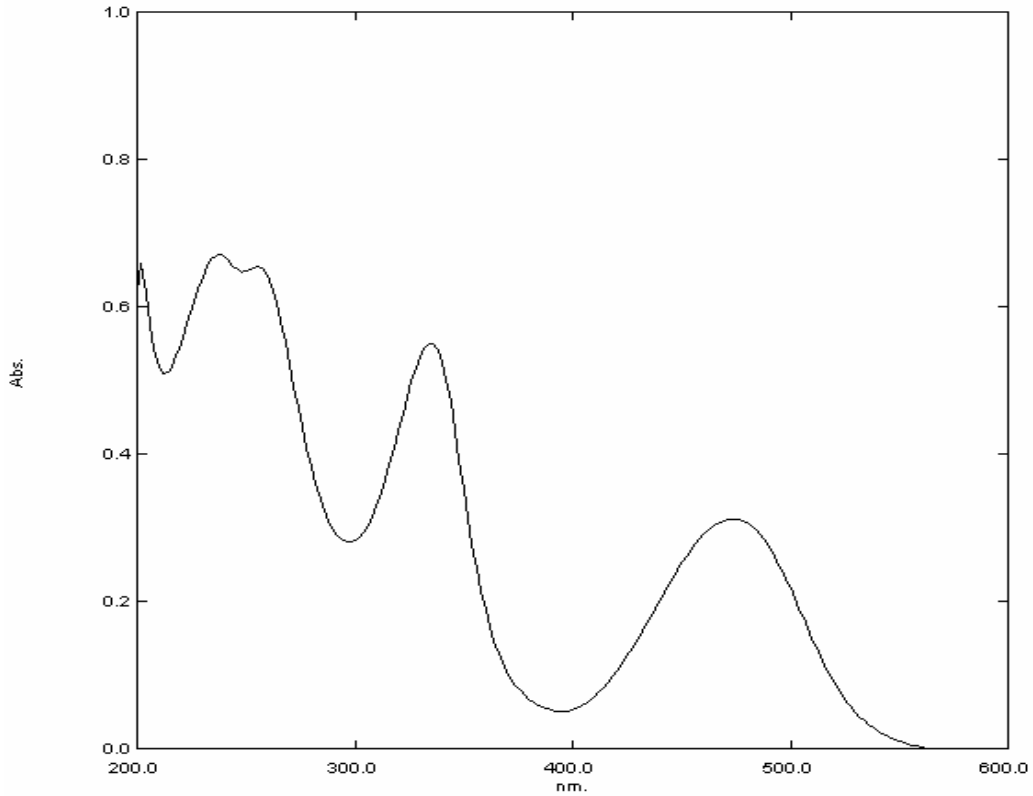
Şekil III.2. Metil Oranjın Kalibrasyon Eğrisi



Şekil III.3. Metil Oranjın Adsorpsiyon Spektrumu



Şekil III.4. Rifampisin'in Kalibrasyon Eğrisi



Şekil III.5. Rifampisin'in Absorpsiyon Spektrumu

Elde edilen absorbans verisi kalibrasyon eğrisinden elde edilen eşitlikte yerine konularak ilaç konsantrasyonu hesaplandı. Başlangıçtaki ve yükleme sonrası çözeltideki ilaç konsantrasyonu farkından, hidrojel içine alınan ilaç miktarı hesaplanmıştır.

Metil oranj ve rifampisin'in salınım deneyini yapabilmek için 37 °C' ye ayarlanmış çalkalayıcılı su banyosu kullanıldı. Her numune 100 mL' lik 0,01 M pH 7,4' lük fosfat tamponu içine bırakıldı. Belli zaman aralıklarında, numunelerin

bulunduğu çözeltilerden 3 ml alınıp yerine aynı miktarda taze fosfat çözeltisi ilave edildi. Salınan ilaç miktarı spektrofotometre ile metil oranj için 464 nm' de ve rifampisin için 474 nm' de yapılan ölçümlerle saptandı.

BÖLÜM IV

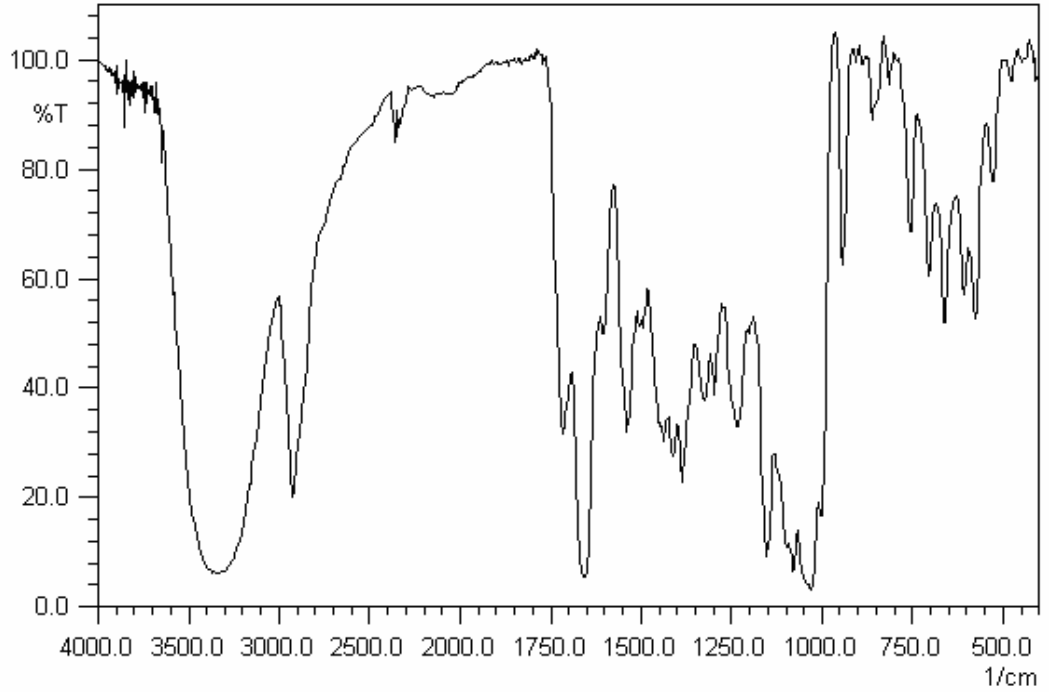
SONUÇLAR

III.1. β -SİKLODEKTRİN MODİFİYE ÜRETAN METAKRİLAT MONOMERİ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU (β -CD-UM)

Bölüm III.3.1.' de verilen sentez yöntemiyle; iki aşamalı reaksiyon sonunda toluen-2,4-diizosiyanatın (TDI) 4 pozisyonundaki diğerine göre reaktivitesi yüksek olan izosiyanat grubu 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) ile diğer izosiyanat grubu ise β -siklodekstrinin $-OH$ grubu ile reaksiyona girdiği ve β -siklodekstrin modifiye üretan metakrilat monomerin sentezlendiği FT-IR spektrofotometresi ile kanıtlanmıştır.

FT-IR spektrumu Şekil IV. 1.' de görülmektedir. IR spektrumu incelendiğinde, karakteristik izosiyanat ($-N=C=O$) grubunun 2270 cm^{-1} ' de verdiği asimetrik titreşim bandının tamamen kaybolduğu ve üretanlar için karakteristik olan $-NH$ gerilme titreşim bandının 3335 cm^{-1} ' de oluştuğu görülmüştür. Ayrıca FT-IR spektrumunun detaylı yorumu aşağıda verilmiştir.

2939 cm^{-1} ' de alifatik $-C-H$ gerilme titreşimi, 1725 cm^{-1} ' de 2-hidroksietil metakrilata veya poli (etilen glikol) diakrilata ait $-C=O$ gerilme titreşimi, 1650 cm^{-1} ' de üretana ait $-C=O$ gerilme titreşimi, 1605 cm^{-1} ' de benzenin $-C=C-$ gerilme titreşimi, $1509-1538\text{ cm}^{-1}$ ' de üretanın $-C-NH-$ gerilme titreşimi ve $1050-1170\text{ cm}^{-1}$ ' de $-C-O-C-$ gerilme titreşimi görülmüştür.



Şekil IV.1. β -Siklodekstrin Modifiye Üretan Metakrilat Monomerin FT-IR Spektrumu

IV.2. EKSTRAKSİYON YÖNTEMİ İLE JEL YÜZDESİ VE DENGİ ŞİŞME SONUÇLARI

Bu çalışmada sentezlenen hidrojellerin kompozisyonları Tablo III.1. ve 2.' de verilmiştir. Sentez sonrası hidrojellerin içindeki reaksiyona girmemiş sol kısımlar su ekstraksiyonu ile ayrılmıştır. Tablo IV.1.' de ekstraksiyon sonrası % jel oranları ve % denge şişme değerleri verilmiştir.

Tablo IV.1. Hidrojellerin % Jel Oranı ve % Denge Şişme Değerleri

Örnek	Jel Oranı (%)	Denge Şişme Değeri (%)
H-0	98	34
H-0,5	95	45
H-1,5	92	48
H-2,5	90	50

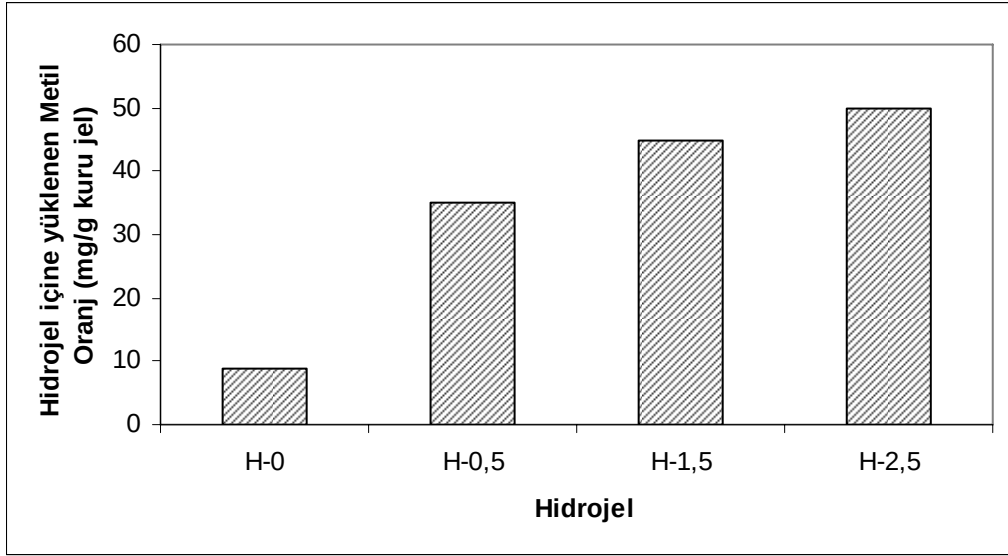
IV.3. İLAÇ YÜKLEMESİ VE SALINIM SONUÇLARI

Hazırlanmış olan hidrojeller ilk olarak 25 °C' de 200 ppm' lik metil oranj ve 150 ppm' lik rifampisin çözeltilerinde dengeye ulaşmaya kadar şişmeye bırakıldılar.

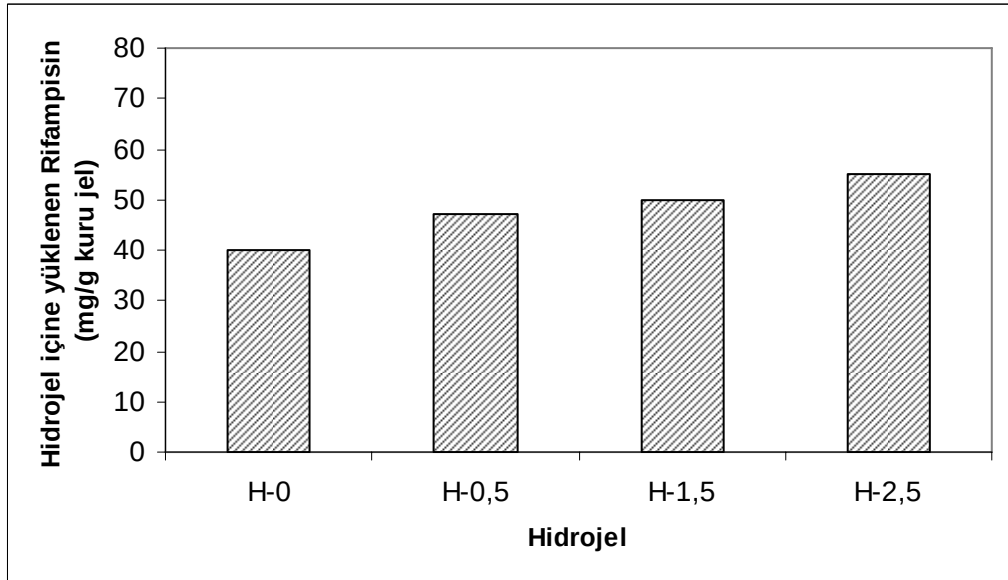
Daha sonra, ilaç çözeltilerinden hidrojellerin içlerine giren ilaç miktarları (mg ilaç / g kuru jel) hesaplanıp sonuçlar Tablo IV.2.' de verilmiştir.

Tablo IV.2. Hidrojellerin İlaç Yükleme Değerleri (mg ilaç / g kuru jel)

Örnek	Metil Oranj	Rifampisin
H-0	9	40
H-0,5	35	47
H-1,5	46	50
H-2,5	50	55

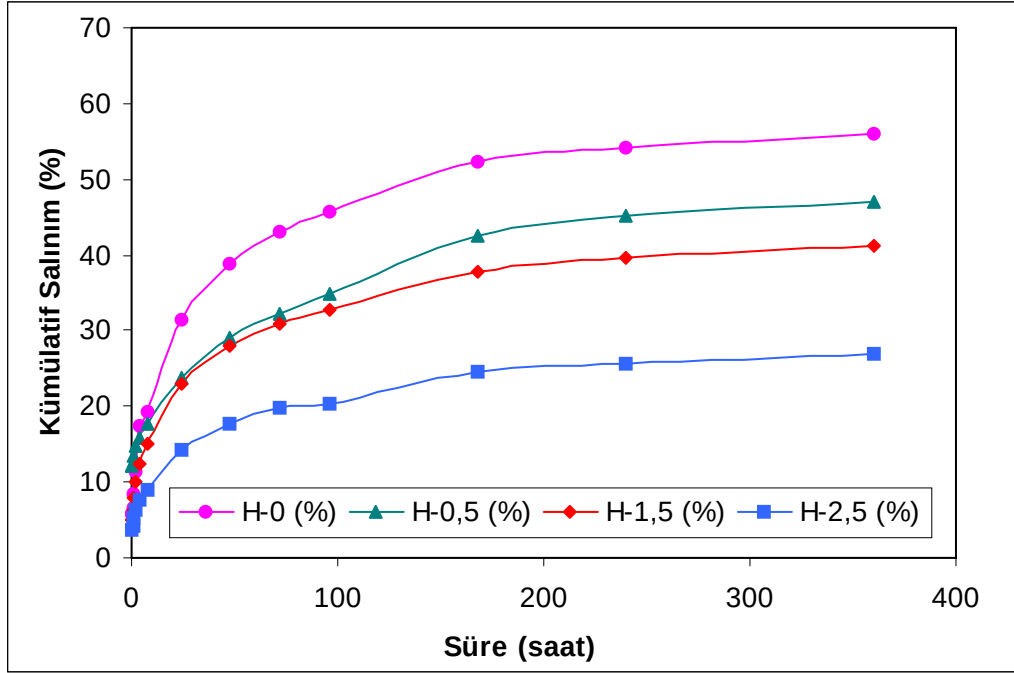


Şekil IV.2. Hidrojellerin Metil Oranjı Yükleme Grafiği

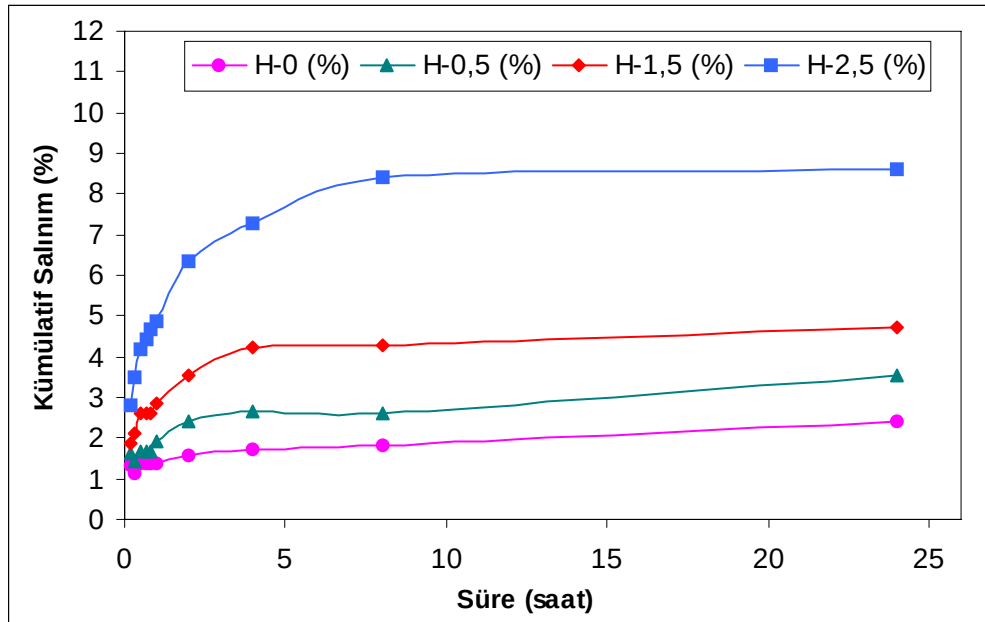


Şekil IV.3. Hidrojellerin Rifampisini Yükleme Grafiği

Ardından ilaç yükleme yapılan hidrojelilerin ilaç salınımı deneyleri için; hidrojel 37 °C' ye ayarlanmış çalkalayıcılı su banyosunda 0,01 M pH 7,4 fosfat tampon çözeltisi içerisinde konuldu ve hidrojel içine yüklenmiş olan ilacın salınımı değerleri incelendi. Şekil IV.2.' de bütün örneklerin zamana karşı % salınım değerleri verilmiştir.



Şekil IV.4. Metil Oranjın % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği



Şekil IV.5. Rifampisin'in % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği

Hidrojellerin salınım deneyinden önce ve sonra içerdikleri metil oranj ve rifampisin miktarları Tablo IV.3. ve Tablo IV.4.' de gösterilmektedir.

Tablo IV.3. Hidrojellere Yüklenmiş Olan Toplam Metil Oranj Miktarı ve Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar

Örnek	Toplam İlaç Miktarı (mg/g kuru jel)	Kalan İlaç Miktarı (mg/g kuru jel)	Ön Salınım %	Salınım %	Kalan İlaç %
H-0	9	4	12	56	44
H-0,5	35	19	6	47	53
H-1,5	46	27	5	41	59
H-2,5	50	36	4	27	73

Tablo IV.4. Hidrojellere Yüklenmiş Olan Toplam Rifampisin Miktarı ve Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar

Örnek	Toplam İlaç Miktarı (mg/g kuru jel)	Kalan İlaç Miktarı (mg/g kuru jel)	Ön Salınım %	Salınım %	Kalan İlaç %
H-0	40	39	1	2	98
H-0,5	47	46	2	3	97
H-1,5	50	47	2	5	95
H-2,5	55	50	3	9	91

BÖLÜM V

TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRMELER

Hidrojeller hidrofilik ve yarışma özelliklerinden ötürü biyomateryaller ile uğraşanların dikkatini çekmiştir. Bu güne kadar pek çok hidrojel ilaç taşıyıcı olarak geniş bir şekilde araştırılmıştır. Hidrojeller içerisinde çevreden gelen uyarıya cevap olarak içlerindeki sıvı veya hacmi transfer edebilen hidrojeller oldukça ilginçtir. Siklodekstrin temelli hidrojeller ki bunlar siklodekstrinlerin inklüzyon kompleksleri oluşturma özelliği ile hidrojellerin şişme özelliğini bir arada bulundurmaktadırlar. Polimerik ilaç taşıma sistemlerine siklodekstrinlerin sokulması ilaç-polimer etkileşimini değiştirebilir ve sonuçta ilaç salım mekanizması modifiye olabilir. Bu görüş açısından baktığımızda polimer ana omurgasına kovalent bağlı siklodekstrinin yerleştirilmesi ile β -siklodekstrin monomerinin inklüzyon özelliği değiştirilebilir (Liu ve Fan, 2005). Şimdiye kadar siklodekstrin içeren sistemlerle pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara göre üç ana sonuca varılmıştır. Bunlar;

- 1) Düşük çözünürlüğü olan ilaçlarda siklodekstrinin salınımı arttırdığı,
- 2) Yüksek çözünürlüğü olan ilaçlarda siklodekstrinin salınımı geciktirdiği,
- 3) Eğer ilaç siklodekstrin ile inklüzyon kompleksi oluşturması ve kompleksin dissosiyasyonu çevresel etmenlere bağlıysa siklodekstrinin salınımı da bu çevresel etmenlere bağlıdır.

Bu çalışmada, ilk olarak β -siklodekstrin modifiye ürethan metakrilat monomeri (β -CD-UM) sentezlendi. Şekil IV.1. incelendiğinde FT-IR sonuçlarına göre izosiyanat gruplarının 2270 cm^{-1} 'de verdiği asimetric titreşim bandının tamamen kaybolduğu ve ürethanlar için karakteristik olan —NH gerilme titreşim

bandının 3335 cm^{-1} ’ de olduğu görülmüştür. Bu da β -siklodekstrin modifiye ürean metakrilat monomerin (β -CD-UM’ in) başarıyla sentezlendiğini göstermektedir. Daha sonra farklı oranlarda β -siklodekstrin modifiye ürean metakrilat monomeri (β -CD-UM) içeren, 2-hidroksietil metakrilat (HEMA), poli (etilen glikol) diakrilattan (PEG-DA’ ten) oluşan hidrojel hazırlandı.

Hidrojellerin yüzde jel oranları ve yüzde denge şişme değerleri hesaplandı. Hidrojellerin % jel oranları ekstraksiyon ile bulundu. Bunun için hidrojel sentez sonrası distile su içinde ekstrakte edildiler. Bu yolla hidrojel içerisinde kalmış olan reaksiyona girmeyen kısımlar (monomer veya fotobaşlatıcı) uzaklaştırılıp, % jel oranları hesaplandı. Tablo IV.1. incelendiğinde hidrojellerin jel yüzdelerinin %90-98 arasında değiştiği görülmektedir. Hidrojel formülasyonlarında yapıya β -siklodekstrin modifiye monomer ilavesi sterik etkiden dolayı polimerizasyonu zorlaştırmaktadır. Bu nedenden dolayı çapraz bağlanma oluşmamaktadır. Yapılan deneyler sonucunda β -siklodekstrin içermeyen hidrojin jel yüzdesinin % 98, % 2,5 β -siklodekstrin içeren hidrojin jel yüzdesinin ise % 90 olduğu ve β -siklodekstrin modifiye monomerin artması ile reaksiyona girmeyen monomerlerin bulunduğunu gösterir. Bu nedenle β -siklodekstrin oranı artan hidrojellerde jel yüzdesi az da olsa düşmüştür.

Tablo IV.1.’ de görüldüğü gibi hidrojellerin denge şişme değerleri (%) β -siklodekstrinin miktarına paralel olarak artış göstermektedir. β -siklodekstrin –OH gruplarından dolayı hidrofilik karakter gösterir. Bu özelliğinden dolayı hidrojellerin şişmesi artmış olabilir. Diğer yandan β -siklodekstrinin büyük moleküler yapısından dolayı sterik etki gösterip denge şişme oranını düşürebileceği literatürde bildirilmiştir (Liu ve Fan, 2005). Bu çalışmada tespit edilen denge şişme değerlerine göre β -siklodekstrinin miktarca çok fazla olmayışı sebebiyle sterik etkisinden çok hidrofilik karakterinin daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hidrojellerin ilaç yüklemesi ve ilaç salınımlarını incelemek için model ilaç olarak suda iyi çözünür 200 ppm’ lik metil oranj ile suda az çözünür 150 ppm’ lik rifampisin çalışıldı. Rifampisin 0,01 M pH 7,4 fosfat tamponunda miktarı artırıldığında fazla çözünür olmadığı için en fazla 150 ppm çözündüğü görülmüştür. Bunun üstündeki değerlerde çökme başlamıştır. Şekil III.5.’ te rifampisinin absorpsiyon spektrumunu incelediğimizde iki ayrı dalga boyunda (363 nm ve 474 nm) maksimum absorbans piki görülmektedir. Literatürde rifampisin ile ilgili

makalelerde uygun dalga boyu olarak 474 nm’ de ölçüm alındığı rapor edilmiştir, bu çalışmada da spektrofotometrik olarak aynı dalga boyunda ölçümler alınmıştır.

İlaç yüklemesi çalışmalarında, hidrojeller ilaç çözeltileri içinde ağırlıkça denge şişmeye ulaşınca kadar bekletildiler. Metil oranjin kuru hidrojele yüklenmesini hesapladığımızda yükleme miktarlarının arttığı saptanmıştır (Tablo IV.2.). Bu sonuçlara bakarak metil oranjin β -siklodekstrin içermeyen hidrojele çok az, hidrojel içerisindeki β -siklodekstrin oranı artıkça daha fazla ilaç yüklendiği belirlenmiştir.

Şekil IV.4.’de salınım kinetiği ve Tablo IV.3.’ de metil oranjin salınım yüzdeleri incelendiğinde β -siklodekstrin oranı yükseldikçe metil oranjin alınımlarına rağmen salınımda ise azalma tespit edilmiştir. Bunun nedeni β -siklodekstrin ile metil oranjin kuvvetli bir şekilde etkileştiği ve kompleksten bu etkileşimden ötürü metil oranjin salınamadığı sonucuna varabiliriz.

pH 7,4’ de hiç β -siklodekstrin içermeyen hidrojele göre β -siklodekstrin içeren hidrojellerin ilacı daha fazla aldığı gözlenmesi metil oranjin β -siklodekstrin ile inklüzyon kompleksi yaptığının kanıtıdır. Metil oranjin salınım grafiği (Şekil IV.4.) incelendiğinde benzer salınım eğrileri gösterdikleri görülmektedir. Modifiye edilmemiş hidrojelin ilk 15 dakikadaki ön salınımları % 12 iken modifiye edilmiş hidrojellerin ön salınımları düşmüştür. 400 saatlik salınım çalışması sonucunda metil oranjin H-0’ dan % 56’ sı salınırken, H-2,5’ dan ancak % 27’ si salınabilmiştir. Literatürde de pH 7,4’ de yapılan çalışmalarda metil oranjin β -siklodekstrin içeren hidrojellerden salınımının düşük olduğu bildirilmiştir. Asidik ortamda ise tam tersi sonuca varmışlardır (Liu ve diğ., 2004). Diğer bir değişle salınım hidrojel şişme oranının artmasından daha çok içerdiği β -siklodekstrin miktarına bağlıdır. Bu sonuçlardan normalde metil oranjin hidrofilik özellikli hidrojel sisteminde şişme karakterli bir salınım gösterdiği ve metil oranjin- β -siklodekstrin kompleks oluşturan sistemlerde ise pH’ a bağımlı bir salınım yaptığı çıkarılabilir. Verilen aynı literatürde pH 1,4’ ün birleşme sabiti $3,9 \times 10^2 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, pH 7,4’ ün ise $5,3 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ ’ dır. β -siklodekstrin ile metil oranjin pH 7,4’ deki birleşme sabiti, pH 1,4’ den 13 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. pH 7,4’ de metil oranjin ile β -siklodekstrinin boşluğunda kompleks oluşumu sonucu meydana gelen güçlü etkileşimler metil oranjin kolaylıkla hidrojel kompleksini terk etmesini ve % 100 salınımını engellemektedir.

Bu çalışmada sudaki çözünürlüğü düşük olan bir ilacın, β -siklodekstrin içeren hidrojelden salınımını incelemek için rifampisin model olarak kullanıldı. İlacın

düşük çözünürlüğü olmasına rağmen inklüzyon kompleksi yapabilme yeteneği çözünürlüğünü artırabilir, böylece ilaç konsantrasyonu ve salınımı artabilir.

Tablo IV.2.' de ilaç çözeltisinde denge şişmeye ulaşan hidrojellerin hesaplanan rifampisin yükleme miktarları görülmektedir. Bu tablodaki verilere göre rifampisinin yükleme miktarının ağırlıkça kuru jele oranının, β -siklodekstrin miktarı artıkça yükseldiği belirlenmiştir.

Hidrojellerdeki rifampisin ilk 10 dakikadaki salınımı, β -siklodekstrin oranlarının artmasıyla az da olsa arttığı görülmektedir. Şekil IV.5. incelendiğinde 25 saatlik salınımda hiç β -siklodekstrin içermeyen H-0 hidrojeline kıyasla β -siklodekstrin ile modifiye edilmiş hidrojeller ilacı % 10' a yakın dışarıya daha fazla salabilmektedir. Rifampisin polimorfik özelliği ve molekül yapısından ötürü çok fazla hidrojen bağı oluşturabilecek fonksiyonel gruplara sahip olması sebebiyle, ilaç ve hidrojel yapısındaki moleküller arasındaki moleküler etkileşimler sonucu oluşabilecek olan hidrojen bağları, ilaç salınımını beklendiğinden daha düşük olmuştur (Henwood ve diğ., 2000).

Çalışılan iki model ilacın sudaki çözünürlüklerinin farklı olmasına rağmen, aynı hidrojel sistemlerindeki yükleme ve salınımları incelendiğinde hidrofilik özellikte olan metil oranjin daha iyi yüklendiği ve salındığı belirlenmiştir. Hidrofobik özellikte bulunan rifampisin yüklenmesinin metil oranjla kıyasla daha düşük bir salınım vermektedir. Çalışılan hidrojellerde kontrollü ilaç taşıma sistemi için rifampisin ideal bir model ilaç değildir.

Önümüzdeki çalışma planını farklı molekül ağırlığı ve yapısına sahip hidrofobik ilaçlarla genişletmeyi amaçlamaktayız. Yine de bu deneyler göstermektedir ki ilaç taşıma materyali olarak β -siklodekstrin modifiye hidrojeller benzersiz bir salınım karakteri göstermektedir. Bu sonuç yeni kontrollü salınım sistemleri geliştirmede faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Akar, A.: “ Polimer Kimyasına Giriş ” , ITÜKF, (1982).
- [2] Akdemir, Z. S.: “pH ve Sıcaklığa Duyarlı Faz Geçişi Gösteren İç İçe Girmiş Polimerik Ağ Yapılarının Sentezi ve Karakterizasyonu”, *Yüksek Lisans Tezi*, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, (2005).
- [3] Am Ende, M. T.; Peppas, N. A.: “Transport of Ionizable Drugs and Proteins in Crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylicacid-co-hydroxyethylmethacrylate) Hydrogels”, *Journal of Applied Polymer Science*, 59 (4), (1996), 673-685.
- [4] Bibby, D. C.; Davies, N. M.; Tucker, I. G.: “Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems”, *International Journal of Pharmaceutics*, 197 (1-2), (2000), 1-11.
- [5] Bordi, F.; Paradossi, G.; Rinaldi, C.; Ruzicka, B.: “Chemical and physical hydrogels: two casesystems studied by quasi elastic light scattering”, *Physica A*, 304 (1-2), (2002), 119-128.
- [6] Davaran, S.; Rashidi, M. R.; Hashemi, M.: “Synthesis and Characterization of Methacrylic Derivatives of 5-Amino Salicylic Acid with pH-Sensitive Swelling Properties”, *AAPS PharmSciTech*, 2 (4), (2001), 29.

- [7] Desai, K. G. H.: "Preparation and Characteristics of High-Amylose Corn Starch/Pectin Blend Microparticles: A Technical Note", *AAPS PharmSciTech*, 6 (2), (2005), E202-E208.
- [8] Güngör, A.: "UV-Işınları ile Sertleşebilen Polimerik Kaplamaların Hazırlanması ve Karakterizasyonu", *Doktora Tezi*, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, (1987).
- [9] Henwood, S. Q.; de Villiers, M. M.; Liebenberg, W.; Lotter, A. P.: "Solubility and dissolution properties of generic rifampicin raw materials", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26 (4), (2000), 403-408.
- [10] Hirayama, F.; Uekama, K.: "Cyclodextrin-based controlled drug release system", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36 (1), (1999), 125-141.
- [11] Hirokawa, Y.; Tanaka, T.: "Volume Phase Transition in a Nonionic Gel", *Journal of Chemical Physics*, 81, (1984), 6379-6380.
- [12] Hoffman, A. S.; Afrassiabi, A.; Dong, L. C.: "Thermally Reversible Hydrogels: II. Delivery and Selective Removal of Substances from Aqueous Solutions", *Journal of Controlled Release*, 4 (3), (1986), 213-222.
- [13] Hoffman, A. S.: "Hydrogels for biomedical applications", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54 (1), (2002), 3-12.
- [14] Hongliang, W.; Jiyu, H.; Ling-gang, S.; Kaiqiang, Z.; Zeng-guo, F.: "Gel formation and photopolymerization during supramolecular self-assemblies of α -CDs with LA-PEG-LA copolymer end-capped with methacryloyl groups", *European Polymer Journal*, 41 (5), (2005), 948-957.
- [15] Ilmain, F.; Tanaka, T.; Kokufuta, E.: "Volume Transition in a Gel Driven by Hydrogen Bonding", *Nature*, 349, (1991), 400-401.

- [16] Kabra, B. G.; Akthar, M. K.; Gehrke, S. H.: "Volume Change Kinetics of Temperature-sensitive poly(vinylmethyl-ether) Gels", *Polymer*, 33 (5), (1992), 990-995.
- [17] Kaetsu, I.: "Radiation Synthesis and Fabrication for Biomedical Applications", *Radiation Physics and Chemistry*, 46 (4-6), (1995), 1025-1030.
- [18] Kaetsu, I.: "Biomedical Materials, Devices and Drug Delivery Systems by Radiation Technique", *Radiation Physics and Chemistry*, 47 (3), (1996), 419-424.
- [19] Karadağ, E.; Saraydın, D.; Güven, O.: "Interaction of Nicotine and Its Pharmaceutical Derivatives, Acrylamide/Itaconic Acid Hydrogels", *Journal of Applied Polymer Science*, 66 (4), (1997), 733-739.
- [20] Kayaman, N.; Kazan, D.; Erarslan, A.; Okay, O.; Baysal, B. M.: "Structure and Protein Separation Efficiency of Poly(N-isopropylacrylamide) Gels : Effect of Synthesis Conditions", *Journal of Applied Polymer Science*, 67 (5), (1998), 805-814.
- [21] Kontrollü Salım Sistemleri, Editör Ayla Z. GÜRSOY, *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını*, (2001).
- [22] Kumar, A. B. M.; Rao, K. P.: "Poly(palmitoyl-L-hydroxyproline ester) microspheres as potential oral controlled drug delivery system", *International Journal of Pharmaceutics*, 149 (1), (1997), 107-114.
- [23] Ledwith A.; Jenkins, A. D.: "Reactivity, Mechanism and Structure in Polymer Chemistry", Wiley-Interscience, London, New York, (1974).
- [24] Li, J.; Chen, B.; Wang, X.; Goh, S. H.: "Preparation and characterization of inclusion complexes formed by biodegradable poly(ϵ -caprolactone)–poly(tetrahydrofuran)–poly(ϵ -caprolactone) triblock copolymer and cyclodextrins", *Polymer*, 45 (6), (2004), 1777-1785.

- [25] Lim, Y.H.; Kim, D.; Lee, D. S.: “Drug Releasing Characteristics of Thermo- and pH Sensitive Interpenetrating Polymer Networks Based on Poly(N-isopropylacrylamide)”, *Journal of Applied Polymer Science*, 64 (13), **(1997)**, 2647-2655.

- [26] Liu, Y. Y.; Fan, X. D.: “Preparation and Characterization of a Novel Responsive Hydrogel with a β -Cyclodextrin-Based Macromonomer”, *Journal of Applied Polymer Science*, 89 (2), **(2003)**, 361-367.

- [27] Liu, Y. Y.; Fan, X. D.; Kang, T.; Sun, L.: “A Cyclodextrin Microgel for Controlled Release Driven by Inclusion Effects”, *Macromolecular Rapid Communications*, 25 (22), **(2004)**, 1912-1916.

- [28] Liu, Y. Y.; Fan, X. D.: “ Synthesis, properties and controlled release behaviors of hydrogel Networks using cyclodextrin as pendant groups”, *Biomaterials*, 26 (32), **(2005)** , 6367-6374.

- [29] Lowe, T.L.; Tenhu, H.; Tylli, H.: “Effect of Hydrophobicity of a Drug on its Release from Hydrogels with Different Topological Structure”, *Journal of Applied Polymer Science*, 73 (6), **(1999)**, 1031-1039.

- [30] Mark, J. E.; Erman, B.: “ Rubberlike Elasticity a Molecular Primer”, *John Wiley and Sons-Interscience*, New York, **(1988)**.

- [31] Nakamae K.; Miyata T.; Hoffman A. S.: “Swelling Behavior of Hydrogels Containing Phosphate Groups”, *Die Makromolekulare Chemie*, 193 (4), **(1992)**, 983-990.

- [32] Nguyen, K. T.; West, J. L.: “Photopolimerizable hydrogels for tissue engineering applications”, *Biomaterials*, 23, **(2002)**, 4307-4314.

- [33] Okano, T.; Bae, Y. H.; Kim, S. W.: “Modulated Control Release System”, *CRC Press*, New York, **(1992)**.

- [34] Safrany, A.: “Radiation Processing: Synthesis and Modification of Biomaterials for Medical Use”, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 131 (1-4), **(1997)**, 376-381.
- [35] Shibayama, M.; Tanaka, T.: “Responsive Gels: Volume Transition I, Volume Phase Transition and Related Phenomena of Polymer Gels”, *Advances in Polymer Science*, 109, **(1993)**, 1-62.
- [36] Tanaka, T.; Fillmore, D. J.; Sun, S. T.; Nishio, I.; Swislow, G.; Shah, A.: “Phase transition in Ionic Gels”, *Physical Review Letters*, 45 (20), **(1980)**, 1636-1639.
- [37] Tanaka, T.: “Gels”, *Scientific American*, **(1981)**, 124-138.
- [38] Tanaka, T.; Nishio, I.; Sun, S. T.; Ueno-Nishio, S.: “Collapse of Gels in An Electric Field”, *Science*, 218 (4571), **(1982)**, 467-469.
- [39] Uitdehaag, J. C.; Mosi, R.; Kalk, K. H.; van Der Veen, B. A.; Dijkhuizen, L.; Withers, S. G.; Dijkstra, B. W.: “X-ray structures along the reaction pathway of cyclodextrin glycosyltransferase elucidate catalysis in the alpha-amylase family”, *Nature Structural Biology*, 6 (5), **(1999)**, 432-436.
- [40] Wichterle, O.; Lim, D.: “Hydrophilic Gels for Biological Use”, *Nature*, 185, **(1960)**, 117-127.
- [41] Wichterle, O.: “Hydrogels”, in H.F. Mark (Ed), *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* 15, **(1971)**, 273-289.
- [42] Wu, X. S.; Hoffman, A. S.; Yager, P.: “Synthesis and Characterization of Thermally Reversible Macroporous Poly(N-isopropylacrylamide) Hydrogels”, *Journal Of Polymer Sci. Part A, Polym. Chem*, 30 (10), **(1992)**, 2121-2129.

- [43] <http://dermnetz.org/treatments/rifampicin.html> (Eriřim Tarihi: Mayıs 2006).
- [44] <http://stu.inonu.edu.tr/~mkumas/odev1.html> (Eriřim Tarihi: Mayıs 2006).
- [45] <http://tr.wikipedia.org/wiki/Rifampisin> (Eriřim Tarihi: Mayıs 2006).
- [46] www.bio.auc.dk/en/chemistry/supramolecular_chemistry/cyclodextrins.htm
(Eriřim Tarihi: Mayıs 2006).
- [47] www.cerestar.com/canary.0.html?&L=5 (Eriřim Tarihi: Mayıs 2006).
- [48] <http://www.chemguide.co.uk/physical/acidbaseeqia/indicators.html>
(Eriřim Tarihi: Mayıs 2006).
- [49] www.cyclodex.com/about.asp?page_id=2&n=2 (Eriřim Tarihi: Mayıs 2006).
- [50] www.kimya.itu.edu.tr/ookay (Eriřim Tarihi: Mayıs 2006).

ÖZGEÇMİŞ

06.05.1981 tarihinde Almanya' nın Köln kentinde dünyaya geldim. Lise eğitimimi İstanbul' da Kabataş Erkek Lisesi' nde tamamladım. 2000 yılında Ankara Gazi Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü' nde lisans eğitimime başladım ve 2004 yılında tamamladım. Aynı yıl Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Biyokimya Bölümü' nde yüksek lisans eğitimime başladım ve halen yüksek lisans eğitimime devam etmekteyim.