

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

β -SİKLODEKSTRİN İÇEREN BİYOBOZUNUR
HİDROJELLERİN SENTEZİ VE İLAÇ SALIM
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Emel AKYÜREK

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nilhan KAYAMAN APOHAN

İSTANBUL 2010

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**β -SİKLODEKSTRİN İÇEREN BİYOBOZUNUR
HİDROJELLERİN SENTEZİ VE İLAÇ SALIM
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Emel AKYÜREK
(520808004)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nilhan KAYAMAN APOHAN

İSTANBUL 2010

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya programında gerçekleştirilmiştir.

Yüksek Lisans çalışmam süresince, aktarmış olduğu birikimler, göstermiş olduğu yakın ilgi, destek ve anlayıştan dolayı, tez danışmanım Prof. Dr. Nilhan KAYAMAN APOHAN' a,

Göstermiş olduğu yakın ilgi ile bu çalışmanın tamamlanmasında emeği bulunan Doç. Dr. M. Vezir KAHRAMAN'a,

Deneysel çalışmalarım esnasındaki yardımlarından dolayı laboratuvar arkadaşlarım Araş.Gör. Emrah ÇAKMAKÇI, Zerrin ALTINTAŞ, Canan KIZILKAYA ve Z. Seden AKDEMİR' e,

Tüm öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyerek bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan ve her zaman yanımda olarak tüm sıkıntılarımı paylaşan canım AİLEM' e,

Teşekkürü bir borç bilirim.

Eylül, 2010

Emel AKYÜREK

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
SEMBOLLER.....	vii
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	xi
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. Hidrojellerin Şişme Davranışı.....	3
II.1.3. Hidrojellerin Kullanım Alanları.....	5
II.1.4. İlaç Dağıtımında Sentetik Hidrojeller.....	6
II.2. SİKLODEKSTRİN.....	7
II.2.1. Siklodekstrinlerin Molekül Yapıları.....	8
II.2.2. Siklodekstrinlerin Özellikleri.....	9
II.2.3. Siklodekstrinlerin İnklüzyon Kompleksleri.....	11
II.3. BİYOBOZUNUR POLİMERLER.....	12
II.3.1. Sentetik Biyobozunur Polimerler.....	13
II.4. İBUPROFEN.....	15
II.5. SÜLFATİAZOL.....	15
BÖLÜM III. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	17
III.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	17

III.2. KULLANILAN CİHAZLAR.....	23
III.3. DENEYSEL YÖNTEMLER.....	24
III.3.1. Metakrillenmiş β-CD Monomeri Sentezi (Met-β-CD).....	24
III.3.2. Poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) Sentezi.....	25
III.3.3. Fumarat Modifiye Poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) Sentezi.....	26
III.3.4. Hidrojellerin Sentezi.....	27
III.3.5. Hidrojeller Üzerine Yapılan Çalışmalar.....	28
III.3.5.1. Şişme Ölçümleri.....	28
III.3.5.2. Jel Yüzdesi Tayini.....	28
III.3.5.3. Bozunma Çalışmaları.....	28
III.3.5.4. SEM Çalışması.....	28
III.3.6. β-Siklodekstrinlerin Kompleksleşme Reaksiyonları.....	29
III.3.7. Çözünürlük Çalışması.....	29
III.3.8. Çözeltilerin Hazırlanması.....	30
III.3.9. İlaç Yükleme ve Salınımı	30
BÖLÜM IV. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	32
IV.1. METAKRİLLENMİŞ β-SİKLODEKSTRİN MONOMERİ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU.....	32
IV.2. POLİ(LAKTİK ASİT/GLİKOLİK ASİT/2-ETİL-2-HİDROKSİ METİL-1,3-PROPANDİOL) SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU.....	33
IV.3. FUMARAT MODİFİYE POLİ(LAKTİK ASİT/GLİKOLİK ASİT/2-ETİL-2-HİDROKSİ METİL-1,3-PROPANDİOL) SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU.....	36
IV.4. HİDROJELLERİN JEL YÜZDELERİ VE DENGELİŞME SONUÇLARI.....	38
IV.5. BOZUNMA ÇALIŞMALARI.....	38
IV.6. SEM SONUÇLARI.....	39
IV.7. β-SİKLODEKSTRİNLERİN KOMPLEKSLEŞME REAKSİYONLARI SONUÇLARI.....	42
IV.8. ÇÖZÜNÜRLÜK ÇALIŞMASI.....	43

IV.9. İLAÇ YÜKLEMESİ ve SALINIM SONUÇLARI.....	44
IV.10. TARTIŞMA.....	46
BÖLÜM V. SON DEĞERLENDİRMELER VE ÖNERİLER.....	50
KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

β-SİKLODEKSTRİN İÇEREN HİDROJELLERİN SENTEZİ VE İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Siklodekstrinler (CD) ilaç taşıyıcı olarak geniş ölçüde kullanılan polihidroksi bileşiklerin bir serisidir. Bunlar ilaçlarla kompleks yapabilecek farklı boşluk büyüklüğüne, düşük toksisiteye, mükemmel biyouyumluluk ve biyobozunurluğa sahiptir. Siklodekstrinler, hidrofobik boşlukları içine nonkovalent etkileşimler üzerinden geniş ölçüde misafir molekülü içine alabilecek yeteneği elinde bulundurur. İnklüzyon kompleks oluşturma yeteneği ev sahibi molekülün büyüklüğüne ve polaritesine bağlıdır. Bu özel davranış CD' lerin biomedikal ve farmasötik çalışmalarda çok fazla kullanılması sağlar.

Bu çalışmada; yeni bir metakrillenmiş β-siklodekstrin (Met-β-CD) monomeri, β-siklodekstrin ve glisidil metakrilat ile sentezlendi. Çalışmanın devamında hidrojellerin biyobozunma kinetiğini geliştirmek amacıyla halka açılma polimerizasyonu tekniği ile poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) (PLGA-EHPD) kopolimeri sentezlendi. Bu polimerin uç gruplarına çift bağlar ekleyebilmek için monoetil fumaratın, poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) ile reaksiyonu gerçekleştirildi ve monoetil fumarat modifiye PLGA-EHPD (PLGA-FAME) elde edildi. β-CD' nin inklüzyon karakterine dayalı olarak, farklı kompozisyonlarda bir seri hidrojeller, metakrillenmiş β-siklodekstrin, poli (etilen glikol) diakrilat, poli (etilen glikol) metakrilat, N,N'-metilenbisakrilamid, 1-vinil-2-pirolidon, akrilik asit, fumarat modifiye poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) ve fotobaşlatıcıdan oluşan karışımın oda sıcaklığında UV radyasyonu ile polimerizasyonu sağlandı. Hidrojellerin jel yüzdeleri ve kuru jellerin denge şişme değerleri (%) araştırıldı. İlaç absorpsiyonu ve hidrojellerin kontrollü salınım davranışını araştırmak için, suda az çözünen sülfatiazol ve ibuprofen model ilaç olarak seçildiler. Sülfatiazol ve ibuprofen salınımları (37 °C) sırasıyla 260 nm ve 220 nm' de spektrofotometrik olarak saptandı ve ilaç salım yüzdeleri karşılaştırıldı.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND DRUG RELEASE PROPERTIES OF BIODEGRADABLE HYDROGELS HAVING β -CYCLODEXTRIN

Cyclodextrins (CDs) are the series of polyhydroxy compounds widely used as drug carriers. They have different cavity size, low toxicity, excellent biocompatibility and biodegradability. Cyclodextrins possess the ability to include a wide range of guest molecules via noncovalent interactions into their hydrophobic cavities. The ability to form inclusion complexes depends on the size and polarity of the host molecule. This behavior leads CDs to be used widely in the biomedical and pharmaceutical fields.

In this study a new methacrylated β -cyclodextrin (Met- β -CD) monomer was synthesized from the reaction of glycidyl methacrylate with β -cyclodextrin. Following this study, poly(lactic acid/glycolic acid/2-ethyl-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol) (PLGAEHPD), was synthesized to improve the degradation kinetic of hydrogels by ring opening polymerization technique. Monoethyl fumarate was reacted with PLGAEHPD to link double bonds to the terminal of polymer and monoethyl fumarate modified PLGAEHPD was achieved. Based on inclusion character of β -CD, a series of hydrogels with different compositions were prepared by irradiating the mixtures of methacrylated β -cyclodextrin monomer, poly (ethylene glycol) diacrylate, poly (ethylene glycol) methacrylate, N,N'-methylenebisacrylamide, 1-vinyl-2-pyrrolidone, acrylic acid, monoethyl fumarate modified PLGAEHPD (PLGAFAME) and photoinitiator by UV radiation at ambient temperature. Gel percentage of the hydrogels and equilibrium swelling ratios (%) were investigated. Sulfathiazole and ibuprofen were used as sparingly soluble drug models, respectively for the investigation of drug absorption and controlled release behaviours of the hydrogels. Sulfathiazole and ibuprofen releases (37 °C) were determined spectrophotometrically at 260 nm and 220 nm, respectively and drug release percentages were compared.

SEMBOLLER

α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
$\lambda_{\max}$	: Dalga boyu
$^{\circ}\text{C}$	: Derece
K_c	: Assosiasyon sabiti
M	: Ağırlık
m_{∞}	: Hidrojelin denge şişme ağırlığı
m_0	: Hidrojelin kuru ağırlığı
$m_{\text{kuru başlangıç}}$	: Sentez sonrası kuru jelin ağırlığı
$m_{\text{kuru son}}$	: Ekstrakte edilmiş jelin kurutulduktan sonraki ağırlığı
W_0	: Hidrojellerin kuru ağırlıkları
W_{dt}	: Hidrojellerin son ağırlıkları

KISALTMALAR

Ak.A	: Akrilik Asit
β-CD	: Beta-Siklodekstrin
CD	: Siklodekstrin
DCC	: Disikloheksilkarbodiimid
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
EHPD	: 2-Etil-2-Hidroksimetil-1,3-Propandiol
FAME	: Fumarik Asit Monoetil Ester
FT-IR	: Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
GMA	: Glisidil Metakrilat
GPC	: Jel Geçirgenlik Kromatografisi
İBUP	: İbuprofen
Met- β-CD	: Metakrillenmiş Beta-Siklodekstrin
MBA	: N,N'-Metilenbisakrilamid
NaCl	: Sodyum Klorür
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NSAİDs	: Non-Steroid Antienflamatuvar İlaçlar
NVP	: 1-Vinil-2-Pirolidon
PDLLA	: Poli (D,L- laktik asit)
PGA	: Poli (glikolik asit)
PLA	: Poli (laktik asit)
PLGAEHPD	: Poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksimetil-1,3-propandiol)
PLGAFAME	: Monoetil Fumarat Modifiye PLGAEHPD
PLLA	: Poli (L-laktik asit)
PEG-MA	: Poli (Etilen Glikol) Metakrilat
PEG-DA	: Poli (Etilen Glikol) Diakrilat
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
ST	: Sülfatiazol
TEA	: Trietilamin
UV	: Ultraviyole Işını

ŞEKİLLER

	<u>SAYFA NO</u>
Şekil II.1 Hidrojellerin Büzölmüş ve Şişmiş Halleri.....	4
Şekil II.2 Siklodekstrin Molekölünün Görünümü ve Boyut Ölçüleri.....	7
Şekil II.3 α -, β -, γ -Siklodekstrinlerin Moleküler Görünümleri.....	8
Şekil II.4 Moleküldeki Glikoz Halkalarının Sayısına Bağlı Olarak CD' lerin Farklı İç Çapları.....	8
Şekil II.5 CD Molekülündeki Hidroksil Grupların ve Hidrofob Boşluğun Şematik Gösterimi.....	9
Şekil II.6 Biyobozunabilir Polimerlerin Kimyasal Yapıları a) poli(glikolik asit) b) poli(laktik asit) ve c) poli(laktik asit-ko-glikolik asit).....	14
Şekil III.1 Metakrillenmiş β -Siklodekstrin Monomeri Sentez Şeması.....	24
Şekil III.2 Poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) Sentez Şeması.....	25
Şekil III.3 Fumarat Modifiye Poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) Sentez Şeması.....	26
Şekil III.4 İbuprofen Kalibrasyon Eğrisi.....	31
Şekil III.5 Sülfatiazol Kalibrasyon Eğrisi.....	31
Şekil IV.1 Metakrillenmiş β -siklodekstrin Monomerinin FT-IR Spektrumu.....	32
Şekil IV.2 Metakrillenmiş β -siklodekstrin Monomerinin ^1H NMR Spektrumu.....	33
Şekil IV.3 PLGAEHPD Kopolimerine Ait ^1H NMR Spektrumu.....	34
Şekil IV.4 PLGAEHPD Kopolimerine Ait FT-IR Spektrumu.....	34
Şekil IV.5 PLGAEHPD Kopolimerine Ait GPC Kromotogramı.....	35
Şekil IV.6 PLGAFAME Kopolimerine Ait ^1H NMR Spektrumu.....	36
Şekil IV.7 PLGAFAME Kopolimerine Ait FT-IR Spektrumu.....	37
Şekil IV.8 PLGAFAME Kopolimerine Ait GPC Kromotogramı.....	37
Şekil IV.9 Devam PLGAFAME Kopolimerine Ait GPC Kromotogramı.....	38
Şekil IV.10 β -CD İçermeyen Hidrojelin SEM Görüntüsü a) 1000x ve b) 5000x.....	39
Şekil IV.11 % 5 β -CD İçeren Hidrojelin SEM Görüntüsü a) 1000x b) 2000x ve c) 5000x.....	40

Şekil IV.12 Farklı Miktarlarda β -CD İçeren İbuprofen Çözeltilisinin UV-Vis	
Spektrumları : a) 0, b) 5 mg / mL ve c) 10 mg / mL.....	42
Şekil IV.13 Farklı Miktarlarda β -CD İçeren Sülfatiazol Çözeltilisinin UV-Vis	
Spektrumları : a) 0, b) 5 mg / mL ve c) 10 mg / mL.....	42
Şekil.IV.14 İbuprofen- β -siklodekstrin Komplekleşme Termogramı; (a) ibuprofen,	
(b) İbuprofen- β -CD kompleksi.....	43
Şekil IV.15 Sülfatiazol ve İbuprofen İçin Çözünürlük Diyagramları.....	44
Şekil IV.16 İbuprofenin % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği.....	45
Şekil IV.17 Sülfatiazolün % Salınım Miktarlarının Zamana Karşı Grafiği.....	45

TABLÖLAR

	<u>SAYFA NO</u>
Tablo II.1 En Çok Kullanılan Üç Çeşit CD’ nin Fiziksel Özellikleri.....	10
Tablo II.2 Bozunabilir Polimerler ve Kullanım Alanları.....	13
Tablo III.1 Hidrojellerin Kompozisyonu.....	27
Tablo IV.1 Hidrojellerin % Jel Oranı ve % Denge Şişme Değerleri.....	38
Tablo IV.2 Hidrojellerin Ağırlıkça % Kayıpları.....	39
Tablo IV.3 Hidrojellerin İlaç Yükleme Değerleri (mg ilaç / g kuru jel).....	44
Tablo IV.4 Hidrojellere Yüklendi Olan Toplam İbuprofen Miktarı ve Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar.....	46
Tablo IV.5 Hidrojellere Yüklendi Olan Toplam Sülfatiazol Miktarı ve Salınım Deneyi Sonrasında Hidrojel İçinde Kalan Miktar.....	46

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Son yıllarda polimer esaslı biyomalzemelerden ilaç salınımı çalışmalarına olan ilgi oldukça artmıştır. Hız veya zaman kontrollü oral preparatların 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 malzemeler geliştirilmektedir [1].

Hidrojeller hidrofilik yapıları ve mekanik özelliklerinden ötürü biyomalzemelerle 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. Hidrojelleri oluşturan polimer yapı içerdiği fonksiyonel gruplar vasıtasıyla modifiye edilebilirler [1]. Kimyasal veya fiziksel çapraz bağlanma ile birçok biyouyumlu hidrojel sentezlenebilir ve PEG bunların arasında en çok incelenen polimerlerin başında gelmektedir. Sentetik hidrojellerin çoğu biyobozunmazken, poli(laktik asit) ve poli(glikolik asit) gibi fizyolojik ortamda parçalanabilen polimerlerle kopolimerleştirme yoluyla biyobozunur hidrojeller elde edilebilmektedir [2].

İlaç taşıyıcı olarak oldukça fazla kullanılan diğer bir madde de siklodekstrinlerdir. Siklodekstrinler hidrofilik boşluklarına, kovalent olmayan etkileşimler üzerinden, geniş ölçüde misafir molekülleri içine alan dikkat çekici bir yeteneğe sahiptirler. Kompleks oluşturma yeteneği, ev sahibi molekülün polaritesi ve büyüklüğüne bağlıdır. Bu önemli davranış, siklodekstrinlerin ilaç ve biyomedikal alanlarda geniş ölçüde kullanılmasını sağlar [3].

Siklodekstrin temelli hidrojellerin geliştirilmesi ile siklodekstrinlerin inklüzyon kompleksleri oluşturma özelliği ve hidrojellerin şişme özelliği bir araya getirilebilmiştir. Sudaki çözünürlüğü düşük ilaçların siklodekstrin ile kompleks

yaparak taşınabilmesi ilacın etkinliğini arttıracakı için tedavinin kalitesini yükseltecektir [1].

I.2. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı; UV ışınları ile sertleşebilen, fumarik asit ile modifiye edilmiş biyobozunur poliestерlerden çıkılarak hazırlanabilen yeni biyobozunur hidroјeller geliştirmek ve içerdiği siklodekstrin yapısı ile suda az çözünen ilaçların salınımının iyileştirilmesidir. Bu çalışma ile hidroјel yapısındaki siklodekstrinin suda az çözünen ilaçlar olan sülfatiazol ve ibuprofen ile inklüzyon kompleks oluşturması yoluyla enkapsülasyon veriminin ve ilaç çözünürlüğünün arttırılması ve aynı zamanda hidroјel yapısında zaman içinde parçalanarak vücuttan atılabilen bir ilaç taşıyıcı geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda farklı oranlarda siklodekstrin içeren biyobozunur hidroјellerin sentezi yapılacaktır. Siklodekstrin molekülleri hidroјele kovalent bağ ile bağlanacaktır. Bu projede hidroјellerin karakterizasyonu takiben ilacın yüklenmesi ve salınım kinetiğı incelenecektir.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

II.1. HİDROJELLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

II.1.1. Hidrojel Tanımı

Hidrojeller, kendi kuru ağırlıklarının % 10-100 katı kadar suyu bünyelerinde tutabilen, çapraz bağlı ve üç boyutlu hidrofilik polimer ağ yapılarıdır. Suda çözünmezler, sadece şişebilirler. Ayrıca biyouyumlu olmaları sebebiyle oldukça fazla ilgi çekerler.

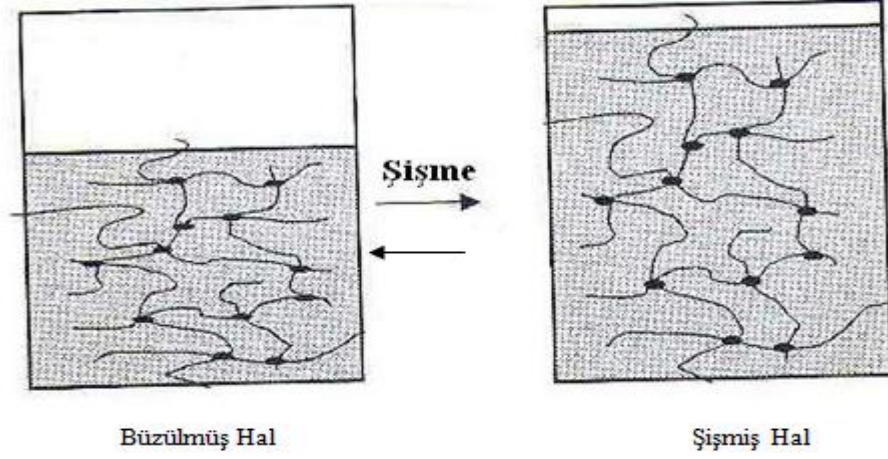
İyonik, hidrojen bağı ya da hidrofobik kuvvetler gibi ikincil kuvvetlerle polimer zincirlerinin oluşturduğu ağ yapıları *tersinir* ya da *fiziksel jeller* denir. Fiziksel hidrojeller homojen değildirler, zincir kümelenmesi, hidrofobik veya iyonik bölgelerin bir araya gelmesi ile heterojen bir yapı oluşturulabilirler.

Kovalent- çapraz bağlı ağ yapıda olan hidrojellere *kalıcı* ya da *kimyasal jeller* denir. Kimyasal hidrojeller, suda çözünür polimerlerin çapraz bağlanmasıyla ya da ağ yapı oluşturmak üzere hidrofobik polimerlerin hidrofilik polimerlere dönüşmesi ile elde edilir. Fiziksel hidrojeller gibi, kimyasal hidrojellerde homojen değildirler. Genellikle, kümeler olarak adlandırılan yüksek çapraz bağ yoğunluğu ve düşük şişme gösteren bölgeler içerirler. Buna, yüksek çapraz bağ yoğunluk kümeleri ile sonuçlanan, çapraz bağlayıcı ajanların hidrofobik kümelenmesi neden olur. Bazı durumlarda, solid konsantrasyonuna, sıcaklığa ve çözücü kompozisyonuna bağlı olarak, jel formülasyonu boyunca faz ayrılmaları oluşabilir ve su dolu boşluklar ya da makroporlar oluşabilir [4].

II.1.2. Hidrojellerin Şişme Davranışı

Hidrojellerin karakteristik özelliği, su varlığında şişerken suyun noksanlığında büzülmesidir. Polimer zincirinin hidrofillik özelliği ve çapraz bağ yoğunluğu, hidrojin 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 [4].



Şekil II.1 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 [4]. 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 hidrofilik 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 [4]. 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 etkileyen 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 büzölmüş jel ise kauçuk elastisitesi etkisiyle genişlemeye çalışır. Bu durumda polimer zinciri üzerine etkiyen yönlendirilmiş kuvvet, tüm jel üzerinde bir basınç oluşturur. Eğer basınç pozitif ise jel şişmeye, basınç negatif ise büzölmeye 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 büzölmesini 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 itererek, 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 [5].

II.1.3. 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 biyomalzeme olmaları, canlı dokuya benziyor olmalarına ve içerdikleri yüksek su oranının, kendilerini çevreleyen dokuya zarar verme yüzdesini azaltmasına bağlıdır. Hidrojellerin diğer avantajları ise, toksik ve alerjik olmayışları ve 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 malzemelerdir. 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.

II.1.4. İlaç Dağıtımında Sentetik Hidrojel

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.

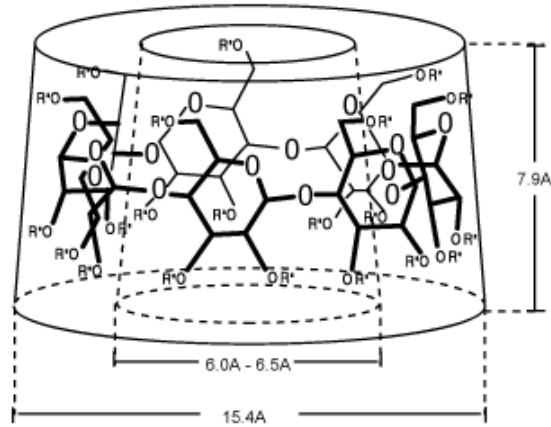
Son zamanların en çok ilgi çeken araştırma konusu olan ilaç dağıtım uygulamalarında kullanılan polimer sisteminin esas materyali hidrojeldir. Hidrojel hidrofilik karakterlerinden ve biyo-uyumlulukları nedeniyle biyomalzeme olarak önem kazanmıştır [6]. Her ne kadar hidrojel doğal ya da sentetik kökenli olsalar da, çeşitli biyomedikal uygulamalarda ilgi odağı olanlar kovalent bağla çapraz bağlanmış sentetik hidrojelidir [7-14]. 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. Hidrojel, güvenli bir şekilde taşıma sistemi olarak kullanılabilmesi için, polimerizasyon sonunda kalıntı monomerlerin ve yan ürünlerin çıkarılması şarttır. Bu nedendir ki uygulamalarda ilk olarak hidrojel ilaç kullanılmaksızın polimerize edilir ve ardından ekstrakte edilen hidrojel ilaç yüklemesi yapılır. İlaç salınımının difüzyonel hızı ise sudaki yüksek şişme derecesiyle kontrol edilir [7,10].

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 [6].

II.2. SIKLODEKSTRİNLER

Siklodekstrinler (CD), nişastanın, pek çok organizma tarafından (örneğin; *Bacillus macerans*) üretilen trans-glikozilaz enzimi tarafından parçalanması sonucu endüstriyel olarak üretilmektedir. Siklodekstrinler, yapılarındaki iç boşlukta organik bileşikler depolayarak inklüzyon kompleksleri oluştururlar, böylece birkaç fonksiyonel özelliği taşıyabilirler. Tekstil, eczacılık, boya sanayi, gıda, tıbbi tekstiller, kozmetik vb. sektörlerde kullanılmaktadırlar [15,16].



Şekil II.2 Siklodekstrin molekülünün görünümü ve boyut ölçüleri

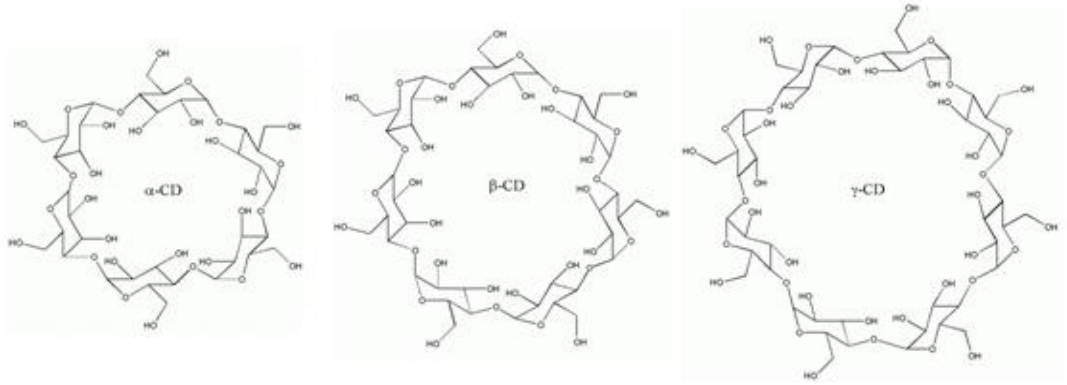
En küçük yapıtaşı olan sakkaritler, birleşerek oligosakkaritleri meydana getirirler ve bunların da birçok çeşidi vardır. Siklodekstrinler de bir çeşit oligosakkarittir ve nişastanın transglikozilaz enzimi ile enzimatik parçalanması sonucu ile elde edilirler. Birbirlerine (α -1,4) bağı ile bağlanmış 6, 7, 8 veya daha fazla glikopiranoz yapıtaşlarından oluşurlar ve halka yapıda konik şekle sahiptirler. Altı adet glikopiranoz ünitesi içerenler alfa (α), yedi adet içerenler beta (β) ve sekiz adet içerenler gama (γ) siklodekstrin (CD) olarak adlandırılmaktadırlar.

İlk olarak 1891 yılında Viliers tarafından bulunmuş ve ‘cellulosine’ olarak adlandırılmıştır. İlerleyen zaman içinde, farklı araştırmacılar tarafından, önce halkalı

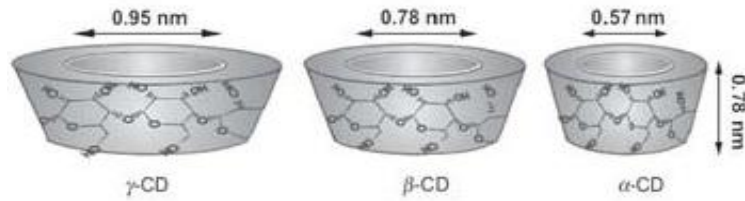
oligosakkaritler oldukları karakterize edilmiş, daha sonra nişastadan kristalin dekstrinlerin elde edilebildiği anlaşılmış ve bunlar α ve β siklodekstrinler olarak adlandırılmış, ancak 1935 yılına gelindiğinde γ -CD bulunmuştur [16].

II.2.1. Siklodekstrinlerin Molekül Yapıları

Siklodekstrinler (CD) halka şeklindedir ve bu halkalı yapı üstten kesik bir koniğe benzemektedir. C6 atomunun C2 ve C3' deki hidroksil gruplarına göre rotasyon yapabilmesinden ötürü CD boşluğu sona doğru daralmaktadır. Şekilde görüldüğü gibi, moleküldeki glikoz halkalarının sayısına bağlı olarak CD' ler, farklı iç çaplara sahiptirler.



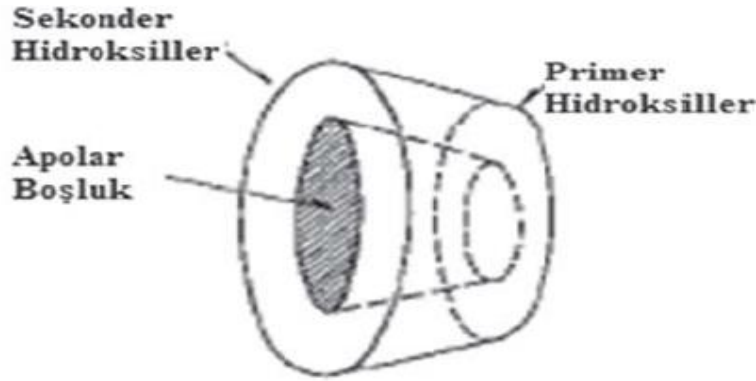
Şekil II.3 α -, β -, γ -siklodekstrinlerin moleküler görünüşleri



Şekil II.4 Moleküldeki glikoz halkalarının sayısına bağlı olarak CD lerin farklı iç çapları

CD' lerin yapısındaki hidroksil grupları en dış kısımda yer almakta ve tek elektronlar iç kısımda glikozid bağlarının oksijen atomlarıyla eşleşmektedir. Böylece siklodekstrin molekülü apolar yapıya sahip olur, boşluk kısmı elektron yoğun olup hidrofobik karakterdedir, boşluk girişleri hidrofilik etkileşimler için

uygun bir dış yüzeye sahiptir. Bu yapının bir gereği olarak birincil hidroksil grupları daralan tarafta yer alırken, ikincil hidroksil grupları geniş tarafta yer almaktadır.



Şekil II.5 CD molekülündeki hidroksil grupların ve hidrofob boşluğun şematik gösterimi

Polar ve hidrofilik bir dış yüzeye ve hidrofobik boşluğa sahip olmalarından ötürü CD' ler, hidrofilik ortamda hidrofob bileşiklere ev sahipliği yapabilmektedirler. Bunun sonucu olarak birçok organik bileşik ile kompleks oluşturabilmektedirler. CD' lerin iç kısımlarındaki boşluk sayesinde, organik maddeler bu boşluğa girerek inklüzyon kompleksi oluştururlar ve bu organik maddelerin buharlaşma basıncı azaldığı için bu maddelerin zaman içinde serbest bırakılması daha düzenli ve kontrollü bir hale gelmektedir.

CD' lerin dikkat çekici olan bu hidrofobik bileşikleri yapısına alabilme yeteneğinden eczacılıktan kozmetiğe, yiyecek üretiminden birçok malın üretimine kadar birçok alanda faydalanılmaktadır [16].

II.2.2. Siklodekstrinlerin Özellikleri

Sıcaklık yükseldikçe CD' lerin çözünürlüğü artmaktadır. Kimyasal bileşikler, CD' lerle çok çeşitli reaksiyonlar verdiği için çözünürlük saf hale göre çok farklı değerler alabilmektedir. CD' ler arasındaki çözünürlük farkının nedeni olarak CD' lerin agregasyonu ve etrafını saran su molekülleri ile etkileşimi düşünülmektedir. Kimyasal sübstituentlerin sayısı ve yapısı çözünürlük üzerinde olumlu veya olumsuz etkiye sahip olabilmektedir. Sübstitusyon derecesinin kontrolü sudaki çözünürlük ve kompleks oluşturabilme yeteneğinin dengelenmesi açısından

önemlidir, çünkü sübstitusyon derecesinin artması sudaki çözünürlüğü arttırırken, kompleks oluşturma kapasitesini zayıflatmaktadır [16].

Tablo II.1 En çok kullanılan üç çeşit CD' nin fiziksel özellikleri

Özellik	α -CD	β -CD	γ -CD
Glukopiranoz ünitelerinin sayısı	6	7	8
Molekül ağırlığı (g/mol)	972	1135	1297
25°C de sudaki çözünürlüğü (% a/h)	14,5	1,85	23,2
Dış çap(A)	14,6	15,4	17,5
İç çap (A)	4,7 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Yükseklik (A)	7,9	7,9	7,9
Boşluk hacmi (A ³)	174	262	427

Asidik hidroliz (asit ile muamelede) de CD' ler, nişastaya göre asidik hidrolize daha dayanıklıdır.

Bazlar ile muamelede, CD' ler, yüksek sıcaklıklara rağmen alkalilere karşı dayanıklıdır. NaOH (sodyum hidroksit) ile 70 °C de işlem sonucunda bile herhangi bir hidroliz gözlenmemektedir.

Yükseltgenler ile muamelede, CD' ler, oksidatif reaksiyon vermektedir.

CD' lerin sudaki çözünürlükleri benzer sakkaritlere göre oldukça düşüktür. Bunun nedeni olarak aşağıdakiler söylenebilir:

- kristal formda CD molekülleri arasındaki kuvvetli bağlar,
- β ve γ CD' lerin ikincil hidroksil gruplarının intramoleküler (molekül içi) hidrojen bağları oluşturmaları sonucu kendilerinin çevreleyen su molekülleri ile hidrojen bağları oluşumunu azaltmaları

Metillenmiş ve etillenmiş CD' ler ise eter, aseton, kloroform gibi pek çok organik çözücüde çözünebilmektedir.

Toksik özellikleri, CD ve türevleri ile ilgili olarak yapılan tüm toksisite çalışmaları, CD' lerin pratikte toksik olmadığını göstermiştir. CD kullanımı ile ilgili bir diğer önemli faktör, CD' lerin atık suda herhangi bir probleme yol açmamasıdır. Çünkü CD' ler, biyolojik olarak parçalanabilmektedir [16].

II.2.3. Siklodekstrinlerin İnküzyon Kompleksleri

Siklodekstrinler yapılarındaki iç boşlukta organik bileşikleri depolayarak inküzyon kompleksleri oluştururlar. Kompleks oluşumu sonrası misafir molekülün bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri değişebilmektedir. Örneğin oksidasyon, hidroliz ve fotokimyasal reaksiyonlara karşı dayanımı artabilmektedir. Uçucu maddelerin buharlaşma hızları önemli ölçüde azalabilmekte ve bunların daha kontrollü ve kademeli olarak serbest bırakılması sağlanabilmektedir. Ayrıca bunların tersine düşük çözünürlüğe sahip moleküllerin kompleks formunda iken çözünürlükleri artmaktadır. Bu nedenle düşük çözünürlüğe sahip ilaçların sudaki çözünürlükleri CD ile kompleks oluşturarak arttırılabilmektedir.

CD molekülünün boşluğu, uygun büyüklük ve kimyasal gruplara sahip misafir moleküllerin içine girip kapsanabileceği bir lipofilik mikroortam sağlamaktır. Lipofilik ortam apolar yapıdaki hidrofob ortamdan kaynaklanır. Bu nedenle CD boşluğuna hidrofobik moleküller, genellikle hidrofilik moleküllerden daha fazla afinite göstermektedir. İnküzyon kompleksinin oluşumu için suyun CD iç boşluğundan uzaklaştırılması gerekir. Çünkü CD' ler sulu ortamda bulunduğu zaman, boşluk içindeki polar su molekülleri apolar iç yüzey tarafından itilmekte ve enerji açısından kararsız bir duruma geçmektedir. Misafir molekülün apolar CD boşluğuna girmesiyle birlikte enerji açısından kararlı bir inküzyon kompleksi oluşmaktadır. Böylece CD' ler sulu ortamda ilaç, küçük anyonlar, karboksilik asit ve alkoller gibi birçok maddeyle kompleks oluşturabilmektedir. Misafir moleküllerin CD ile bağlanması kalıcı olmamaktadır. Kompleks oluşumu, su, kimyasal madde ve CD konsantrasyonuna bağlı bir denge üzerinden yürümektedir. CD ile misafir moleküller arasında H köprüleri, Van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşim gibi kovalent olmayan fiziksel etkileşimler meydana gelmektedir. Çözeltide diassosiasyon-assosiasyon dengesi oluşmaktadır.

CD' lerin inküzyon kompleksi oluşturmalarında 2 önemli faktör rol oynamaktadır. Bunlardan birincisi, kompleks oluşturacak kimyasal maddenin boyutu veya misafir moleküldeki fonksiyonel gruplardır. CD' ler sadece kavite (iç boşluk) çapına uygun büyüklükteki moleküllerle inküzyon kompleksi oluşturabilmektedir. İyi bir kompleks oluşumu için bağlanacak molekülün CD' nin boşluğunu doldurması ve boşluğun çeperleri ile temas halinde olması gerekmektedir. İkinci önemli faktör ise, CD, misafir molekül ve çözücü arasındaki termodinamiksel

etkileşimdir. Kompleks oluşturmaları için misafiri CD' nin içine itecek bir kuvvet olmalıdır.

Kompleksler genellikle 1:1 stokiometride (mol ağırlığı oranı) oluşmakla birlikte, diğer stokiometrilere de oluşan komplekslerin varlığı bilinmektedir. Bu durum, CD' nin boşluğunun büyüklüğüne bağlı olmaktadır. 1:2 kompleks oluşumunda misafir molekülün her bir ucu ayrı bir CD tarafından tutulmaktadır. 2:1 kompleks oluşumunda ise, iki misafir molekül, bir CD ile kompleks oluşturmaktadır [16,17].

II.3. BİYOBOZUNUR POLİMERLER

Biyobozunmayı bir malzemenin yaşayan organizmalar tarafından kimyasal olarak kırılması ve fiziksel özelliklerinin değişmesi olarak tanımlayabiliriz [18]. Polimerik biyomalzemelerin biyobozunması, polimer zincirindeki bağların hidrolitik ya da enzimatik olarak kırılması ve polimerin erozyona uğraması ile gerçekleşir [19]. Bu nedenle polimerik biyomalzemeleri bozunma kinetiğine göre hidrolitik olarak bozunan polimerler ve enzimatik olarak bozunan polimerler diye ikiye ayırabiliriz. Doğal esaslı polimerlerin çoğu enzimatik olarak bozunmaya uğrarlar. Bu polimerlerin kimyasal modifikasyonu ile bozunma hızları önemli derecede değiştirilebilir. Doğal polimerlerin sahip oldukları en güzel miraslardan biri sahip oldukları biyoaktiviteleri, reseptörlere bağlanabilen ligant içerip hücrelere bağlanabilmeleri ve hücreden başlayacak şekilde proteolitik bozunmaya karşı duyarlılık gösterebilmeleridir. Ancak, bu doğal polimerlerin biyoaktiviteleri kendine özgü bir olumsuz özelliğe neden olmaktadır. Bazı polimerler ile birleştirilince çok güçlü immünojenik tepkiler oluşabilmektedir, saflaştırma esnasında bazı kompleks durumlara sahiptirler ve hastalık geçirme olasılıkları vardır.

Sentetik biyomalzemeler genellikle biyolojik olarak inerttirler, özellikleri daha kestirilebilir ve toplu olarak her alanda aynıdır. Spesifik uygulamalara göre özellikleri değiştirilebilir. İmplant olarak enzimatik bozunabilir polimerlere nazaran daha çok hidrolitik bozunabilir polimerler tercih edilmektedir. İlk sentetik esaslı biyomalzeme olarak poli(glikolik asit) ameliyat iplikleri 1960' lı yıllarda sentezlenip kullanılmış ve ardından da ortopedik ve diğer tıbbi uygulamalar için yeni polimerik malzemeler üretilip geliştirilmiştir. Tablo II.2' de biyobozunur polimerler ve onların kullanım alanları verilmiştir.

Tablo II.2 Bozunabilir polimerler ve kullanım alanları

Bozunabilir Polimerler	Kullanım Alanları
1. Sentetik Biyobozunabilir	
Poliesterler	Bariyer membranlar, ilaç taşıma sistemleri,
Poli(glikolik asit)	ortopedik uygulamalar, dikiş iplikleri
Poli(laktik asit)	Uzun süreli ilaç taşıma sistemleri,
ve kopolimerleri	ortopedik uygulamalar, stentler
Poli(kaprolakton)	Kemik kırıklarının tamirinde, dikiş
	iplerinde, yara bağlamada
2. Doğal Polimerler	
Kolajen	İlaç taşıma sistemi, ortopedik
	uygulamalar
Nişasta ve amiloz	İlaç taşıma sistemi
Selüloz	İlaç taşıma sistemi, hücreleri enkapsüle
	etmede

II.3.1. Sentetik Biyobozunur Polimerler

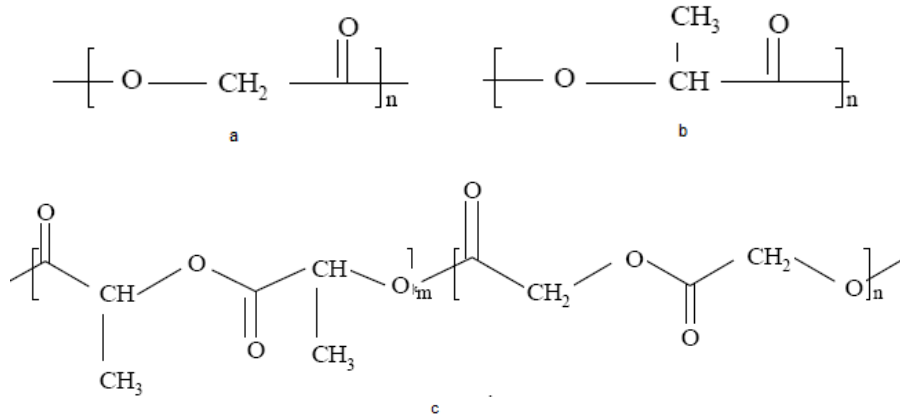
Sentetik biyobozunur polimerlere örnek olarak poli(glikolik asit), poli(laktik asit), poli(laktik-ko-glikolik asit) verilebilir.

Poli(glikolik asit) (PGA) doğrusal bir alifatik poliesterdir ve ilk olarak 1960' lı yıllarda cerrahi kullanımda ameliyat ipliği olarak kullanılmıştır [20]. Halkalı yapıdaki glikolid monomeri, glikolik asidin dimerizasyonu ile elde edilir. Halka açılma polimerizasyonu ile yüksek molekül ağırlıklı PGA elde edilir. PGA yüksek kristalin yapıya sahiptir (yaklaşık olarak % 45-55) ve 220-225 °C' de kristal erime, 35-40 °C' de camsı geçiş sıcaklığı gösterir. Yüksek kristaliniteye sahip olduğu için PGA mükemmel özellik sergiler. Klinik olarak kullanılan diğer poliesterlere göre daha serttir ve yaklaşık olarak 12.5 GPa civarında modüle sahiptir [19]. Fiber şekillenmesi nedeniyle daha çok rezorbe olabilen ameliyat ipliklerinde (sütür) kullanılırlar. Hidrolitik olarak ester zincirinden bozunan PGA, parçalanma ürünü olarak glisine, sonra da ürine, ardından da sitrik asit döngüsü yoluyla karbon dioksit ve suya dönüşür.

Poli(laktik asit), glikolik asidin tam tersi olarak kiral bir moleküldür ve iki adet aktif forma sahiptir; L- ve D- laktik asit [21]. Bu monomerlerin polimerizasyonu ile

semi-kristalin bir yapı ele geçer. Rasemik (D,L)- laktik asit ve mesolaktik asit polimerizasyonu ile amorf polimer oluşur. Poli(L- laktik asit) kristalin (~% 37) bir polimer olup, camsı geçiş sıcaklığı 60-65 °C ve erime noktası da yaklaşık olarak 175 °C' dir. PGA ve PLLA yüksek gerilme mukavemeti ve düşük uzama gösterirken, yüksek modüle sahiptirler. PGA' ya göre daha hidrofob olan PLLA daha düşük bozunma hızı sergiler. Bozunma hızı polimer kristalinite derecesine ve ağ yapının porozitesine bağlıdır. Poli(D,L- laktik asit) (PDLLA) amorf bir polimerdir ve camsı geçiş sıcaklığı 55-60 °C arasındadır. Amorf yapısı sebebiyle PLLA' ya göre daha düşük mukavemete sahiptir (~1.9 GPa). PDDL, mükemmel implant performansı sayesinde biyomedikal uygulamalarda özellikle ortopedik malzeme olarak kullanılmaktadır [22]. Ayrıca PDLLA *in vivo* uygulamalarda yüksek biyouyumluluk ve osteokondüktif potansiyel sergilemektedir. PLA hidrolitik bozunmaya uğrar. İnsan metabolizmasında bozunmaya uğrayan PLA yan ürün olarak laktik aside ve ardından da sitrik döngü ile su ve karbon dioksit dönüşür.

Poli(laktik-ko-glikolik asit) PLGA, yeni bir ko-poliester geliştirmek amacıyla hem L- hem de D,L-laktid ile glikolid halkalı monomerlerinden kopolimerize edilmiştir. PLGA yüzey bozunması yerine kütle erozyonu ile bozunur [23]. PLGA kopolimerinin bozunma hızını etkileyen birden çok değişken vardır. Bunlar kopolimerin kimyasal mimarisi (örneğin; molekül ağırlığı, laktik ve glikolik asit bloklarının uzunluğu, laktik:glikolik asit oranı vb) yapısı ve morfolojisi (örneğin; kristalinitesi, tekrar eden ünitelerin şekli gibi) ve ayrıca kopolimerin elde edilme aşaması ile kopolimerin yerleştirileceği çevrenin şartları olarak sıralanabilir [24]. PLGA semikristalin yapıya sahiptir. Bu nedenle, su absorpsiyonu ya da hidrolizi esnasında amorf bölgeler kristalit bölgelere göre daha kolay hidroliz olur.



Şekil II.6 Biyobozunabilir polimerlerin kimyasal yapıları a) poli(glikolik asit) b) poli(laktik asit) ve c) poli(laktik asit-ko-glikolik asit)

II.4. İBUPROFEN

İbuprofen gibi, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAIDs), araşidonik asitlerin prostaglandinlere dönüşmesinden sorumlu siklooksijenaz enzimleri seçimsiz olarak engeller. Bu ilaçların antienflamatuvar özellikleri, eklem ağrıları, kas ağrıları, baş ağrısı gibi hastalıklar için uygundur. Ayrıca, en son yapılan epidemiolojik çalışmalar göstermiştir ki, NSAIDs' lerin düzenli olarak ağızdan alınımı, prostat, göğüs ve kolon kanserine karşı önleyici etkiler göstermektedir. Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında da NSAIDs' lerin anti-deri kanseri etkiler gösterdiği gözlenmiştir.

Derinin solar radyasyona fazla maruz kalması, siklooksijenaz enzimi sisteminin indüksiyonuna sebep olur ve bu durum güneş yanığı olarak bilinir. Güneşten koruyucu davranış gösteren modifikasyonların kullanımı, *birincil koruma* olarak gösterilebilir. Güneş koruyucuları, solar radyasyona karşı mükemmel koruma sağlıyor olmalarına rağmen, eğer güneşten önce kullanılmıyorsa ve güneşe maruz kalma zamanı boyunca periyodik olarak tekrarlanmıyorsa etkili değildirler.

İkincil fotokoruyucu ajanlar ise, güneşe maruz kaldıktan sonra, solar radyasyonun zararlı etkilerini azaltan ve önleyen maddelerdir. İbuprofen gibi non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, ikincil fotokoruyucu ajanlar olarak, güneş yüzünden meydana gelmiş deri hasarlarına karşı koruyucu etkiler gösterirler [25].

II.5. SÜLFATIAZOL

Sülfatiazol bel ağrısı, bakteriyel zatürre ya da bakteriyel enfeksiyonlarda oldukça fazla kullanılan bir sülfö ilaçtır. İlaç alanında kullanımına, zararlı yan etkileri yüzünden son zamanlarda ara verilmiştir. Pek çok medikal uygulamada sülfatiazolün yerine daha az toksik olan sülfonaminler kullanılmaktadır. Sülfatiazol bakteri, mantar ya da protozoon istilasında akvaryum temizleyici olarak ve pek çok farklı ticari alanda kullanılmaktadır.

Domuz gribi üzerine yapılan son farmakokinetik çalışmalar göstermiştir ki; ağızdan alınan sülfatiazol hızlıca sindirim sisteminde absorbe olur ve idrar yoluyla değişmiş sülfatiazol olarak dışarı atılır. Bu, su kaynaklarında, ölçülebilir miktarlarda sülfatiazolün bulunmasına katkıda bulunur. Toksikolojik datalar, deriyle temas ettiğinde özellikle organik sülfür bileşiklerinin çok zararlı olduğunu gösterir.

Çoğunlukla sülfanilamidden türetilen sülfatiazol, PABA' ya (para-aminobenzoik asit) ihtiyaç duyan bakterilerin metabolik proseslerini kesebilme

yeteneğine sahiptir. Sülfatiazol ile benzer kimyasal yapısı olan PABA bazı bakterilerin zorunlu besinidir. Sülfatiazol bakterilerin çoğalmasını önlemek üzere, PABA' nın dihidropteroat ile folat oluşumuna engel olan bir özelliğe sahiptir.

Sülfatiazol; bakteriyel enfeksiyonların, şeker hastalığının, ödemin, hipertansiyonun ve gut hastalığının tedavisinde ve önlenmesinde kullanılır. Yan etkileri ise; deri döküntüsü gibi alerjik reaksiyonlar, ateş, mide bulantısı, kusma ve zihinsel karışıklıktır.

Sülfatiazol, normal koşullarda kararlı olan bir ilaçtır. Suda çözünürlüğü 25 °C' de 0.5 g/ L' dir. Yüksek erime noktasına sahiptir (200-203 °C) [26].

BÖLÜM III

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

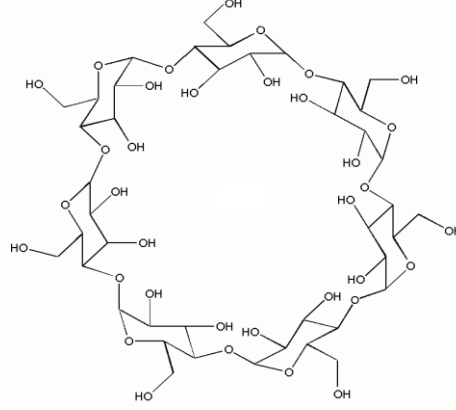
III.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

β -Siklodekstrin

Molekül Ağırlığı: 1134.9 g / mol

Erime Noktası: 255-265 °C

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

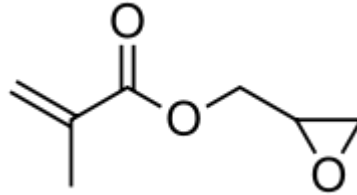


Glisidil metakrilat (GMA)

Molekül Ağırlığı: 142.16 g/ mol

Kaynama Noktası: 192-197 °C

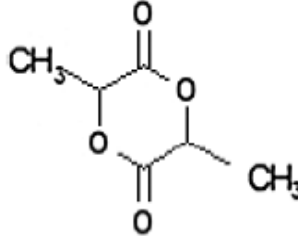
Fluka firmasından elde edilen Glisidil Metakrilat, herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



3,6-dimetil-1,4-dioksan-2,5-dion (D,L-Laktid)

Molekül Ağırlığı: 144.13 g/ mol

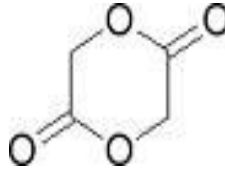
Alfa-Aesar firmasından elde edilen D,L-Laktid, saflaştırma işlemi uygulandıktan sonra kullanılmıştır.



1,4-dioksan-2,5-dione (Glikolid)

Molekül Ağırlığı: 116.07 g/ mol

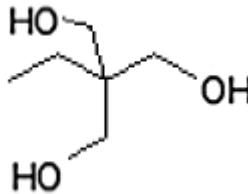
Alfa-Aesar firmasından elde edilen Glikolid, herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



2-etil-2-hidroksimetil-1,3-propandiol (EHPD)

Molekül Ağırlığı: 134 g/ mol

Alfa-Aesar firmasından elde edilen EHPD, herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

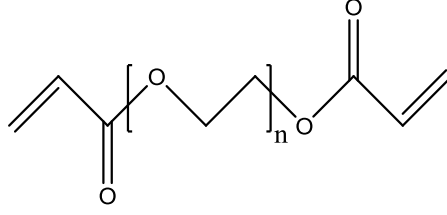


Poli (etilen glikol) diakrilat (PEG-DA)

Molekül Ağırlığı: 258 g /mol

Yoğunluğu: 1.11 g/ mol

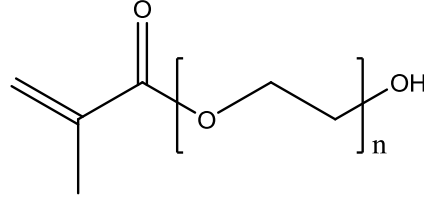
Aldrich firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



Poli(etilen glikol) metakrilat (PEG-MA)

Molekül Ağırlığı: 360 g/ mol

Aldrich firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

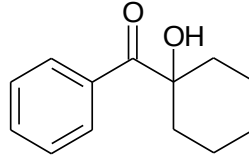


Irgacure-184 (1-Hidroksi-sikloheksil-fenil keton)

Molekül Ağırlığı: 204 g / mol

Erime Noktası: :38 °C

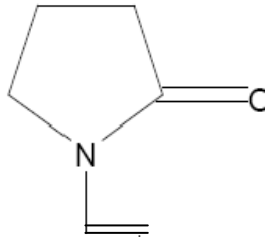
Ciba-Geigy firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



1-vinil-2-pirolidon (NVP)

Molekül Ağırlığı: 111.16 g/ mol

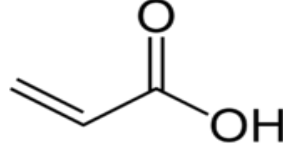
Fluka firmasından temin edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



Akrilik Asit

Molekül Ağırlığı: 72.06 g/ mol

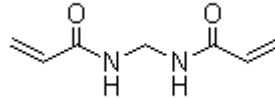
Kempro Kimyasal Mad.ve Dış Tic. Ltd. Şti. firmasından elde edildi. Herhangi bir işlem uygulamadan kullanılmıştır.



N,N'-metilenbisakrilamid (MBA)

Molekül Ağırlığı: 154.2 g/ mol

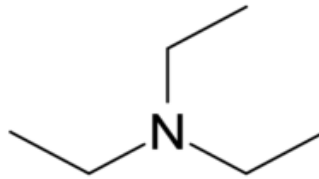
Sigma firmasından elde edildi. Herhangi bir işlem uygulamadan kullanılmıştır.



Trietilamin (TEA)

Molekül ağırlığı: 101.19 g/ mol

Fluka firmasından elde edildi. Herhangi bir işlem uygulamadan kullanılmıştır.

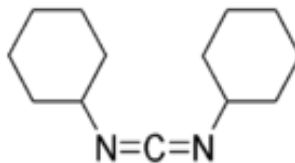


N,N'-disikloheksilkarbodiimid (DCC)

Molekül Ağırlığı: 206.33 g/ mol

Erime Noktası: 33-35 °C

Fluka firmasından elde edildi. Herhangi bir işlem uygulamadan kullanılmıştır.

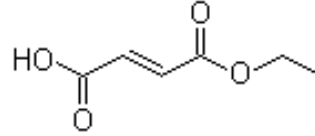


Fumarik Asit Monoetil Ester (FAME)

Molekül ağırlığı: 144.13 g/ mol

Erime Noktası: 64-65 °C

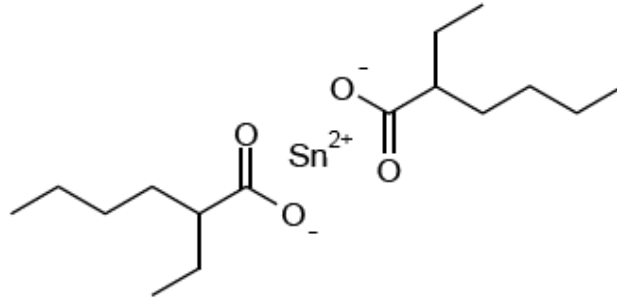
Aldrich firmasından elde edildi. Herhangi bir işlem uygulamadan kullanılmıştır.



Kalay (II) oktoat [Sn(II)Oct]

Molekül Ağırlığı: 405 g/ mol

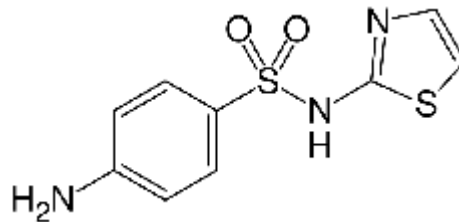
Henkel, Türkiye firmasından elde edildi. Herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.



Sülfatiazol (ST)

Molekül Ağırlığı: 255.319 g/ mol

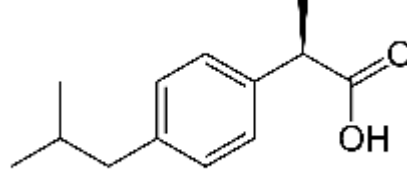
Sigma firmasından elde edildi. Herhangi bir işlem uygulamadan kullanılmıştır.



İbuprofen

Molekül Ağırlığı: 206.3 g/ mol

Atabay firmasından elde edildi. Herhangi bir işlem uygulamadan kullanılmıştır.



Tetrahidrofuran (THF)

Molekül Ağırlığı: 72.11 g/ mol

Kaynama Noktası: 66 °C

Merck firmasından elde edildi. Herhangi bir işlem uygulanmadan kullanılmıştır.



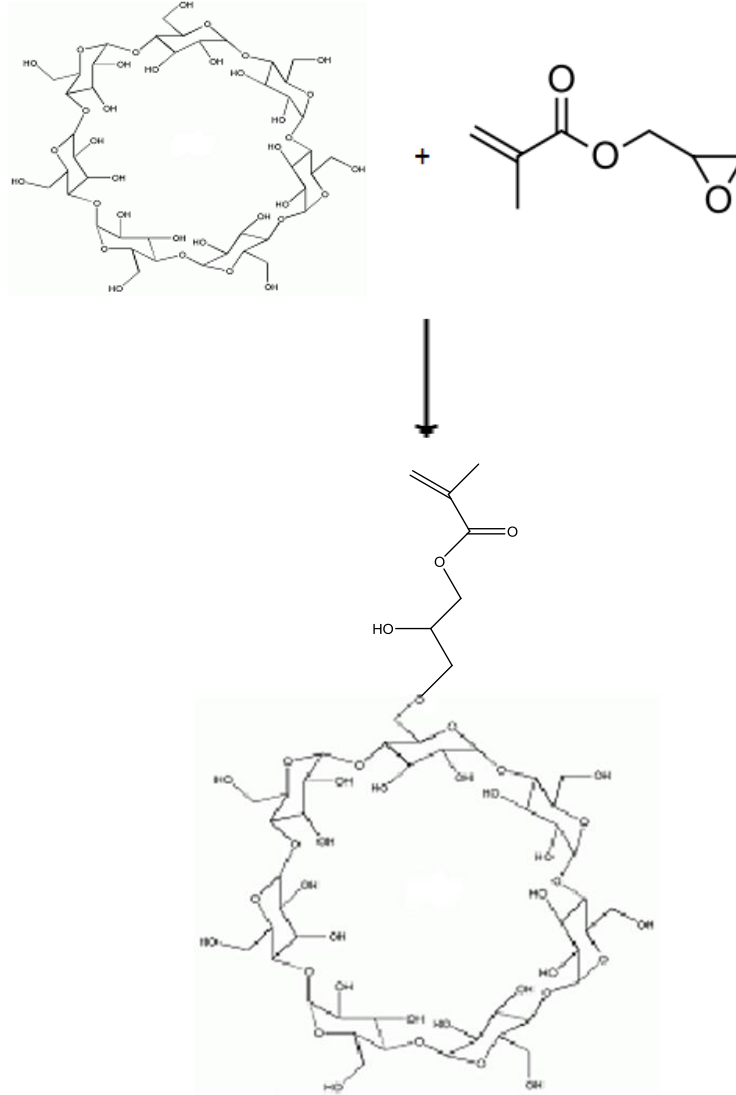
III.2. KULLANILAN CİHAZLAR

- 1) UV Lambası, Osram Ultraviyole 300 ($\lambda_{\max}=365$ nm)
- 2) Teflon® Kalıp
- 3) Vakum Etüvü, Nüve EV018
- 4) UV Spektrofotometre Cihazı, Shimadzu UV-Visible Spektrofotometre UV-2450
- 5) Spektrofotometre Küvetleri, Helma 3 mL' lik
- 6) FT-IR Spektrofotometre Cihazı, Perkin Elmer Spectrum 100 ATR-FT-IR
- 7) Santrifüj, Sigma 3K 30 Laboratory Centrifuge, Soğutmalı Yüksek Devirli Santrifüj
- 8) Jel Geçirgenlik Kromatografisi, Waters (GPC)
- 9) Hassas Terazi: Sartorius Analitik Terazi $\pm 0,0001$ g Hassasiyetli Dijital
- 10) Su Banyosu: Clifton Digital Shaker Bath, 0-100 °C
- 11) pH Metre: LCS LD 108 Dijital pH Metre
- 12) Isıtıcı ve Manyetik Karıştırıcı,
 - a. Janker&Kunkel, Labortechnik IKA-Magnetic Stirrer
 - b. Chiltren Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı, HS31
- 13) Etüv, Genlab Midi/2/A1, 0-100 °C
- 14) Diferansiyel Taramalı Kalorimetre, Perkin Elmer Pyris Diamond (DSC)
- 15) Christ Liyo-filizatör Sistemi
- 16) ^{13}C ve ^1H NMR Spektroskopisi
- 17) Taramalı Elektron Mikroskobu, Philips XL 30 (SEM)

III.3. DENEYSEL YÖNTEMLER

III.3.1. Metakrillenmiş β -CD Monomeri Sentezi (Met- β -CD)

Üç boyunlu bir balon, damlatma hunisi ve magnetik karıştırıcıdan oluşan sisteme 10 g (0.0088 mol) β -CD ve 50 mL sodyum hidroksit (NaOH) konuldu. β -CD' in tamamen çözünmesi için sıcaklık 55 °C' ye ayarlandı. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra, damlatma hunisi yardımıyla 2.5 g (0.0176 mol) glisidil metakrilat (GMA) reaksiyon ortamına yavaş yavaş damlatıldı. Reaksiyona, 55 °C' de 2 saat ve sonra 60 °C' de 3 saat kalacak şekilde devam edildi. Daha sonra balon, sistemden çıkarıldı ve bütün gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışma işleminden sonra, ürün santrifüj edilerek sıvı kısımdan ayrıldı. Ele geçen monomer birkaç kez asetonda çöktürüldü ve tamamen kuruyuncaya kadar 25 °C' de vakum etüvünde tutuldu.

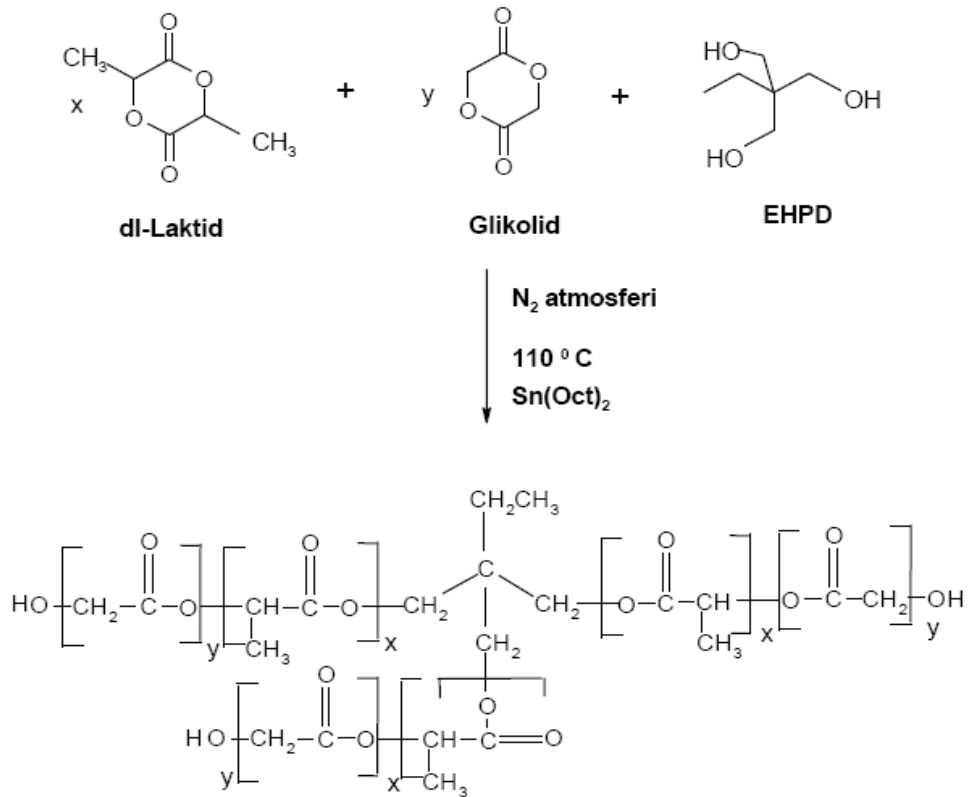


Şekil III.1 Metakrillenmiş β -siklodekstrin monomeri sentez şeması

III.3.2. Poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol)

Sentezi

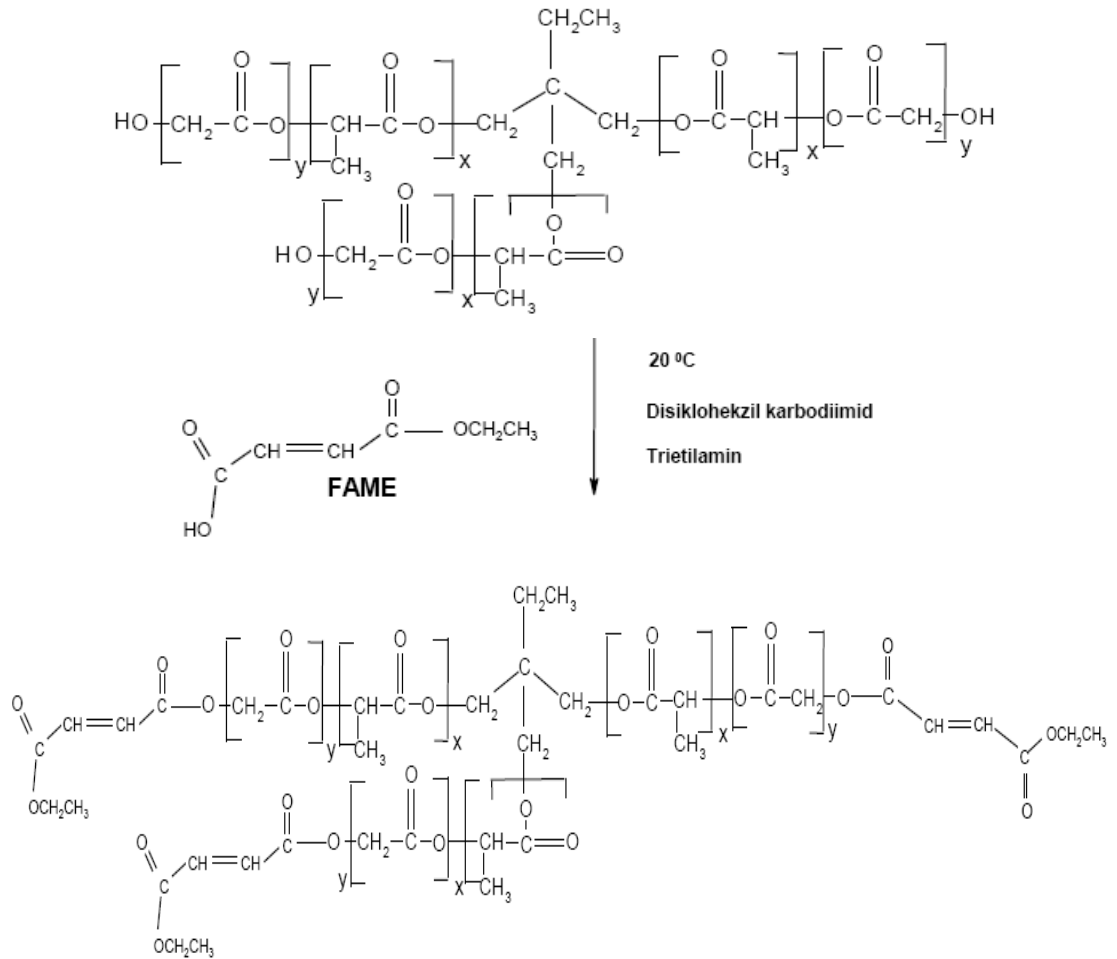
Poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) (PLGAEHPD) halka açılma polimerizasyonu yöntemi ile sentezlendi. D,L-laktid monomeri kullanılmadan önce benzen varlığında kristallendirilip, elde edilen kristaller vakum etvünde kurutuldu. Taze kristallendirilmiş D,L-laktid monomerinden 10.83 g reaksiyon balonuna yüklendi. Ardından, 3.0 g glikolid hiçbir işlem uygulanmadan kristal balonuna eklendi. 1.14 g 2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol (EHPD) tartıldıktan sonra reaksiyon balonuna aktarıldı. Üç boyunlu balon yağ banyosu içine daldırıldı ve inlet kullanılarak sisteme azot gazı verildi. Reaksiyon karışımının sıcaklığı 110 °C' ye ayarlandı. 110 °C' de dengeye gelmiş olan sisteme halka açılma reaksiyonunu başlatmak için katalizör olarak kalay oktoat, D,L-laktidin molce 1/200 oranında olacak şekilde ilave edildi. 24 saat sonunda 110 °C' de karıştırılmış olan sistem diklorometan ile çözülerek reaksiyon balonundan alındı. Olası safsızlıklarından arındırmak için n-hekzanda çöktürüldü. Kopolimer vakum etvünde saklandı. Reaksiyon şeması Şekil III.2' de verilmiştir.



Şekil III.2 Poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) sentez şeması

III.3.3. Fumarat Modifiye Poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) Sentezi

Sayı ortalama molekül ağırlığı GPC' de ölçülüp 1264 g/ mol analiz edilen Poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) kopolimeri modifikasyon reaksiyonu öncesinde vakum altında 100 °C' ye ısıtıldı. 60 mL diklorometan içinde çözünmüş olan kopolimer karışımına 6.43 g fumarik asit monoetil ester (FAME) ilave edildi. Bir behere, bağlayıcı ajan olarak kullanılan disikloheksilkarbodiimid (DCC) 8.83 g tartıldı ve trietilamin (TEA) ilave edildikten sonra 50 mL kloroformda çözüldü. Hazırlanmış olan karışım damlatma hunisine aktarıldı. Azot gazı altında oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan polimer çözeltisine damlatma hunisindeki karışım damla damla ilave edildi. 48 saat sonunda, reaksiyon balonunda disikloheksilüre beyaz bir çökelti halinde çöktü. Reaksiyon sonunda beyaz çökelti süzme işlemi ile ortamdan uzaklaştırıldı. Polimer petrol eterinde çöktürüldü. Reaksiyon şeması Şekil III.3' de verilmiştir.



Şekil III.3 Fumarat modifiye poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) sentez şeması

III.3.4. Hidrojellerin Sentezi

Metakrillenmiş β -siklodekstrin (Met- β -CD), fumarat modifiye poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) (PLGA FAME), PEG-diakrilat (PEG-DA), PEG-metakrilat (PEG-MA), N,N'-metilenbisakrilamid (MBA), 1-vinil-2-pirolidon (NVP), akrilik asit (Ak.A), su ve fotobaşlatıcıdan oluşan çeşitli hidrojel formülasyonları Tablo III.1' de verilmiştir. Hazırlanan her bir formülasyon karışımı çapı 10 mm ve derinliği 2 mm olan yuvarlak hücreler içeren Teflon® kalıba döküldü. Bu işlemten sonra formülasyonlar 3 dakika boyunca UV lambası (OSRAM 300 W, $\lambda_{\max}$ =365 nm) altında kürleştirildiler. Böylece fotopolimerizasyon işlemi gerçekleştirildi.

Tablo III.1 Hidrojellerin kompozisyonu

Örnek	Met- β -CD (%)	PLGA FAME (%)	NVP (%)	PEG-DA (%)	PEG-MA (%)	Ak.A (%)	MBA (%)	Irg. 184 (%)	Su (%)
CD-0	0	10	22	31	27	5	2	3	Toplam ağırlığın %10' u
CD-1	1	10	22	30	27	5	2	3	Toplam ağırlığın %10' u
CD-2	2	10	22	29	27	5	2	3	Toplam ağırlığın %10' u
CD-5	5	10	22	26	27	5	2	3	Toplam ağırlığın %10' u

III.3.5. Hidrojeller Üzerine Yapılan Çalışmalar

III.3.5.1. Şişme Ölçümleri

Şişme değerlerinin hesaplanabilmesi için öncelikle tüm jeller tamamen kuruyana kadar liyo-filizatörde bekletildi. Kuru tartımları alınan jeller daha sonra oda sıcaklığında, saf su ile doldurulmuş beherlere konuldu. 1 gün sonunda sudan çıkarılan jeller tekrar tartıldı.

$$\text{Dengede Ağırlıkça Şişme Yüzdesi (\%)} = (m_{\infty} - m_0) / m_0 \times 100 \quad (\text{III.1})$$

m_{∞} : hidrojin şişmeden sonraki ağırlıkları

m_0 : hidrojin kuru haldeki ağırlıkları

III.3.5.2. Jel Yüzdesi Tayini

Jel yüzdelere hesaplanabilmesi için öncelikle tüm jeller, sentez sonrası liyo-filizatörde kurutuldu. Kuru tartımları alındı. Daha sonra jeller, oda sıcaklığında, saf su ile doldurulmuş beherlere konuldu. 1 gün sonunda sudan çıkarılan jeller liyo-filizatörde tekrar kurutuldu ve tartıldı.

$$\text{Çözünür Oranı (\%)} = (m_{\text{kuru başlangıç}} - m_{\text{kuru son}}) / m_{\text{kuru başlangıç}} \times 100 \quad (\text{III.2})$$

$$\text{Jel (\%)} = 100 - \text{Çözünür Oranı (\%)} \quad (\text{III.3})$$

$m_{\text{kuru başlangıç}}$: sentez sonrası kuru jelin ağırlığı

$m_{\text{kuru son}}$: ekstrakte edilmiş jelin kurutulduktan sonraki ağırlığı

III.3.5.3. Bozunma Çalışmaları

Hidrojellerin bozunma denemeleri fosfat tuz tamponunda (PBS, pH= 7.4) 37 °C’ de gerçekleştirildi. Liyo-filizatörde kurutulan hidrojeller tartıldı (W_0) ve 37 °C’ ye ayarlanmış olan PBS tamponuna aktarıldı. Hidrojeller 20 hafta boyunca tampon çözeltisinde bekletildiler ve ardından liyo-filizatörde kurutulup son tartımları alındı (W_{dt}). Hidrojellerin ağırlık kaybı aşağıdaki denkleme göre hesaplandı.

$$\text{Ağırlıkça (\%)} \text{ kayıp} = (W_0 - W_{dt} / W_0) \times 100 \quad (\text{III.4})$$

III.3.5.4. SEM Çalışması

Sentez sonrası hidrojeller, reaksiyona girmemiş sol kısımlarından arındırılmak için 1 gün süreyle saf suda bekletildi ve ardından liyo-filizatör cihazında kurutuldu.

Daha sonra jellerin, kırık yüzeyleri altın kaplandıktan sonra incelendi. İncelemeler Philips XL 30 marka çevresel taramalı elektron mikroskobu (ESEM) ile gerçekleştirildi.

III.3.6. β -Siklodekstrinlerin Kompleksleşme Reaksiyonları

a) UV-spektrofotometre cihazı ile;

Sülfatiazol ve ibuprofen kullanılarak, 1×10^{-4} mol L⁻¹ konsantrasyonunda 2 ayrı ilaç çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan çözeltilere β -siklodekstrin ilave edildi. Çözeltiler iyice karıştırıldıktan sonra, UV-spektrofotometre cihazı ile UV spektrumlarına bakıldı. β -CD ilavesi öncesi ve sonrasındaki ilacın gösterdiği maksimum absorbansındaki farklılık incelendi.

b) Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) cihazı ile;

Diferansiyel taramalı kalorimetre ile ibuprofen- β -CD kompleksleşmesi incelendi. 1×10^{-4} mol L⁻¹ konsantrasyonunda hazırlanan ibuprofen çözeltisine, β -siklodekstrin ilave edildi. Çözelti iyice karıştırıldıktan sonra, 70 °C’ de vakum etüvüne konuldu. Kurutma işleminin ardından, ele geçen toz madde ve saf ibuprofen DSC’ de analiz edildi. İbuprofen’ e ait erime pikinin kaybolması ile kompleksleşme oluşumu takip edildi.

III.3.7. Çözünürlük Çalışması

0-10 mM konsantrasyonlarda β -siklodekstrin çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilere fazlaca ibuprofen ve sülfatiazol eklendi. Oluşan süspansiyon 25 °C’ de 96 saat karıştırıldıktan sonra ilaç fazlası süzüldü. 70 °C’de vakum etüvünde kurutulan maddeler tartıldı ve başlangıçtaki miktarlarından çıkarılarak, sülfatiazol ve ibuprofenin β -siklodekstrin çözeltisinde çözünme miktarları bulundu. İlaç ve β -CD arasında 1:1 oranında kompleksleşme olduğu kabulüne göre, aşağıdaki eşitlik kullanılarak ortaklaşma (kompleksleşme) sabiti hesaplandı [27].

$$K_c = \frac{\text{eğim}}{\text{kesim noktası} \cdot (1 - \text{eğim})} \quad (\text{III.5})$$

$200 < K_c < 1000$ değerleri kompleksleşme için en uygun değerlerdir. Eğer K_c 200’ den düşük bir değer alırsa kompleks oluşturma güçleşir. K_c değerinin çok yüksek olduğu durumda ise oluşan kompleksin hızlı ayrışması güçleşir. Eğimin 1’

den büyük olması durumunda, 1:1 oranında kompleksten sapma olduğu anlaşılmaktadır.

III.3.8. Çözeltilerin Hazırlanması

a) 90 ppm (mg/ L)’ lik İbuprofen Çözeltilisinin Hazırlanması

90 ppm ilaç çözeltisi için, 1000 mL saf suda 90 mg ibuprofen çözüldü.

b) 620 ppm (mg/ L)’ lik Sülfatiazol Çözeltilisinin Hazırlanması

620 ppm ilaç çözeltisi için, 1000 mL saf suda 620 mg sülfatiazol çözüldü.

c) Bozunma Çalışması için pH= 7.4’ lük Fosfat Tuz Tamponunun (PBS) Hazırlanması

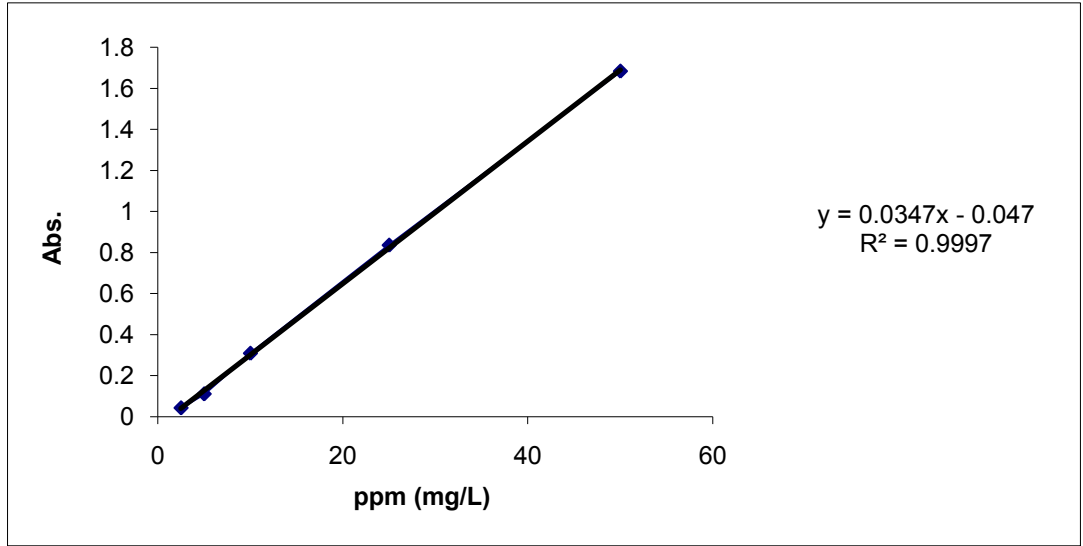
1/15 M KH_2PO_4 ve 1/15 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ çözeltileri ile hazırlandı. Karışım miktarları aşağıda verilmiştir:

$$X \text{ mL } \text{KH}_2\text{PO}_4 + (100 - X) \text{ mL } \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \quad (\text{III.6})$$

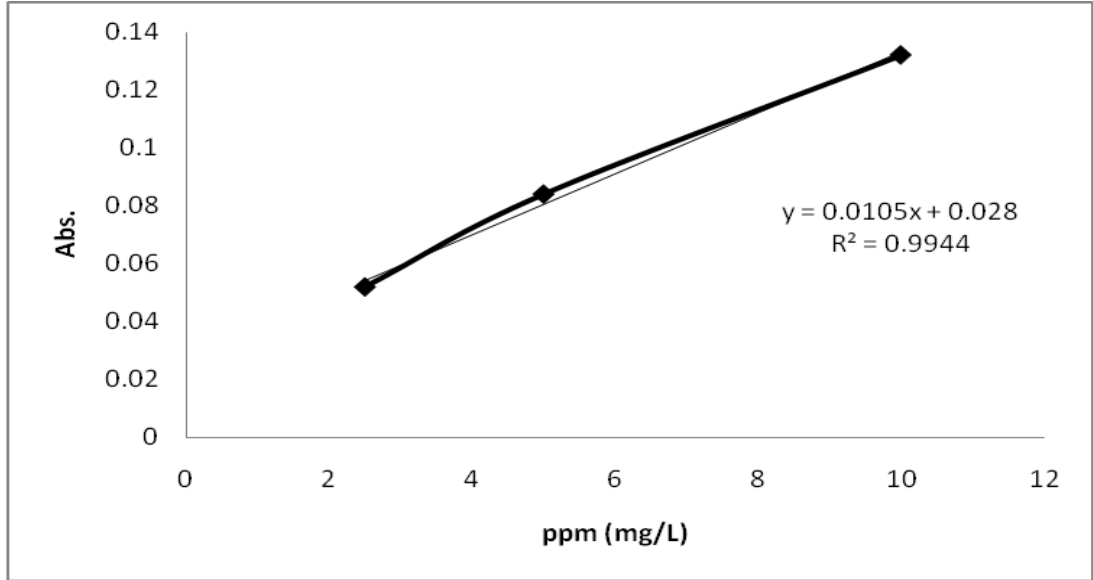
III.3.9. İlaç Yükleme ve Salınımı

Bu çalışmada, ibuprofen ve sülfatiazol model ilaç olarak kullanıldılar. Farklı oranlarda siklodekstrin içeren biyobozunur hidrojellere yüklendiler.

Sentez sonrası hidrojellerin içindeki reaksiyona girmemiş sol kısımlar, su ekstraksiyonu ile ayrılıp, ardından jeller kurutuldu. Kurutulan hidrojeller, 90 ppm’ lik ibuprofen ve 620 ppm’ lik sülfatiazol çözeltisi içeren beherler içinde, 25 °C’ de bir hafta boyunca şişmeye bırakıldı. İbuprofen ve sülfatiazol yükleme (uptake) hesabı için öncelikle kalibrasyon eğrileri hazırlandı. Bir haftalık ilaç yükleme sonrasında jel, ilaç çözeltisinden ayrıldı. Geriye kalan ilaç çözeltisinden 3 ml alındı ve Shimadzu UV-Vis 2450 spektrofotometre cihazı ile ibuprofen için 220 nm’ de, sülfatiazol için 260 nm’ de absorbans ölçüldü. Şekil III.4’ de ibuprofenin kalibrasyon eğrisi, Şekil III.5’ de sülfatiazolün kalibrasyon eğrisi yer almaktadır.



Şekil III.4 İbuprofen kalibrasyon eğrisi



Şekil III.5 Sülfatiazol kalibrasyon eğrisi

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

İbuprofen ve sülfatiazolün salınım deneyinin yapılabilmesi için, 37 °C' ye ayarlanmış çalkalayıcılı su banyosu kullanıldı. Her numune, 20 mL 0.1 M NaCl çözeltisi içine bırakıldı. Belli zaman aralıklarında, numunelerin bulunduğu çözeltilerden 3 mL alınıp, yerine aynı miktarda taze NaCl çözeltisi ilave edildi. Salınan ilaç miktarı, spektrofotometre ile ibuprofen için 220 nm' de ve sülfatiazol için 260 nm' de yapılan ölçümlerle saptandı.

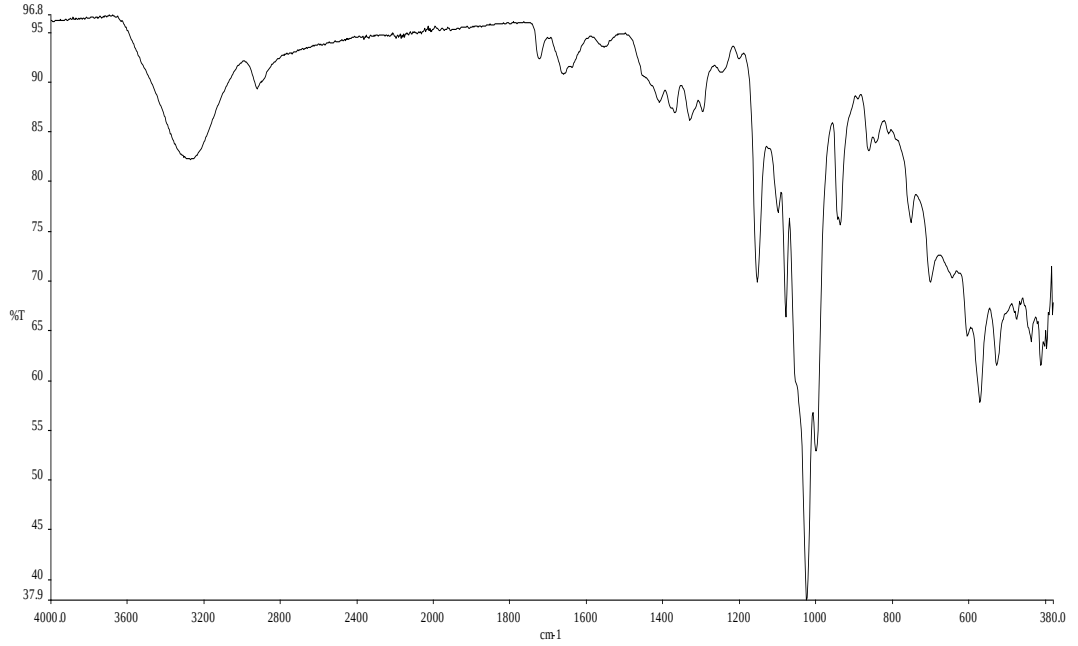
BÖLÜM IV

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

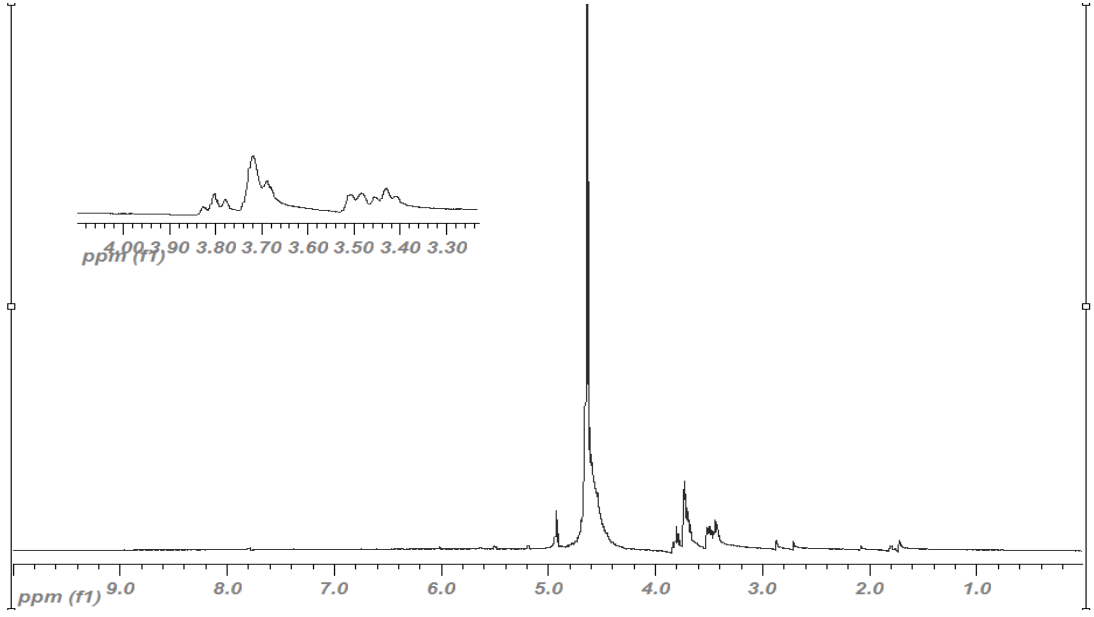
IV.1. METAKRİLENMİŞ β -SİKLODEKSTRİN MONOMERİ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Bölüm III.3.1.' de verilen sentez yöntemiyle; β -siklodekstrinin –OH grubu ile glisidil metakrilatın (GMA) epoksi halkası reaksiyona girerek, metakrillenmiş β -siklodekstrin monomerinin sentezlendiği $^1\text{H-NMR}$ ve FT-IR cihazları ile kanıtlanmıştır.

FT-IR spektrumu Şekil IV.1' de görülmektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ise Şekil IV.2' de görülmektedir.



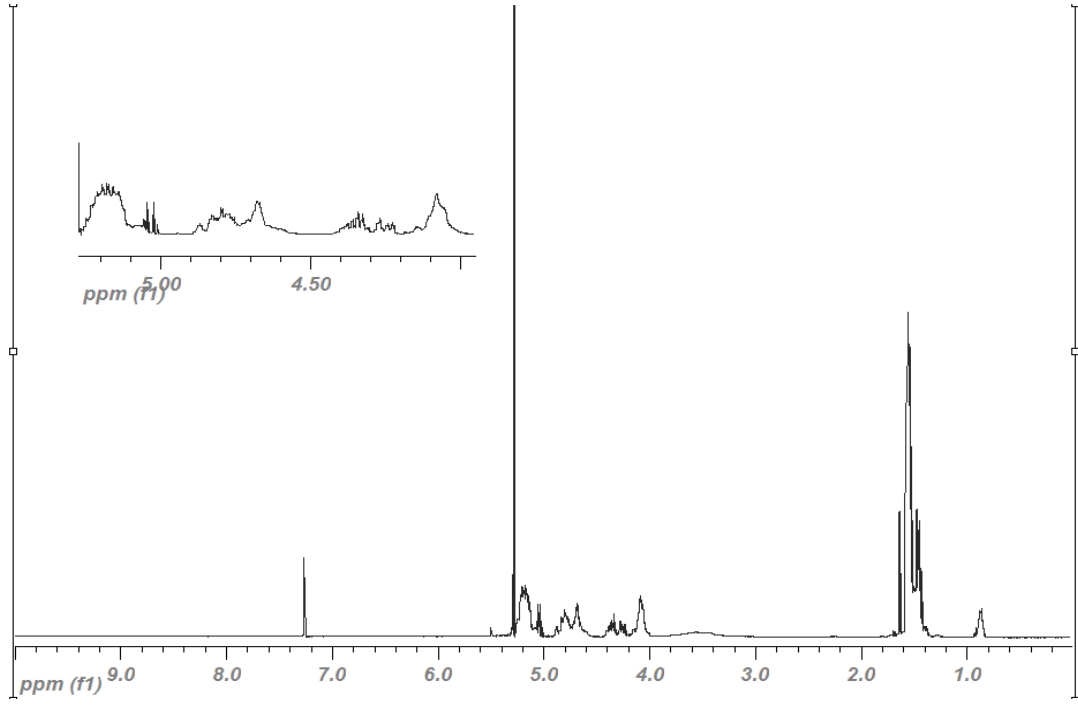
Şekil IV.1 Metakrillenmiş β -siklodekstrin monomerinin FT-IR spektrumu



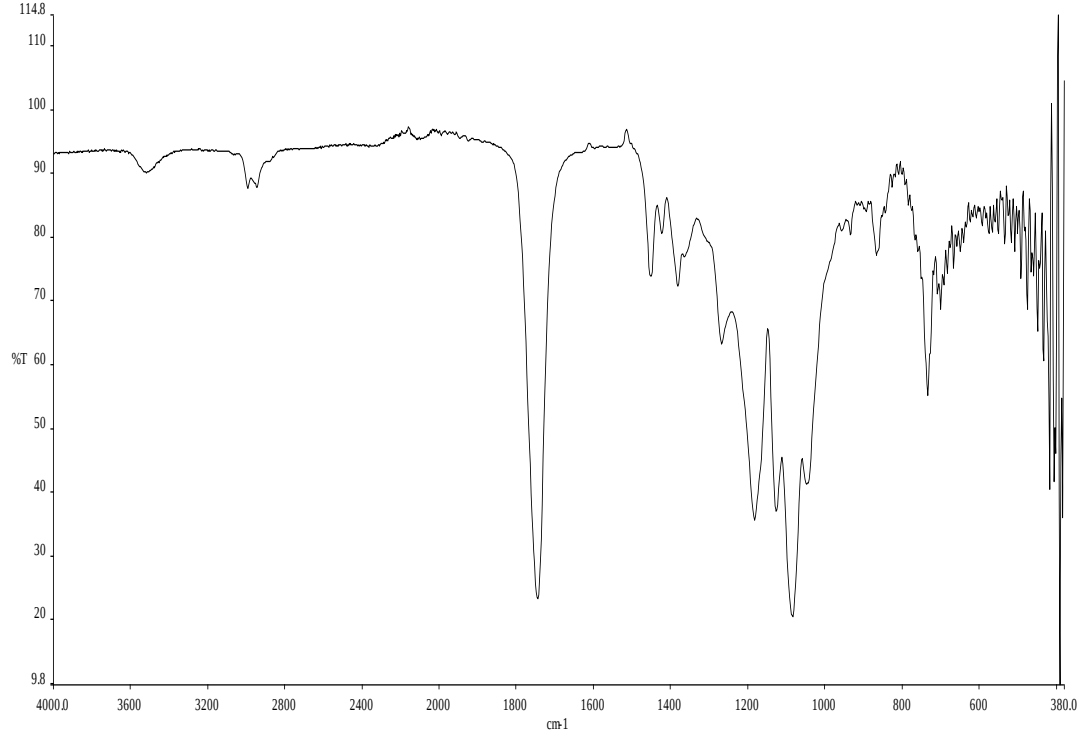
Şekil IV.2 Metakrillenmiş β -siklodekstrin monomerinin ^1H NMR spektrumu

IV.2. POLİ(LAKTİK ASİT/GLİKOLİK ASİT/2-ETİL-2-HİDROKSİ METİL-1,3-PROPANDİOL) SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

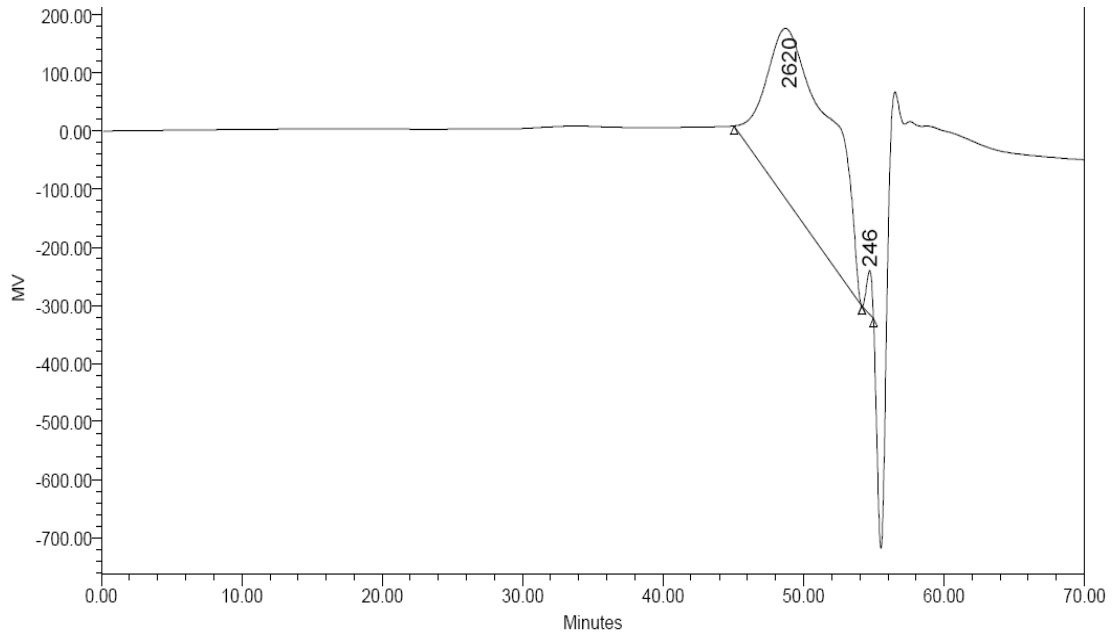
Poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) halka açılma polimerizasyonu yöntemi ile D,L-laktid, glikolid ve 2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol kullanılarak, 110 °C’ de katalizör olarak kalay (II) oktoat varlığında sentezlendi. Karakterizasyon çalışmaları ^1H -NMR ve FT-IR cihazları kullanılarak yapıldı. Şekil IV.3’ de ^1H -NMR spektrumu yer almaktadır. Şekil IV.4’ de FT-IR spektrumu verilmiştir. Molekül ağırlığı ölçümü GPC cihazı kullanılarak yapılmış ve $M_n = 1264$ g/ mol olarak tespit edilmiştir. Şekil IV.5’ de sentezlenen örneğe ait GPC kromatogramı verilmiştir.



Şekil IV.3 PLGAEHPD kopolimerine ait ^1H NMR spektrumu

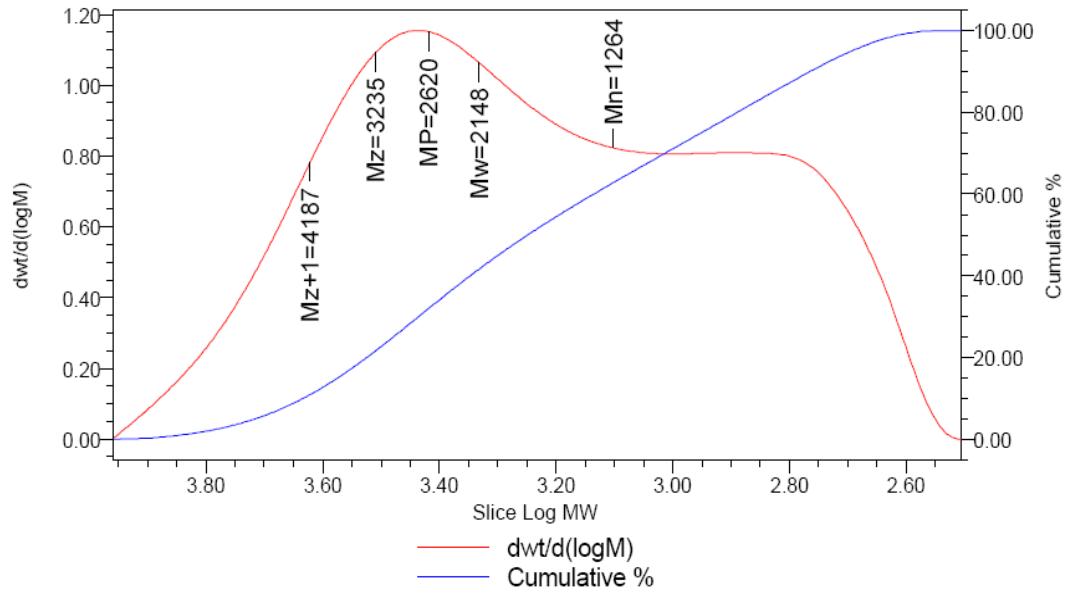


Şekil IV.4 PLGAEHPD kopolimerine ait FT-IR spektrumu



GPC Results

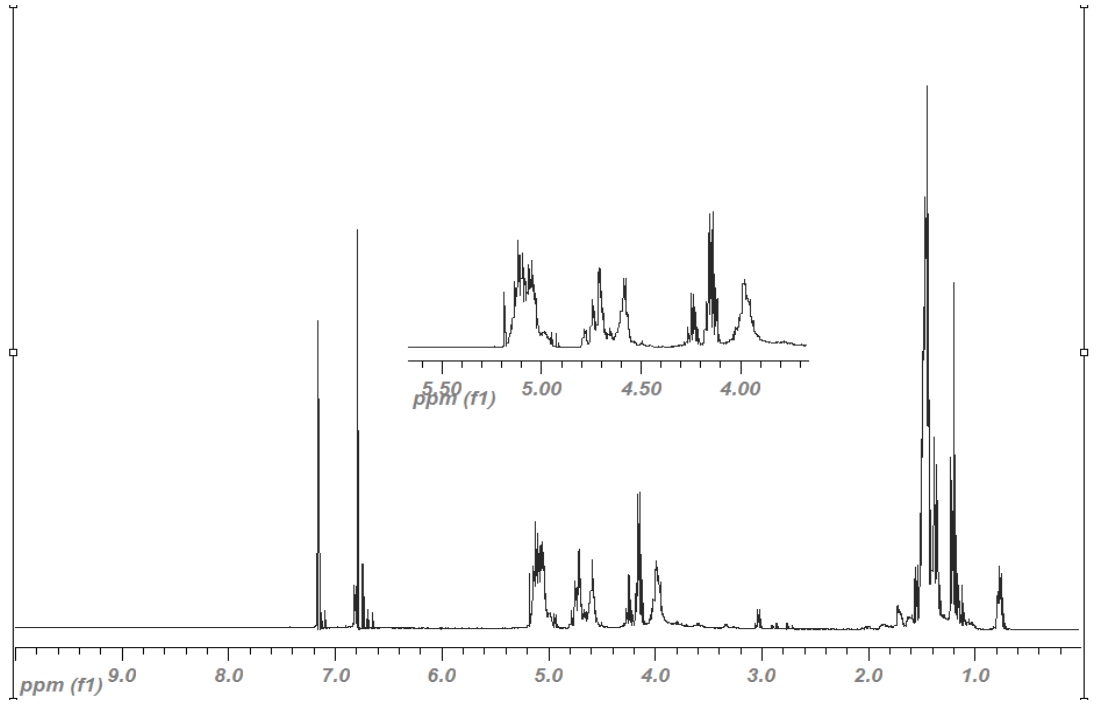
	Mn	Mw	MP	Mz	Mz+1	Mv	Polydispersity	System
1			246					WatersGPC
2	1264	2148	2620	3235	4187		1.698437	WatersGPC



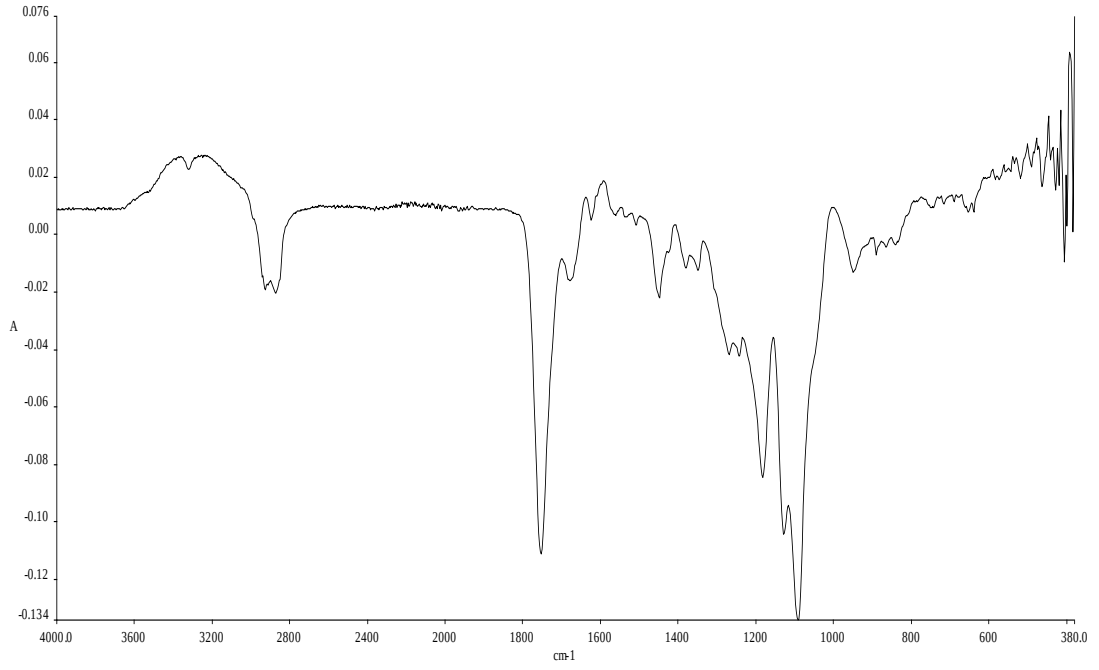
Şekil IV.5 PLGAEHPD kopolimerine ait GPC kromotogramı

IV.3. FUMARAT MODİFİYE POLİ(LAKTİK ASİT/GLİKOLİK ASİT/2-ETİL-2-HİDROKSİ METİL-1,3-PROPANDİOL) SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

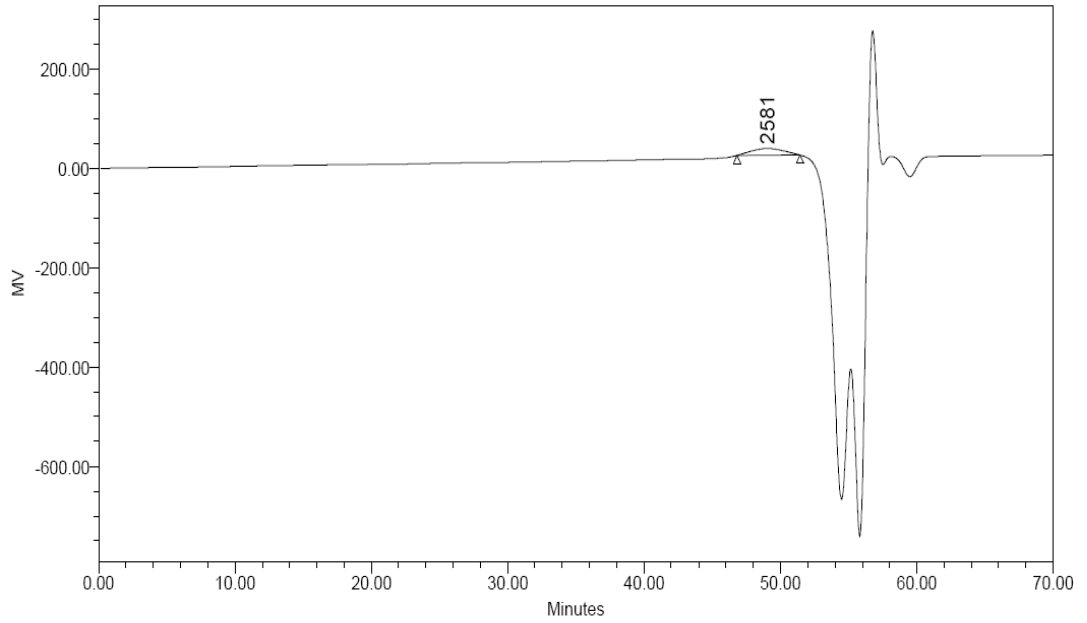
Sayı ortalama molekül ağırlığı GPC’ de ölçülüp 1264 g/ mol olarak bulunan poli(laktik asit/glikolik asit/2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) kopolimeri PLGAEHPD, fumarik asit monoetil ester (FAME) ile reaksiyona sokuldu. Disikloheksilkarbodiimid (DCC) bağlayıcı ajan olarak kullanıldı. Saflaştırma işlemleri sonunda elde edilen kopolimer ¹H-NMR ve FT-IR cihazları ile karakterize edildi. Şekil IV.6’ de ¹H-NMR spektrumu verilmiştir. Şekil IV.7’ de ise, FT-IR spektrumu verilmiştir. Sentezlenen örneğe ait GPC kromatogramı Şekil IV.8’ de verilmiştir.



Şekil IV.6 PLGAFAME kopolimerine ait ¹H NMR spektrumu



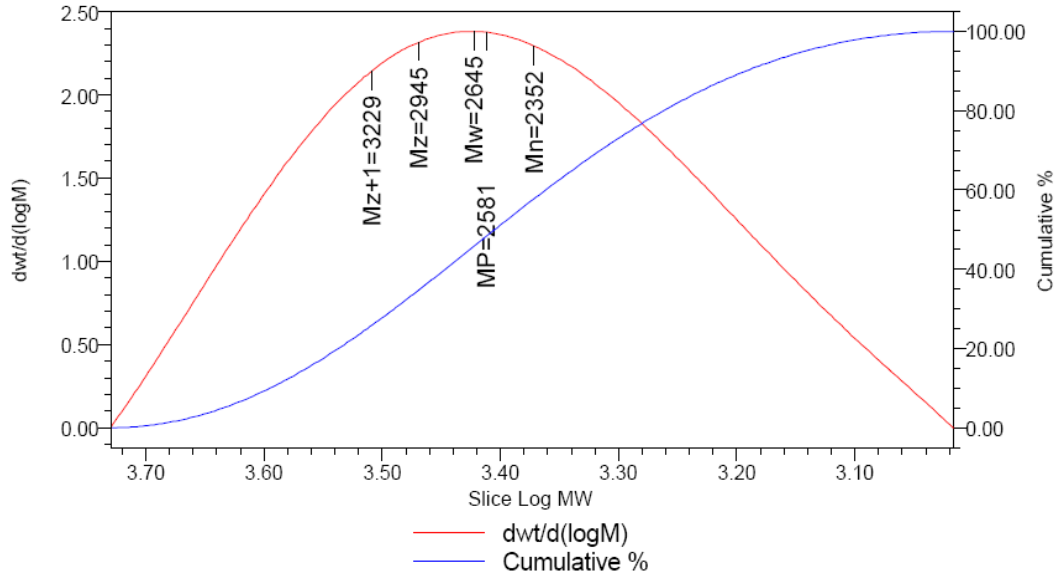
Şekil IV.7 PLGAFAME kopolimerine ait FT-IR spektrumu



GPC Results

	Mn	Mw	MP	Mz	Mz+1	Mv	Polydispersity	System
1	2352	2645	2581	2945	3229		1.124607	WatersGPC

Şekil IV.8 PLGAFAME kopolimerine ait GPC kromotogramı



Şekil IV.9 Devam PLGAFAME kopolimerine ait GPC kromotogramı

IV.4. HİDROJELLERİN JEL YÜZDELERİ VE DENGİ ŞİŞME SONUÇLARI

Bu çalışmada sentezlenen hidrojellerin kompozisyonları Tablo III.1’ de verilmiştir. Sentez sonrası jeller liyo-filizatör cihazı yardımıyla tamamen kurutulmuştur.

Tablo IV.1’ de hidrojellerin jel yüzdeleri ve ağırlıkça şişme sonuçları yer almaktadır.

Tablo IV.1 Hidrojellerin % jel oranı ve % dengi şişme değerleri

Örnek	Jel Oranı (%)	Dengi Şişme Değeri (%)
CD-0	91	32
CD-1	88	34
CD-2	85	35
CD-5	83	37

IV.5. BOZUNMA ÇALIŞMALARI

Hidrojellerin fizyolojik ortamdaki bozunma denemeleri fosfat tuz tamponunda (PBS, pH= 7.4) 37 °C’ de gerçekleştirildi.

W_0 = Hidrojellerin kuru ağırlıkları

W_{dt} = Hidrojellerin son ağırlıkları

$$\text{Ağırlıkça (\%) kayıp} = (W_0 - W_{dt} / W_0) \times 100$$

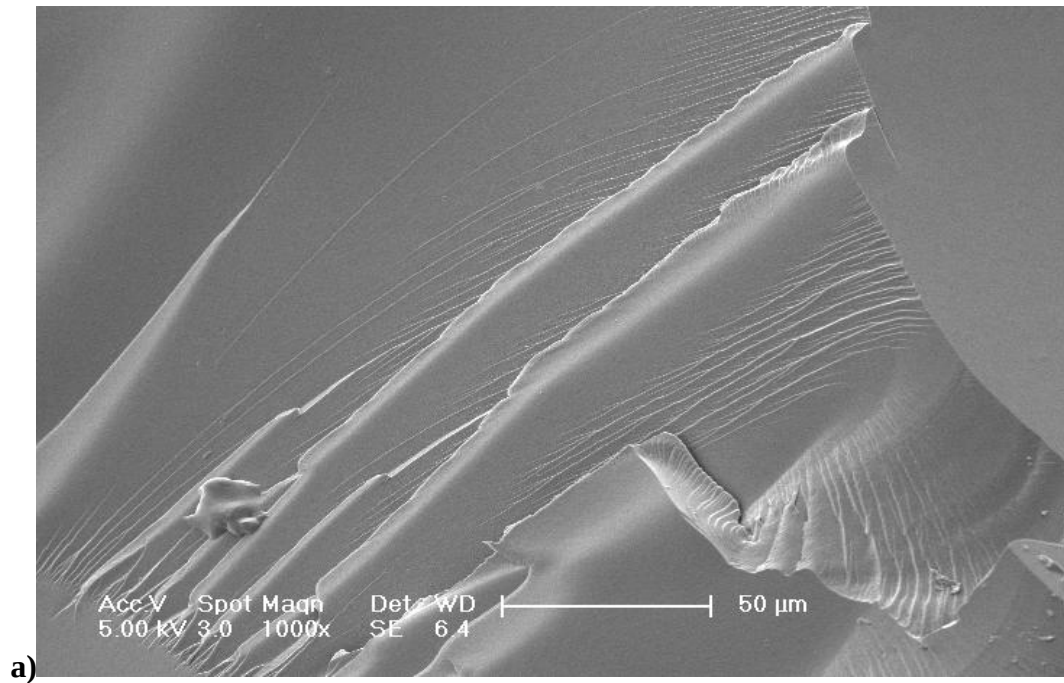
(IV.1)

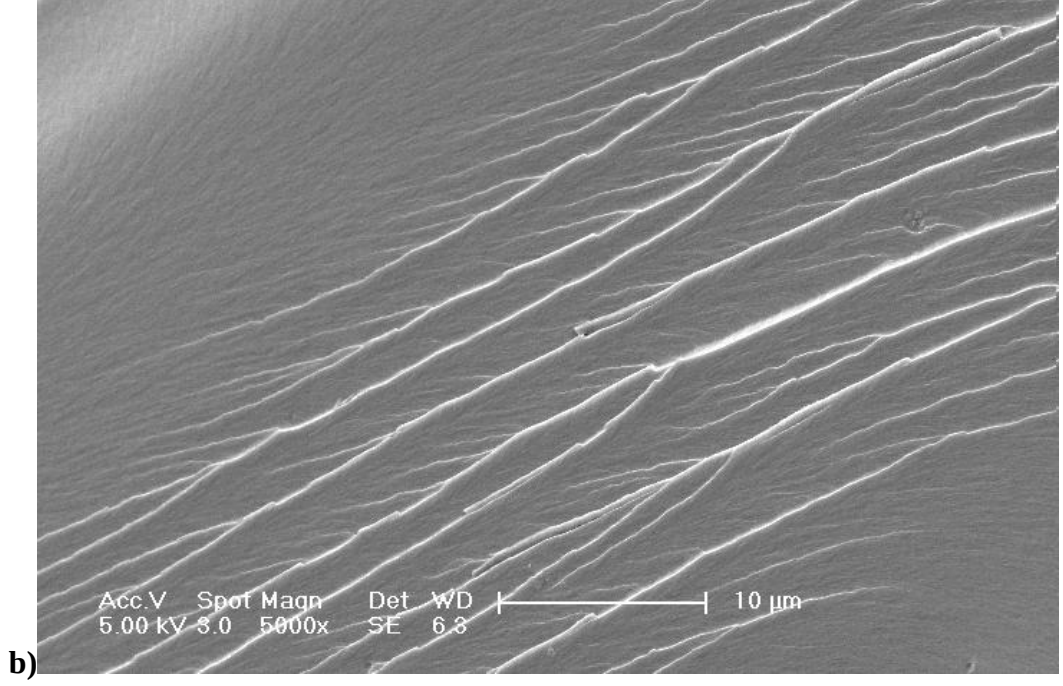
Tablo IV.2 Hidrojellerin ağırlıkça % kayıpları

Örnek	Başlangıçtaki Ağırlık (%)	Kütle Kaybı (%)	20 Hafta Sonunda Ağırlık (%)
CD-0	100	42	58
CD-1	100	39	61
CD-2	100	35	65
CD-5	100	32	68

IV.6. SEM SONUÇLARI

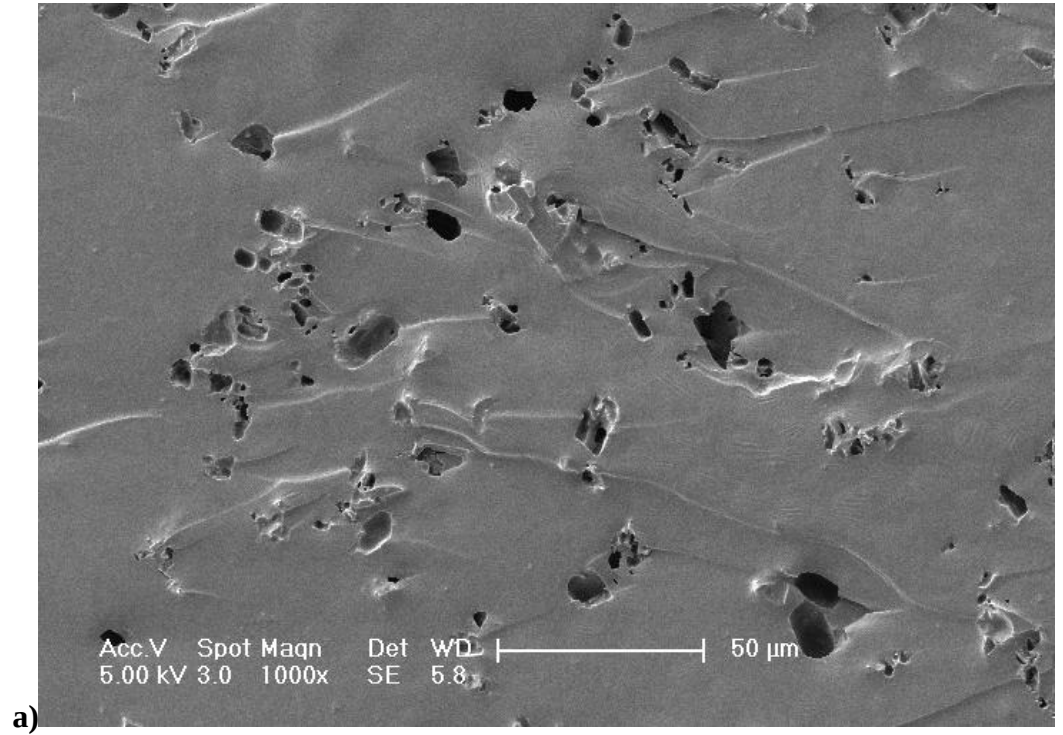
Çözünebilen kısımları ekstraksiyon ile ayrılmış olan jeller, liyofilizasyon sonrasında sıvı azota daldırılarak kırık yüzey morfolojisi taramalı elektron mikroskobu ile incelendi. Şekil IV.10' da β -siklodekstrin içermeyen jellerin SEM görüntüleri verilmektedir.

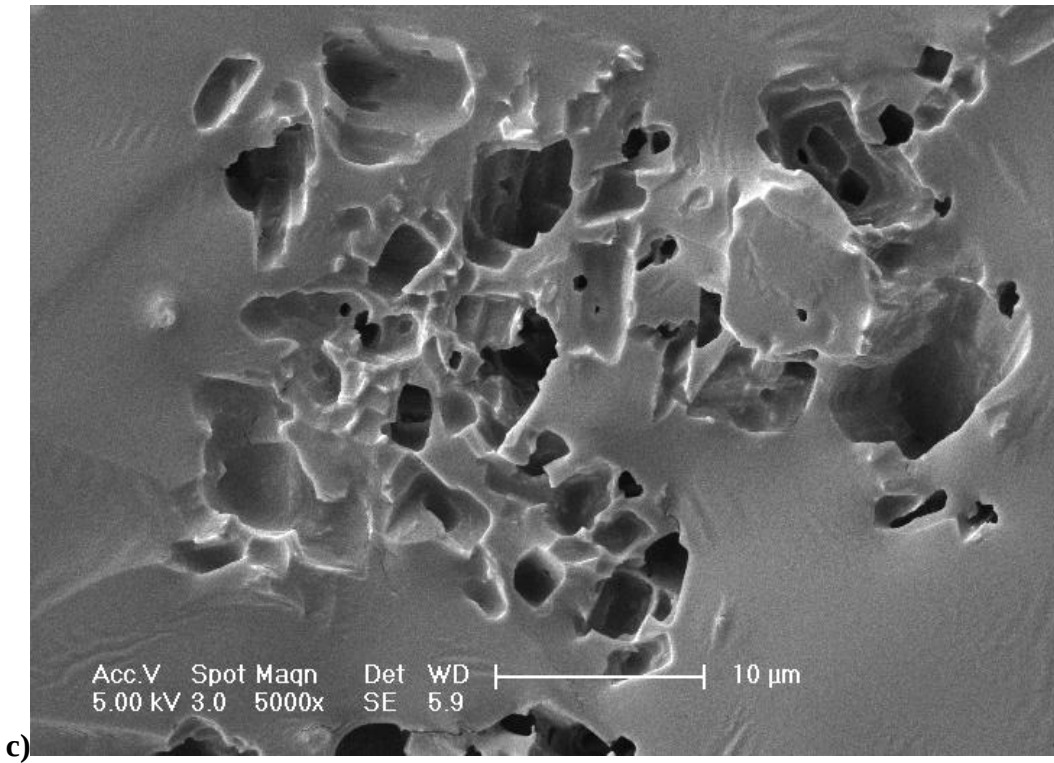
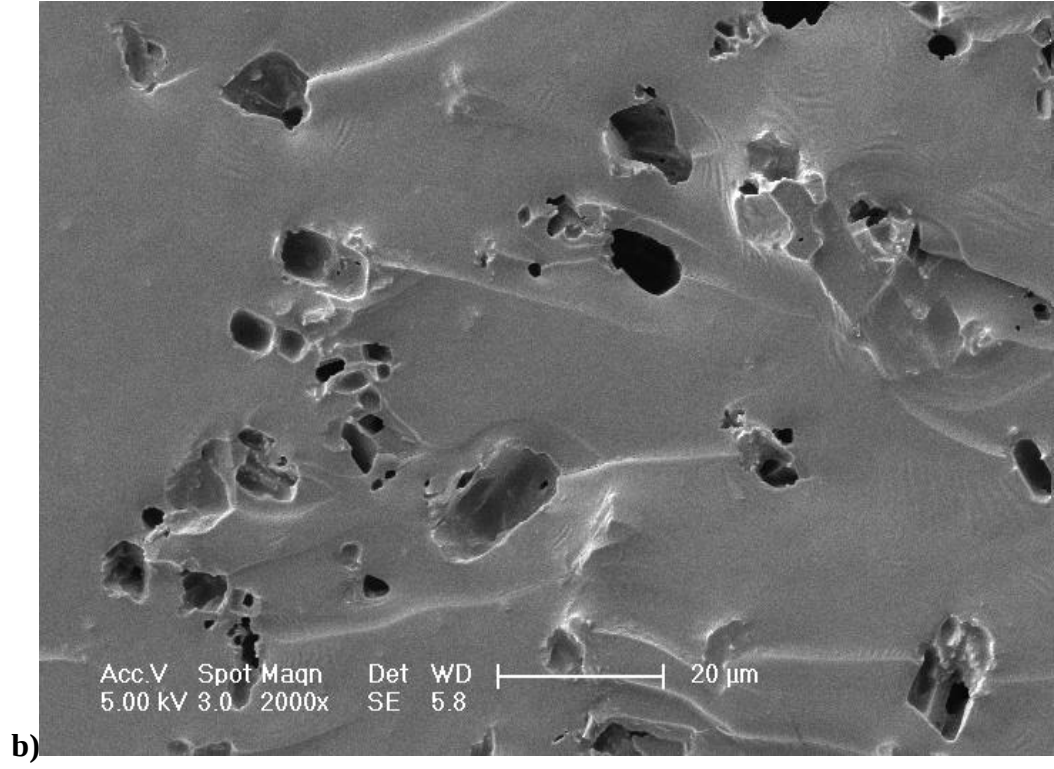




Şekil IV.10 β -CD içermeyen hidrojinin SEM görüntüsü a) 1000x ve b) 5000x

Şekil IV.11' de ise % 5 β -siklodekstrin içeren hidrojinlerin SEM görüntüleri verilmektedir.



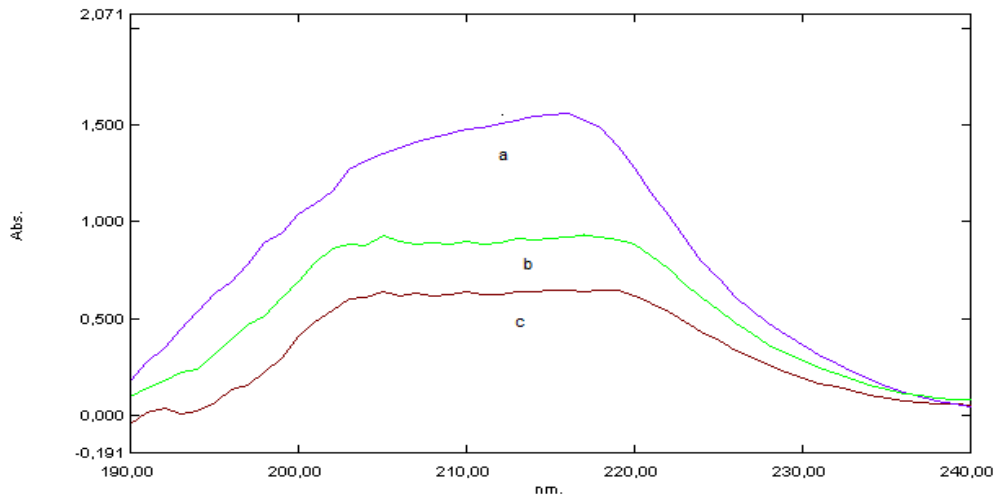


Şekil IV.11 % 5 β -CD içeren hidrojin SEM görüntüsü a) 1000x b) 2000x ve c) 5000x

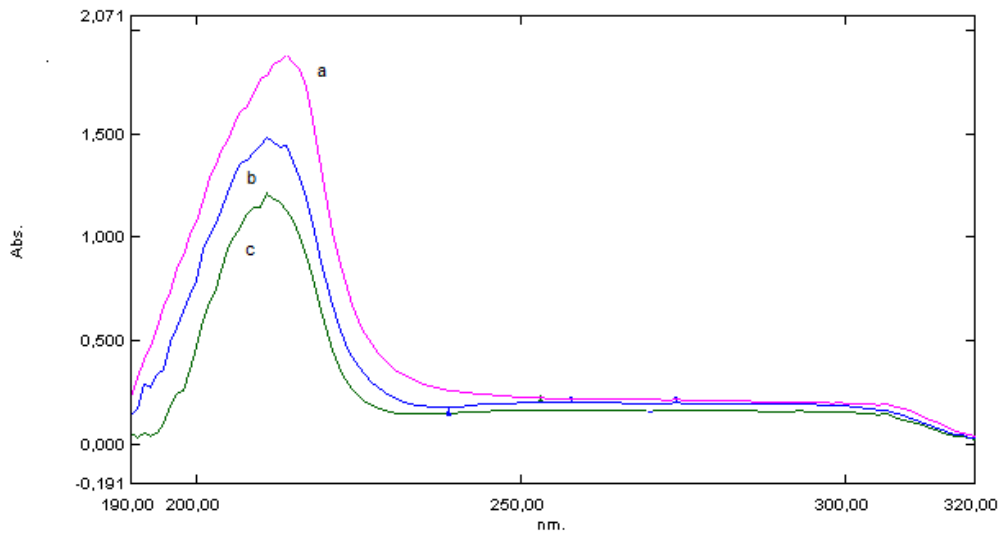
IV.7. β -SİKLODEKSTRİNLERİN KOMPLEKSLEŞME REAKSİYONLARI SONUÇLARI

a) UV-Vis spektrofotometre cihazı ile;

Sülfatiazol ve ibuprofen çözeltilerine farklı miktarlarda β -siklodekstrin ilave edildi ve UV-Vis spektrofotometre cihazı ile UV spektrumlarına bakıldı. Şekil IV.12' de ibuprofen- β -siklodekstrin kompleksleşmesi görülmektedir. Şekil IV.13' de ise sülfatiazol- β -siklodekstrin kompleksleşmesi görülmektedir. Her iki grafikte ilacın absorbans şiddeti, ilaç konsantrasyonu artışıyla azalmaktadır. İlaç ve β -CD arasındaki inklüzyon kompleks oluşumunu göstermektedir.



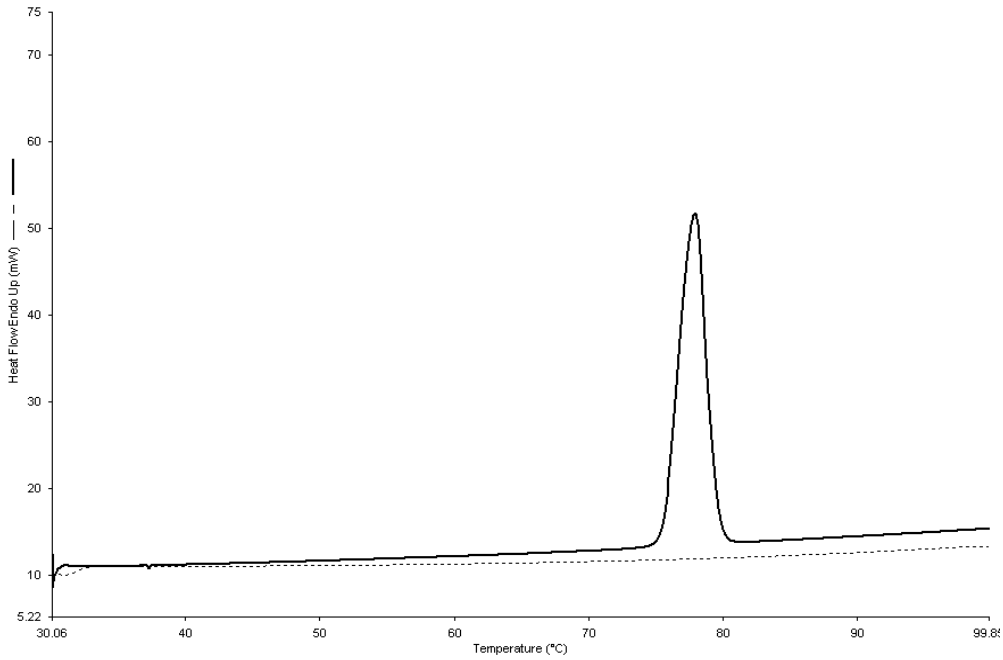
Şekil IV.12 Farklı miktarlarda β -CD içeren ibuprofen çözeltisinin UV-Vis spektrumları : a) 0, b) 5 mg / ml ve c) 10 mg / ml



Şekil IV.13 Farklı miktarlarda β -CD içeren sülfatiazol çözeltisinin UV-Vis spektrumları : a) 0, b) 5 mg / ml ve c) 10 mg / ml

(b) Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) cihazı ile;

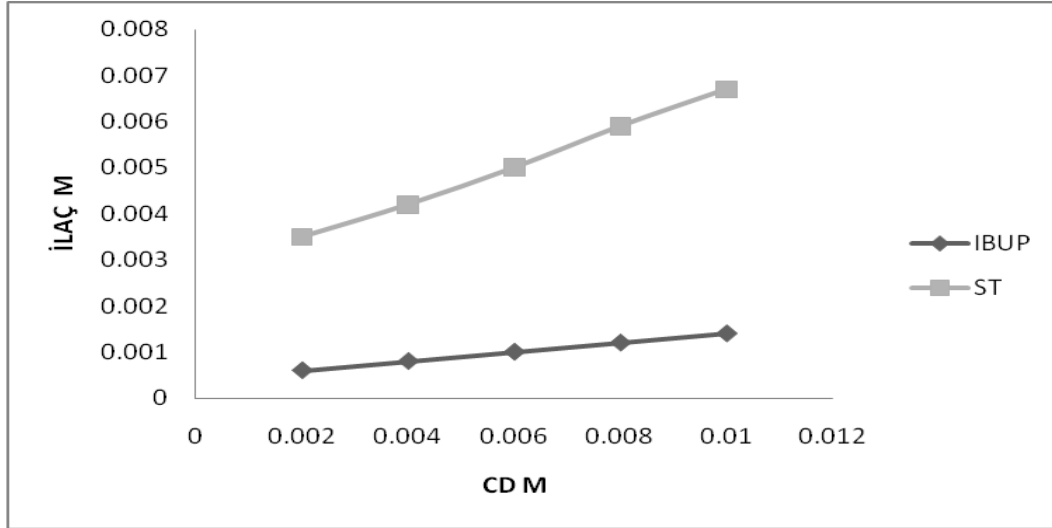
Bu çalışmada, diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılarak β -CD ile ibuprofen arasındaki kompleksleşme incelendi. Termogramda saf ibuprofen' e ait 78°C ' de erime piki gözlenmiştir. 70°C ' de vakum etüvünde bekletilen ibuprofen- β -CD sulu çözeltisinin buharlaştırılma işleminden sonra, ele geçen toz madde DSC ile analiz edildiğinde ele geçen termogramda herhangi bir erime piki görülmemiştir. Erime noktasının kaybolması kompleks oluşumunu kanıtlar.



Şekil IV.14 İbuprofen- β -siklodekstrin kompleksleşme termogramı; a) ibuprofen, b) İbuprofen- β -CD kompleksi

IV.8. ÇÖZÜNÜRLÜK ÇALIŞMASI

0.002, 0.004, 0.006, 0.008 ve 0.010 M konsantrasyonlarında hazırlanan β -siklodekstrin çözeltilerine fazlaca ibuprofen ve sülfatiazol eklendi. Uygulanan 96 saat karıştırma işleminden sonra süspansiyon süzüldü ve ele geçen katı maddeler, 70°C 'de vakum etüvünde kurutuldu. Kurutulan maddeler tartıldı ve başlangıçtaki ilaç miktarlarından çıkarılarak, ilaçların β -siklodekstrin çözeltisinde kompleks oluşturma sabitleri hesaplandı.



Şekil IV.15 Sülfatiazol ve ibuprofen için çözünürlük diyagramları

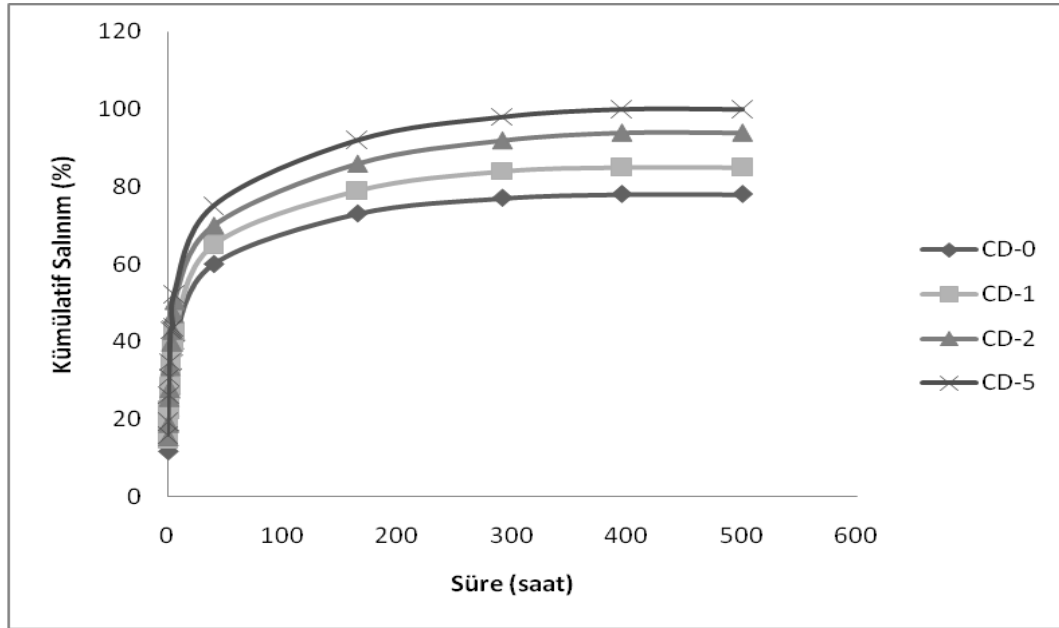
IV.9. İLAÇ YÜKLEMESİ ve SALINIM SONUÇLARI

Hazırlanan hidrojeller, 25 °C’ de 90 ppm’ lik ibuprofen ve 620 ppm’ lik sülfatiazol çözeltilerinde dengeye ulaşana kadar şişmeye bırakıldılar. Daha sonra, ilaç çözeltilerinden hidrojellerin içlerine giren ilaç miktarları (mg ilaç / g kuru jel) hesaplanıp sonuçlar Tablo IV.3’ de verilmiştir.

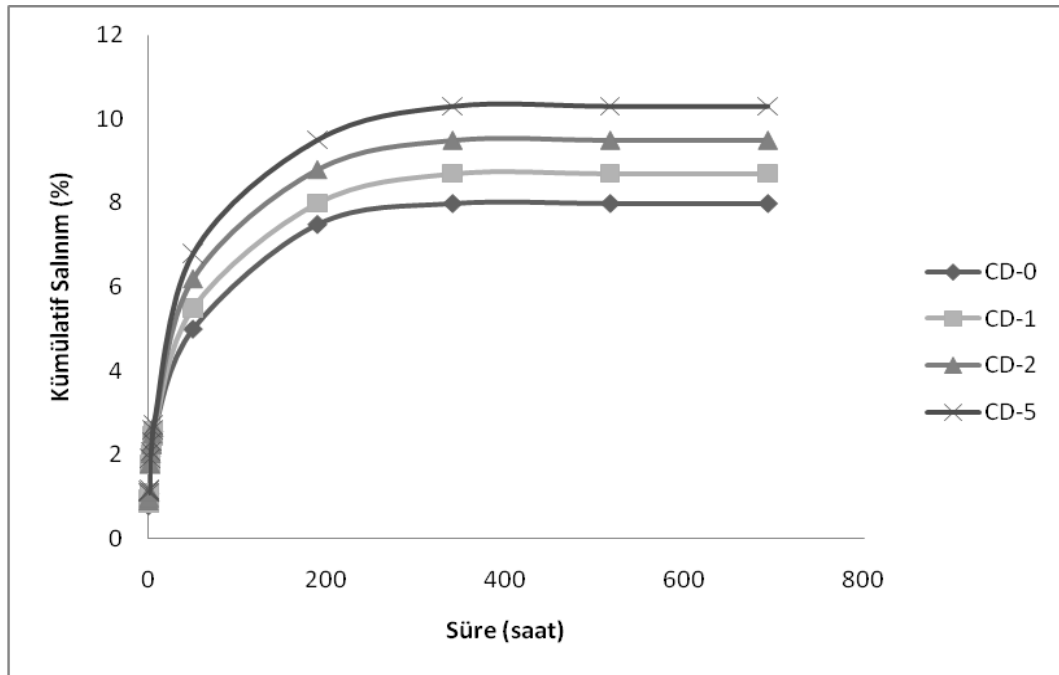
Tablo IV.3 Hidrojellerin ilaç yükleme değerleri (mg ilaç / g kuru jel)

Örnek	Sülfatiazol	İbuprofen
CD-0	8.97	34.97
CD-1	6.75	53.51
CD-2	6.51	59.90
CD-5	6.05	68.45

İlaç yüklemesi yapılan hidrojellerin salınım deneyleri için; hidrojeller 37 °C’ ye ayarlanmış çalkalayıcılı su banyosunda, 0.1 M NaCl çözeltisi içerisine konuldu ve hidrojeller içine yüklenmiş olan ilacın salınımı değerleri incelendi. Şekil IV.16 ve Şekil IV.17’ de örneklerin zamana karşı % salınım değerleri verilmiştir.



Şekil IV.16 İbuprofenin % salınım miktarlarının zamana karşı grafiği



Şekil IV.17 Sülfatiazolün % salınım miktarlarının zamana karşı grafiği

Hidrojellerin salınım deneyinden önce ve sonra içerdikleri ibuprofen ve sülfatiazol miktarları Tablo IV.4 ve Tablo IV.5' de gösterilmektedir.

Tablo IV.4 Hidrojellere yüklenmiş olan toplam ibuprofen miktarı ve salınım deneyi sonrasında hidrojel içinde kalan miktar

Örnek	Toplam İlaç Miktarı (mg/g kuru jel)	Kalan İlaç Miktarı (mg/g kuru jel)	Ön Salınım (%)	Salınım (%)	Kalan İlaç (%)
CD-0	8.97	1.97	11.86	78	22
CD-1	6.75	1.01	14.65	85	15
CD-2	6.51	0.39	15.54	94	6
CD-5	6.05	0	15.93	100	0

Tablo IV.5 Hidrojellere yüklenmiş olan toplam sülfatiazol miktarı ve salınım deneyi sonrasında hidrojel içinde kalan miktar

Örnek	Toplam İlaç Miktarı (mg/g kuru jel)	Kalan İlaç Miktarı (mg/g kuru jel)	Ön Salınım (%)	Salınım (%)	Kalan İlaç (%)
CD-0	34.97	32.17	0.78	8	92
CD-1	53.51	48.85	0.85	8.7	91.3
CD-2	59.90	54.20	0.91	9.5	90.5
CD-5	68.45	61.39	1.1	10.3	89.7

IV.10. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ilk olarak metakrillenmiş β -siklodekstrin monomeri (MET- β -CD) sentezlendi. Şekil IV.1 incelendiğinde FT-IR spektrumunda 1729 cm^{-1} deki band ester grubu C=O pikine aittir. 1661 cm^{-1} C=C çift bağına ait titreşim piki görülmektedir. 3271 cm^{-1} de β -CD-OH gruplarına ait titreşim bandı, 1020 cm^{-1} de β -CD' in C-O gerilme piki bulunmaktadır. Şekil IV.2 ^1H NMR spektrumu incelendiğinde β -CD protonlarına ait multiplet yarıma $3.24\text{--}3.8\text{ ppm}$ ' de yer almaktadır. Glisidil metakrilata ait $=\text{CH}_2$ protonlarının pikleri 5.2 ve 6.0 ppm ' de

görülmektedir. 4.9 ppm' de $-\text{CH}_2\text{-O}-$ grubuna ait pik görülmektedir. Bu sonuçlar metakrillenmiş β -siklodekstrin monomerinin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir.

Tez çalışmasının devamında biyobozunur hidrojelleri sentezleyebilmek için ilk olarak poli(laktik asit/ glikolik asit/ 2-etil-2-hidroksi metil-1,3-propandiol) (PLGAEHPD) polimeri sentezlenmiştir. Bu polimerin karakterizasyonunda ^1H NMR ve FT-IR spektroskopileri kullanılmıştır ve ilgili spektrumlar Şekil IV.3 ve Şekil IV.4' de verilmiştir. Şekil IV.3' de verilen ^1H NMR spektrumu incelenecek olursa, laktik asit ünitelerinin metin (CH) gruplarına ait olan protonların multiplet yarılmalarına ait bandlar $[\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-CO}]$ 5.2 ppm' de gözlenmektedir. 4.8 ppm' de glikolik aside ait metilen (CH_2) protonlarının yarılmasına ve 1.6 ppm' de laktik asitten gelen metil (CH_3) gruplarına ait dublet yarılmalardan kaynaklanan bantlar görülmektedir. 4.2 ppm' de hidroksietil propandiole ait olan CH_2 protonlarının singlet yarılmaları görülmektedir. Şekil IV.4' de verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde 3519 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gruplarına ait, 1745 cm^{-1} ' de karbonil gruplarına ait, 1382 cm^{-1} ' de ise $-\text{CH}_3$ gerilim pikleri görülmektedir. GPC ile sayı ortalama molekül ağırlığı 1264 g/ mol ve polidispersitesi 1.69 olarak ölçülmüş olan (Şekil IV.5) PLGAEHPD polimeri monoetil fumarat ile reaksiyona sokulmuştur. Şekil IV.7' de PLGAFAME kopolimerine ait FT-IR spektrumu verilmiştir. Bu spektrumda Şekil IV.4' den farklı olarak $-\text{OH}$ gruplarına ait olan gerilim bandının azaldığı görülmüştür. PLGAEHPD kopolimerine ait olan hidroksil grupları, monoetil fumarat ester ile reaksiyona girmiş ve yeni esterik bağlar oluşmuştur. Elde edilen yeni ester gruplarına ait olan karbonil pikleri 1752 cm^{-1} ' de görülen bandın yarılmasına neden olmuştur. Şekil IV.6' da PLGAFAME kopolimerine ait olan ^1H NMR spektrumu verilmiştir. Bu spektruma göre, Şekil IV.3' den farklı olarak monoetil fumarattan gelen çift bağlara ($\text{CH}=\text{CH}$) ait protonların dublet yarılmaları 6.8-6.9 ppm civarında çıkmıştır. Monoetil fumarata ait olan eterik protonların pikleri ise 4.2 ve 4.4 ppm' de görülmektedir. Bu sonuçlarla PLGAEHPD ve PLGAFAME' nin başarıyla sentezlendiği kanıtlanmıştır.

Hidrojellerin yüzde jel oranları ve yüzde denge şişme değerleri (Tablo IV.1) incelendiğinde hidrojellerin jel yüzdelerinin %83-91 arasında değiştiği görülmektedir. Hidrojel formülasyonlarında yapıya β -siklodekstrin modifiye monomer ilavesi sterik etkiden dolayı polimerizasyonu zorlaştırmaktadır. Bu nedenden dolayı çapraz bağlanma verimi düşmektedir. Yapılan deneyler sonucunda

β -siklodekstrin içermeyen hidrojinin jel yüzdesinin % 91, % 5 β -siklodekstrin içeren hidrojinin jel yüzdesinin ise % 83 olduğu ve β -siklodekstrin modifiye monomerin artması ile reaksiyona girmeyen monomerlerin bulunduğunu gösterir. Bu nedenle β -siklodekstrin oranı artan hidrojelerde jel yüzdesi az da olsa düşmüştür.

Tablo IV.1’ de görüldüğü gibi hidrojellerin denge şişme değeri (%) β -siklodekstrinin miktarına paralel olarak artış göstermektedir. β -siklodekstrinin büyük moleküler yapısından dolayı sterik etki gösterip denge şişme oranını düşürebileceğı literatürde bildirilmiştir [6]. Çalışmamızda hidrojel formülasyonunda β -CD ilavesi arttıkça, PEG-DA oranı düşürülmüştür. Diakrilat oranındaki düşüş ve monomerlerin zincire kolay eklenmesini engelleyen büyük β -CD yapısı çapraz bağ yoğunluğunu düşürmüş, böylece jelin daha çok şişmesine neden olmuştur.

Tablo IV.2’ deki hidrojellerin degradasyon sonrası kütle kayıpları (%) β -CD içermeyen hidrojinin yapısındaki fumarat modifiye PLGAEHPD (PLGAFAME) sebebiyle biyobozunur özellik taşıdığını kanıtlamıştır. 20 haftalık degradasyon çalışması sonrası % 42’ lik bir kütle kaybına ulaşılmıştır. Hidrojellerdeki poli(etilen glikol) diakrilat miktarının düşürülmesi ve yerine β -CD monomerinin eklenmesiyle kütle kaybının bir miktar düştüğü görülmüştür. % 5 oranında β -CD monomeri içeren hidrojinin kütle kaybı % 32’ dir. Hidrojinin içerdğı fumarat modifiye poli(laktik asit –ko-glikolik asit) polimerinin sahip olduğu ester bağlarının hidroliz ile parçalanması, polimerin dolayısıyla hidrojinin bozunmasını sağlayan faktördür. β -CD’ in poli(etilen glikol) diakrilat ile kıyaslandığında sahip olduğu apolar yapısı nedeniyle suyun polimer zincirlerini hidrolizle kırması zorlaşabilir. Bu nedenle, β -CD monomerinin artışı ve PEG-DA miktarının azalması hidrojinin bozunmasını düşürmektedir.

Hidrojellerin SEM görüntüleri incelendiğinde, jellerdeki β -siklodekstrin miktarları arttıkça, jel yüzeylerindeki gözeneklerin arttığı görülmüştür. β -CD içermeyen polimerin sıkı bir ağ yapısı vardır. Şişmenin daha düşük olması da görüntüsüyle uyumludur. β -CD eklendiğinde kırık yüzeyde görülen boşluklar jeldeki çapraz bağ yoğunluğunun düştüğü alanlardır. Jelin şişmesi artacağı gibi porların artması ile orantılı olarak ilaç yüklemesi ve salınım miktarları da etkilenir.

İlaç yüklemesi çalışmalarında, hidrojeller ilaç çözeltileri içinde ağırlıkça denge şişmeye ulaşınca kadar bekletildiler. Tablo IV.3’ e bakıldığında hidrojel içerisindeki β -siklodekstrin oranı arttıkça daha fazla ilaç yüklendiğı belirlenmiştir.

SEM görüntülerinden de anlaşılacağı gibi gözenekli yapı ilaç yüklemesini arttırmaktadır. Şekil IV.16 ve Şekil IV.17’ deki salınım kinetikleri incelendiğinde ise, hidrojellerdeki β -siklodekstrin miktarı yükseldikçe, sülfatiazol ve ibuprofenin salınımında artma tespit edilmiştir. Ancak sülfatiazolün salınımı ibuprofenden daha düşüktür. Bunun nedeni, sülfatiazolün β -siklodekstrin ile kuvvetli kompleks oluşturması ve bu kompleksleşmeden ötürü kolay salınamamasıdır. Şekil IV.15 çözünürlük grafiğinden elde edilen assosiasyon sabitleri (K_c) sülfatiazol için 354 ve ibuprofen için 278’ dir. Assosiasyon sabiti ne kadar düşükse, kompleksin oluşması o kadar zordur. Diğer bir taraftan, assosiasyon sabiti ne kadar yüksekse, kompleksin bozulması o kadar zorlaşır [27].

Hidrojellerdeki sülfatiazol ve ibuprofenin ilk 15 dakikadaki salınımının, β -siklodekstrin oranlarının artmasıyla az da olsa arttığı görülmektedir. Şekil IV.16’ da ibuprofenin salınım kinetiği incelendiğinde, 28 saatlik salınım da hiç β -siklodekstrin içermeyen CD-0 hidrojeline kıyasla β -siklodekstrin ile modifiye edilmiş hidrojel CD-5, ilacı % 17’ e yakın dışarıya daha fazla salabilmektedir. Şekil IV.17’ de sülfatiazolün salınım kinetiği incelendiğinde ise, salınım da % 0.09’ a yakın artma gözlenmiştir. Bunun sebebi, β -siklodekstrin ve sülfatiazolün kuvvetli kompleks oluşturmasıdır.

Şekil IV.12 ve Şekil IV.13’ de ilaç çözeltilerinde β -siklodekstrin miktarının artmasıyla, ilaçların UV-Vis spektrofotometrisinde absorpsiyonlarının gittikçe azaldığı gözlenmiştir. Bu da, β -siklodekstrinin inklüzyon kompleksi oluşturabildiğinin kanıtıdır. Diğer bir kanıt ise, Şekil IV.14’ de görüldüğü gibi, saf ibuprofenin diferansiyel taramalı kalorimetre cihazında 78 °C’ de erime göstermesine rağmen, β -siklodekstrin ile kompleks oluşturmuş ibuprofenin bu sıcaklıkta erime göstermemesidir.

BÖLÜM V

SON DEĞERLENDİRMELER VE ÖNERİLER

Hidrojeller çapraz bağlı, üç boyutlu hidrofilik polimer ağ yapılarıdır. Su ile temas ettiklerinde çözünmezler, sadece şişerler. Hidrojellerin biyomalzeme olarak kullanımı, düşük toksisite ve yüksek biyouyumluluklarından dolayı çok önem kazanmıştır. Hidrojeller içerisinde çevreden gelen uyarıya cevap olarak içlerindeki sıvı veya hacmi transfer edebilen hidrojeller oldukça ilginçtir. Siklodekstrin temelli hidrojeller siklodekstrinlerin inklüzyon kompleksleri oluşturma özelliği ile hidrojellerin şişme özelliğini bir arada bulundurmaktadırlar. Bu çalışmada polimer ana omurgasına kovalent bağ ile yerleştirilen β -siklodekstrinin inklüzyon özelliği sayesinde az çözünen ilaçların salınım mekanizması modifiye edildi. Bu çalışmadan şu sonuca varılmıştır: Düşük çözünürlüğü olan ilaçların siklodekstrinler ile salınımı artmıştır.

Hazırlanan hidrojelin biyobozunur olması ile hidrojelin zaman içinde vücutta parçalanması ve vücuttan atılımı sağlanmıştır. İleriki projelerde biyobozunur hidrojellerin sentezi konusunda yoğunlaşarak, vücutta toksik etki yapmayan jeller konusunda çalışmalar sürdürülebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Hirayama, F.; Uekama, K.: “Cyclodextrin-based Controlled Drug Release System”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36 (1) **(1999)** 125-141.
- [2] De Fail, A.J.; Chu, C.R.; Izzo, N.; Mavra, K.G.: “Controlled Release of Bioactive TGF- β_1 from Microsphere Embedded within Biodegradable Hydrogels”, *Biomaterials*, 27 **(2006)** 1579-1585.
- [3] Demir, S.; Kahraman, M.V.; Bora, N.; Kayaman Apohan, N.; Ogan, A.: “Preparation, Characterization, and Drug Release Properties of Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) Hydrogels having β -Cyclodextrin Functionality”, *Journal of Applied Polymer Science*, 109 **(2008)** 1360-1368.
- [4] Hoffman, A.S.: “Hydrogels for Biomedical Applications”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43 **(2002)** 3-12.
- [5] Mark, J. E.; Erman, B.: “Rubberlike Elasticity a Molecular Primer”, *John Wiley and Sons-Interscience*, New York, **(1988)**.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Hoffman, A.S.; Afrassiabi, A.; Dong, L.C.: “Thermally Reversible II. Delivery and Selective Removal of Substances from Aqueous Solutions”, *Journal of Controlled Release*, 4 (3) **(1986)** 213-222.
- [10] 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.

- [11] 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.
- [12] Kaetsu, I.: “Biomedical Materials, Devices and Drug Delivery Systems by Radiation Technique”, *Radiation Physics and Chemistry*, 47 (3) **(1996)** 419-424.
- [13] 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.
- [14] Kaetsu, I.: “Radiation Synthesis and Fabrication for Biomedical Applications”, *Radiation Physics and Chemistry*, 46 (4-6) **(1995)** 1025-1030.
- [15] Akçakoca, E.P.; Atav, R.: “Inclusion Complexes of Cyclodextrins”, *Tekstil ve Konfeksiyon*, (2) **(2006)** 94-99.
- [16] Şensöz, N.G.; Öztanır, İ.: “Cyclodextrins and Their Textile Applications”, *The Journal of Textiles and Engineers*, (73-74), **(2008)** 21-35.
- [17] www.cyclodex.com/about.asp?page_id=2&n=2 (17.05.2010)
- [18] Coury, A.J.; Levy, R.J.; Ratner, B.D.; Schoen, F.J.; Williams, D.F.; Williams, R.L.: “Degradation of Materials in the Biological Environment”, *Biomaterials Science An Introduction to Materials in Medicine*, Elsevier Academic Press, Second Edition, **(2004)**.
- [19] Nair, L.S.; Laurencin, C.T.: “Biodegradable Polymers as Biomaterials”, *Prog. Poly. Sci.*, 32 (8-9) **(2007)** 762-798.
- [20] Sionkowska, A.: “Flash Photolysis and Pulseradiolysis Studies on Collagen Type I in Acetic Acid Solution”, *J Photochem. and Photobio B: Bio*, 84 **(2006)** 38-45.
- [21] Yannas, I.A.: “Natural Materials”, *Biomaterials Science An Introduction to Materials in Medicine*, Elsevier Academic Press, Second Edition, **(2004)**.
- [22] Chen, J.A.; Cheng, T.H.: “Functionalized Temperature-Sensitive Copolymer for Tissue Engineering of Articular Cartilage and Meniscus”, *Coll Surf A: Physicochem. Eng. Asp.*, 313-314 **(2008)** 254-259.
- [23] Weng, L.; Romanov, A.; Rooney, J.; Chen, W.: “Nono-cytotoxic, in Situ Gelable Hydrogels Composed of N-carboxyethyl Chitosan and Oxidized Dextran”. *Biomaterials*, 29 **(2008)** 3905-3913.

- [24] Nagahama, H.; Nwe, N.; Jayakumar, R.; Koiwa, S.; Furuike, T.; Tamura, H.; “Novel Biodegradable Chitin Membrans for Tissue Engineering Applications”, *Carbohydrate Poly.*, 73 (2008) 295-302.
- [25] Godwin, D.A.; Wiley, C.J.; Felton, L.A.: “Using Cyclodextrin Complexation to Enhance Secondary Photoprotection of Topically Applied Ibuprofen”, *European journal of pharmaceutics* , 62 (2006) 85-93.
- [26] <http://www4.cord.edu/chemistry/wyllie/Chem128L/sulfathiazole%20summary.pdf> (01.08.2010)
- [27] www.ispcorp.com/products/pharma/content/brochure/cavamax2/prep.html (15.05.2010)

ÖZGEÇMİŞ

18/06/1985 tarihinde İstanbul’ da dünyaya geldim. Lise eğitimimi İstanbul’ da Fenerbahçe Lisesi’ nde tamamladım. 2003 yılında Marmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü’ nde lisans eğitimime başladım ve 2008 yılında tamamladım. Aynı yıl Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Organik Kimya Bölümü’ nde yüksek lisans eğitimime başladım.