

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİSAKKARİT BAZLI KOMPOZİT HİDROJELLERİN
KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANIMI

Büşra BODUR

DOKTORA TEZİ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

Danışman

Doç. Dr. Özlem DOĞAN AYDENİZ

Mart, 2020

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POLİSAKKARİT BAZLI KOMPOZİT HİDROJELLERİN
KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANIMI**

Büşra BODUR tarafından hazırlanan tez çalışması 19.02.2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Kimya Mühendisliği Programı **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Özlem DOĞAN AYDENİZ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Özlem DOĞAN AYDENİZ
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Mualla ÖNER
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Fatma KARACA ALBAYRAK
Marmara Üniversitesi

Doç. Dr. Aysel KANTÜRK FİGEN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Rezan DEMİR ÇAKAN
Gebze Teknik Üniversitesi

Danışmanım Doç. Dr. Özlem DOĞAN AYDENİZ sorumluluğunda tarafımda hazırlanan Polisakkarit Bazlı Kompozit Hidrojel Kürelerin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanımı başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Büşra BODUR

İmza

Aileme

ve

Esila Meryem'e

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince ihtiyaç duyduğum heran bilgisini ve yakın desteğini esirgemeyen, daima yanımda olarak daha ileri gitmemi sağlayan, her konuda öneri ve yardımlarıyla bana yol gösteren, güvenen sevgili ve çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Özlem DOĞAN AYDENİZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez izleme komitesi hocalarım çok kıymetli Prof. Dr. Mualla ÖNER ve Prof. Dr. Fatma KARACA ALBAYRAK'a katkılarından dolayı teşekkür ederim. FT-IR analizlerimin yapılmasında katkısı olan Prof. Dr. Mualla ÖNER ve Öğr. Gör. Dr. Semra KIRBOĞA'ya teşekkür ederim. SEM analizlerimin yapılmasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Aysel KANTÜRK FİGEN'e teşekkür ederim. Çalışmada kullandığım Metoprolol Tartarat'ın teminindeki yardımlarından dolayı World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.'ye teşekkür ederim.

Hayatıma girdikleri an itibariyle varlıkları mutluluk sebebi olan ve desteklerini hiç esirgemeyen lisans eğitimim sırasında tanıştığım Gazi Üniversitesi Kimya Mühendisliğinden çok kıymetli dostlarıma gönülden teşekkür ederim. Ayrıca Gazi Üniversitesinden hocam ve de dostum olan Dr. Fatma DURAN ERDEM'e teşekkür eder sevgilerimi sunarım.

Doktora sürecimde laboratuvar çalışmalarımın ve tez yazım aşamamın en yakın şahidi olan, bana destek ve moral veren sevgili arkadaşım Kimya Mühendisi Gamze Dilek MİRZA'ya teşekkür ederim. Her konuda desteğini benden esirgemeyen değerli dostum, meslektaşım Dr. Şebnem ŞENOL'a teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca beni yalnız bırakmayan, tez çalışmam süresince büyük bir sabır ve anlayış göstererek maddi, manevi yardımlarını benden esirgemeyen, beni destekleyerek bu günlere gelmemi sağlayan özellikle annem Emine BODUR olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürler. Bu tezi, o güzel gülüşüyle tüm yorgunluğumu unutturan, hayatımın neşesi, yeğenim Esila Meryem TATAR'a ithaf ediyorum.

Büşra BODUR

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSESİ	x
TABLO LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Orijinal Katkı	3
2 HİDROJELLER	4
2.1 Genel Tanımlamalar	4
2.2 Hidrojellerin Sınıflandırılması	5
2.3 Hidrojellerde Çapraz Bağlama	7
2.3.1 Fiziksel Çapraz Bağlama.....	9
2.3.2 Kimyasal Çapraz Bağlama.....	14
2.4 Uyarı-Cevap Hidrojelleri	17
2.4.1 Sıcaklık Duyarlı Hidrojeller	18
2.4.2 pH Duyarlı Hidrojeller	19
2.4.3 Diğer Uyarı-Cevap Hidrojelleri	22
2.5 Polisakkaritler	24
2.5.1 Sodyum Aljinat	25
2.5.2 Kappa-Kerajin.....	27
3 HİDROJELLERİN ŞİŞME DAVRANIŞI	30
3.1 Polimer Ağ Yapısının Temel Termodinamik Davranışı.....	30
3.2 Polielektrolit Jellerin Denge Şişmeleri	33
3.3 Hidrojellerin Şişmesinin Kinetiği	35
4 İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ	39
4.1 Hidrojel Ağ Yapılarda İlaç Salım Sistemi.....	41
4.1.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler	42
4.1.2 Şişme Kontrollü Sistemler	44

4.1.3	Kimyasal Kontrollü Sistemler.....	46
4.1.4	Modüle Kontrollü Sistemler.....	47
4.2	İlaç Salımı Kinetik Modelleri.....	48
4.2.1	Sıfırıncı Mertebe Kinetik Modeli	49
4.2.2	Birinci Mertebe Kinetik Modeli	49
4.2.3	Higuchi Modeli	50
4.2.3	Korsmeyer-Peppas (Power Law) Modeli.....	50
5	HİDROJELLER İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR.....	52
6	MATERYAL VE YÖNTEM	61
6.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözeltiler.....	61
6.1.1	Aljinik Asit.....	62
6.1.2	κ -Kerajin.....	62
6.1.3	Hidroksiapatit (HAP).....	63
6.1.4	Metoprolol Tartarat	64
6.1.5	Şişme ve Salım Deneylerinde Kullanılan Çözeltiler	65
6.2	Kullanılan Cihaz ve Donanımlar	65
6.3	Hidrojel Sentez Yöntemi.....	65
6.4	Hidrojel Kürelerin Dinamik Şişme Deneyleri	70
6.5	Hidrojel Kürelere Enkapsüle Edilen Metoprolol Tartarat Tayini.....	71
6.6	Hidrojel Kürelerden Metoprolol Tartarat Salım Deneyleri.....	72
7	BULGULAR.....	73
7.1	Hidrojel Kürelerin Karakterizasyonu.....	73
7.1.1	Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları (FT-IR)	73
7.1.2	Taramalı Elektron Mikroskobu Görüntüleri (SEM).....	78
7.1.3	Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analiz Sonuçları.....	85
7.2	Hidrojellerin Dinamik Şişme Deney Sonuçları	86
7.2.1	Denge Su İçeriği (DSİ) Değerleri	94
7.2.2	Hidrojel Kürelerin Şişme Kinetiği.....	98
7.3	Hidrojel Kürelerin Kontrollü Salım Deney Sonuçları.....	103
7.3.1	Hidrojel Kürelerin Metoprolol Tartarat Enkapsilasyon Sonuçları ..	103
7.3.2	Hidrojel Kürelerin Kontrollü Salım Sonuçları.....	107
8	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	116
	KAYNAKÇA	120
	TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR.....	139

SİMGE LİSTESİ

J	Akışkanın Akışı
α -	Alfa
Å	Angström
C ₀	Başlangıçta Çözeltide Bulunan İlaç Miktarı
M _∞	Başlangıçta Kürelere Yüklenen İlaç Miktarı
M _i	Başlangıçtaki İlaç Miktarını
W ₀	Başlangıçtaki Kuru Hidrojelin Kütlesi
β -	Beta
R _{dif}	Çözücü Difüzyon Hızı
V ₁ ⁰	Çözücünün Molar Hacmi
W _D	Dengedeki Şişmiş Hidrojelin Kütlesi
A	Difüzyon Alanının Enine Kesiti
D	Difüzyon Katsayısı
T _m	Erime Sıcaklığı
χ	Flory-Huggins Etkileşim Parametresi
γ -	Gama-
R	Gaz Sabittir
G	Gibb's Serbest Enerji
i-	Iota-
n _i	i Bileşeninin Mol Sayısı
Q	İlaç Yükleme Kapasitesi
T _g	Jelleşme Sıcaklığı, Camsı Geçiş Sıcaklığı
κ -	Kappa
$\bar{V}_1$	Kısmi Hacim
T _c	Kritik Sıcaklık
ξ -	Ksi-
λ -	Lambda-
n _m	Monomer Molaritesi
μ -	Mu-
T	Mutlak Sıcaklık
ν -	Nu-
k	Polimer-Çözücü Sistemi İçin Hız Sabit
R _{gevşeme}	Polimer Gevşeme Oranı
n _p	Polimer Molaritesi
θ -	Theta-
M _f	Tuz Çözeltisinde Tayin Edilen İlaç Miktarı
μ_i	Türler İçin Kimyasal Potansiyel
C _t	t Zamanında Çözünen İlaç Miktarı
M _t	t Zaman Sonra Salınan İlaç Miktarını
W _t	t Zamanındaki Şişmiş Hidrojelin Kütlesi
%KS	Yüzde Kümülatif Salım
%EE	Yüzde Enkapsilasyon Verimi
%w/v	Yüzde Ağırlık/Hacim

KISALTMA LİSTESİ

adh	Adipik Dihidrazid
AG	Agaroz
APS	Amonyum Persülfat
AUL	Yük Altındaki Emicilik
BSA	Sığır Serum Albumini
Con A	Concanavalin A
Cts	Kitosan
VSM	Değer Akış Haritalama
DSİ	Denge Sıvı İçeriği
DEX	Dekstran
DSC	Diferansiyel Tarama Kalorimetresi
FESEM	Alan Emisyon Tarama Elektron Mikroskobu
FTIR	Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi
HA	Hyaluronik Asit
HAP	Hidroksiapatit
IMC	İndometazin
IPN	İnterpolimer Ağı
LCST	Düşük Kritik Çözelti Sıcaklığı
LYZ	Lizozim
MBA	N,N-metilen Bisakrilamid
MT	Metoprolol Tartarat
oA	Oksitlenmiş Aljinat
PAAc	Poli-akrilik Asit
PBS	Fosfat Tampon Çözeltisi
PDEAEM	Poli (N, N'-dietilaminoetil metakrilat)
PDLA	Poly (d-lactic acid)
PEG	Poli-etilen Glikol
PEO	Poli-etilen Oksit
PLLA	Poly (L-lactik asit)
PMAAc	Poli-metakrilik Asit
PNIPAAm	Poly(N-isopropylacrylamide)
PPO	Poli-propilen Oksit
PVA	Poli-vinil Alkol
SIF	Sentetik Bağırsak Sıvısı
SGF	Sentetik Mide Sıvısı
SA	Sodyum Aljinat
SCMC	Sodyum Karboksimetil Selüloz
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskobu
TEMED	Tetrametiletildiamin
UV	Ultra Viyole
UCST	Üst Kritik Çözelti Sıcaklığı
XRD	X-ışını Difraktometresi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 a) Hidrojel ağ yapısı; b) fiziksel çapraz bağlı hidrojel ağ; c) kimyasal çapraz bağlı hidrojel ağ.....	8
Şekil 2.2 Fiziksel çapraz bağlı hidrojellerin oluşumu için uygulanan yöntemlerin şematik gösterimi. a) iyonik etkileşimler, b) hidrofobik etkileşimler, c) stereokompleks oluşumu, d) sarmal sarmal etkileşimleri, e) özel moleküler tanıma (specific molecular recognition).....	10
Şekil 2.3 CaCl ₂ ile çapraz bağlı aljinatın üç boyutlu ağ yapısı	11
Şekil 2.4 Hidrojen bağ etkileşimiyle oluşan hidrojeller	12
Şekil 2.5 Radikal polimerizasyon ile kimyasal olarak çapraz bağlanmış hidrojellerin oluşum yöntemlerinin şematik gösterimi a) vinil monomerleri, b) makromonomerler, c) asılı fonksiyonel grupların reaksiyonu ve d) yüksek enerjili radyasyon.....	15
Şekil 2.6 Anyonik ve katyonik polielektrolitlerin ve pH'a bağlı iyonlaşma süreci .	20
Şekil 2.7 pH duyarlı hidrojellerin hacim-faz geçişleri; kırmızı: anyonik/asidik hidrojel, mavi: katyonik/bazik hidrojel, yeşil: amfifilik hidrojel göstermektedir	21
Şekil 2.8 İyonik gücün polielektrolit hidrojellerin şişmesi üzerine etkisi	22
Şekil 2.9 Aljinatın yapısı	26
Şekil 2.10 Aljinatın jelleşme mekânizması "Egg-box" "Yumurta Kutusu" modeli ..	26
Şekil 2.11 Kerajinin yapısı.....	28
Şekil 2.12 Kerajinin jelleşme modeli	39
Şekil 4.1 Kandaki ilaç seviyesi a) geleneksel ilaç verme yöntemi, b) kontrollü salım yöntemi.....	40
Şekil 4.2 Monolitik sistemden ilaç salımının şematik gösterimi	43
Şekil 4.3 Rezervuar sistemden ilaç salımının şematik gösterimi.....	44
Şekil 4.4 Şişme kontrollü salım sistemlerinde ilaç salımının şematik gösterimi....	45
Şekil 4.5 Osmotik kontrollü salım sistemlerinde ilaç salımının şematik gösterimi	45
Şekil 4.6 Kimyasal kontrollü salım sistemlerinde ilaç salımının gösterimi	46
Şekil 4.7 Modüle salım sistemlerinde ilaç salımının şematik gösterimi.....	47
Şekil 6.1 Aljinik asitin kimyasal yapısı	62
Şekil 6.2 κ-Kerajinin kimyasal yapısı	62
Şekil 6.3 Hidroksiapatitin c eksenine doğrultusunda ideal kristalize yapısı	63
Şekil 6.4 Metoprolol Tartaratın kimyasal yapısı.....	64
Şekil 6.5 Damlatma yöntemi ile hidrojel küre sentez sistemi	66
Şekil 6.6 Çekirdek-kabuk yöntemi ile hidrojel küre sentezi	69
Şekil 7.1 Kompozit hidrojel kürelerin FT-IR Spektrumları a) %1 κ-kerajin b) %2 κ-kerajin	74
Şekil 7.2 Hidroksiapatit katkılı hidrojel kürelerin FT-IR Spektrumları.....	76
Şekil 7.3 Çekirdek-kabuk yöntemiyle hazırlanmış hidrojel kürelerin FT-IR Spektrumları.....	77
Şekil 7.4 Kompozit hidrojel kürelerin SEM mikrografları a) C1, b) C2, c) C3.....	79

Şekil 7.5 HAP katkılı ve MT yüklü hidrojel kürelerin SEM mikrografları a) C1-H1, b) C1-H2, c) MT1	81
Şekil 7.6 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin SEM mikrografları a) CS1/C1, b) CS4/C1-H2, c) MT1/CS1, d) MT1-H1/CS2, e) MT1-H1/CS6.....	83
Şekil 7.7 Farklı tuz konsantrasyonlarında hazırlanan kompozit hidrojel kürelerin DSC diyagramları a) C1, b) C2, c) C4	85
Şekil 7.8 İlaç etkeni MT'nin, boş hidrojel küre C1'in ve MT enkapsüle edilmiş MT1 hidrojel kürenin DSC diyagramları	86
Şekil 7.9 Hidrojel kürelerin sentetik mide sıvısı ortamındaki dinamik şişme sonuçları.....	88
Şekil 7.10 Hidrojel kürelerin sentetik bağırsak sıvısı ortamındaki dinamik şişme sonuçları.....	89
Şekil 7.11 HAP katkılı hidrojel kürelerin sentetik mide sıvısı ortamındaki dinamik şişme sonuçları.....	91
Şekil 7.12 HAP katkılı hidrojel kürelerin sentetik bağırsak sıvısı ortamındaki dinamik şişme sonuçları.....	92
Şekil 7.13 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin sentetik mide sıvısı ortamındaki dinamik şişme sonuçları.....	93
Şekil 7.14 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin sentetik bağırsak sıvısı ortamındaki dinamik şişme sonuçları.....	94
Şekil 7.15 Hidrojel kürelerin denge su içeriği (pH=1,2 ve pH=7,4 ortamlarında) .	95
Şekil 7.16 HAP katkılı hidrojel kürelerin denge su içeriği (pH=1,2 ve pH=7,4 ortamlarında).....	96
Şekil 7.17 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin denge su içeriği (pH=1,2 ve pH=7,4 ortamlarında).....	97
Şekil 7.18 Hidrojel kürelerin ikinci-derece kinetik verilerinden çizilen grafikler (t/W'ye karşı t)(a) pH=1,2, (b) pH=7,4.....	101
Şekil 7.19 Hidroksiapatit katkılı hidrojel kürelerin ikinci-derece kinetik verilerinden çizilen grafikler (t/W'ye karşı t)(a) pH=1,2, (b) pH=7,4	102
Şekil 7.20 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin ikinci-derece kinetik verilerinden çizilen grafikler (t/W'ye karşı t)(a) pH=1,2, (b) pH=7,4	103
Şekil 7.21 Hidrojel kürelerin maksimum ilaç yükleme kapasitesi ve enkapsilasyon verimi	107
Şekil 7.22 Kompozit hidrojel kürelerin %kümülatif salım eğrileri a) pH=1,2, b) pH=7,4.....	108
Şekil 7.23 Çekirdek-kabuk ve HAP katkılı hidrojel kürelerin salım eğrileri a) pH=1,2, b) pH=7,4	109
Şekil 7.24 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin salım eğrileri a) pH=1,2, b) pH=7,4.....	111
Şekil 7.25 Hidrojel kürelerin maksimum kümülatif salım değerleri.....	112
Şekil 7.26 Hidrojel kürelerin deneysel ve KorsmeyerPeppas modeli ile hesaplanan M_t/M değerlerinin zamana karşı karşılaştırmalı grafikleri (pH=1,2)	114
Şekil 7.27 Hidrojel kürelerin deneysel ve KorsmeyerPeppas modeli ile hesaplanan M_t/M değerlerinin zamana karşı karşılaştırmalı grafikleri (pH=7,4)	115

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1	Çeşitli parametrelere göre hidrojellerin sınıflandırılması.....	5
Tablo 2.2	Fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojel sentezleme yöntemleri	9
Tablo 6.1	Sodyum aljinat ve κ -Kerajin polisakkaritleriyle sentezlenen ve şişme davranışları incelenen kompozit hidrojel kürelerin özellikleri	67
Tablo 6.2	Metoprolol tartarat enkapsüle edilmiş hidrojel küreler	68
Tablo 6.3	Şişme davranışları incelenen çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin özellikleri	69
Tablo 6.4	Metoprolol Tartarat enkapsüle edilmiş çekirdek-kabuk hidrojel küreler	69
Tablo 7.1	Hidrojel kürelerin pH=1,2 ortamındaki şişme oranlarından hesaplanan ikinci-derece kinetik değerleri	99
Tablo 7.2	Hidrojel kürelerin pH=7,4 ortamındaki şişme oranlarından hesaplanan ikinci-derece kinetik değerleri	100
Tablo 7.3	Metoprolol enkapsilasyon verimi ve yükleme kapasitesi verileri tablosu	104
Tablo 7.4	Hidrojel kürelerin pH=1,2 ortamındaki salım değerleriyle hesaplanan Korsmeyer-Peppas modeli kinetik değerleri.....	113
Tablo 7.5	Hidrojel kürelerin pH=7,4 ortamındaki salım değerleriyle hesaplanan Korsmeyer-Peppas modeli kinetik değerleri.....	113

Polisakkarit Bazlı Kompozit Hidrojellerin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanımı

Büşra BODUR

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Doç. Dr. Özlem DOĞAN AYDENİZ

Bu çalışmada, biyouyumlu polisakkarit bazlı sodyum aljinat/kappa-kerajin (κ -kerajin) kompozit hidrojel küreler hidroksiapatit (HAP , $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$) katkılı ve katkısız olarak sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında ise bu hidrojel kürelerin çekirdek olarak kullanıldığı ve üzerinin hidrojel kabuk tabakası ile kaplandığı, iki basamaklı çekirdek-kabuk hidrojeller elde edilmiştir. Hidrojellerin karakterizasyonu taramalı elektron mikroskobu (SEM), fourier dönüşümü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi ve diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Hidrojel kürelerin şişme davranışları pH 1,2 ve pH 7,4 ortamlarında incelenmiş ve artan çapraz bağlama ajanı konsantrasyonunun şişme derecesini düşürdüğü, katkı maddesi HAP'ın şişme derecesine çok fazla etki etmediği tespit edilmiştir. Deneysel şişme verileri kullanılarak hidrojellerin denge sıvı içeriği (DSI) hesaplanmış ve şişme kinetiği incelenmiştir. Kinetik modeller ile yapılan çalışmalar sonucunda hidrojellerin şişme davranışlarının ikinci derece kinetik modeline uygunluk gösterdiği belirlenmiştir.

Salım davranışları incelenmek üzere seçilen model ilaç metoprolol tartarat (MT) enkapsüle edilerek sentezlenen kompozit hidrojel kürelerin, ilaç enkapsilasyon verimi ve ilaç yükleme kapasiteleri hesaplanmıştır. En yüksek ilaç yükleme kapasitesi (88 mg ilaç/g) MT1-H2 hidrojelinde, en yüksek enkapsilasyon verimi (%79) MT1-H1/CS2 hidrojelinde elde edilmiştir. MT'nin hidrojellerden kontrollü salımı 37°C'de pH 1,2 ve pH 7,4 ortamlarında incelenmiş ve %kümülatif salım değerleri hesaplanmıştır. MT'nin asidik ortamda salımının minimize edilerek büyük miktarının kolonda salınmasının amaçlandığı bu çalışmada, çekirdek ve kabuk bileşenlerinin konsantrasyonları, çapraz bağlama ajanlarının konsantrasyonları ve katkı maddesinin etkisi incelenerek optimum koşullar belirlenmiştir. Salım çalışmaları sonucunda önerilen çekirdek-kabuk yönteminin etkinliği görülmüştür. Salım kinetik verileri kullanılarak modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiş ve hidrojellerin çoğunluğunun ilaç salım kinetiğinin Korsmeyer-Peppas kinetik modeline uygunluk gösterdiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Hidrojel, polisakkarit, kontrollü salım sistemleri, metoprolol tartarat, çekirdek-kabuk hidrojeller

Use of Polysaccharide Based Composite Hydrogels in Controlled Release System

Büşra BODUR

Department of Chemical Engineering

Doctor of Philosophy Thesis

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Özlem DOĞAN AYDENİZ

In this study, biocompatible polysaccharide based sodium alginate/kappa-carrageenan (κ -carrageenan) composite hydrogel spheres were synthesized with and without additives of hydroxyapatite (HAP, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$). Then, these hydrogels were used as cores and covered with hydrogel shell layer to obtain core-shell hydrogels. Characterization of hydrogels were performed by scanning electron microscopy (SEM), fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy and differential scanning calorimetry (DSC) analysis. The swelling behavior of hydrogels were investigated in pH 1.2 and pH 7.4 mediums. It was found that the increased crosslinking agent concentration decreases the degree of swelling and the additive HAP did not significantly effect the swelling degree. Equilibrium water contents (EWC) were determined and swelling kinetics were investigated. As a result of modelling studies performed, it was determined that the swelling behavior of the hydrogels fit to the second order kinetic model.

In order to investigate the release behavior of the synthesized composite hydrogels, metoprolol tartrate (MT) was encapsulated as a model drug and the drug encapsulation efficiency and drug loading capacity of the hydrogel spheres were

determined. The highest loading capacity (88 mg drug/g) was achieved with MT1-H2 and the highest encapsulation yield (79%) was obtained with MT1-H1/CS2. Controlled release of MT from hydrogels was examined in pH 1.2 and pH 7.4 mediums at 37°C and cumulative release% values were calculated. In this study, which aims to minimize the release a large amount of MT in colon by minimizing its release in acidic medium, optimum conditions were determined by examining the effect of concentrations of core and shell components, concentrations of cross-linking agents and the additive on drug delivery. The results showed that the proposed core-shell method could be used effectively in controlled release systems. It was found that the drug release kinetic of approximately all of the hydrogels fit to Korsmeyer-Peppas model.

Keywords: Hydrogels, polysaccharide, controlled release systems, metoprolol tartrate, core-shell hydrogels

1.1 Literatür Özeti

Kontrollü ilaç salımı sürdürülebilir salım formülasyonlarının ortaya atılması ile birlikte başlamıştır. Sonrasında çalışmalar sürekli salım sistemlerinin geliştirilmesi ve kontrollü ilaç salım mekanizmalarının kurulmasına odaklanmıştır [1, 2]. Kontrollü salım sistemleri, ilacın hedeflenen terapötik ihtiyaçları karşılaması amacı ile önceden belirlenmiş bir şekilde ilacın istenilen ortamlarda kontrollü olarak salımını sağlamayı amaçlar. Bu sistemler istenilen seviyedeki ilaç düzeylerinin korunmasını, ilaçların güvenilirlik seviyelerinin yükseltilmesini, ilacın belirlenen hedef doğrultusunda ve hedeflenen hızda salınmasını, tedavi esnasındaki uygulama sayısının azaltılmasını, söz konusu ilacın optimal kullanımını ve hasta ile uyumunu arttırmayı hedeflemektedir. Bu avantajlarının yanı sıra potansiyel dezavantajlara da sahiptir. Kullanılan malzemelerden kaynaklı olası toksisiteler, biyoyumsuzluklar ve bozunma sonucu açığa çıkabilecek istenmeyen yan ürünler dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Ayrıca geleneksel farmasötik formülasyonlarla yapılan üretimlerle karşılaştırıldığında kontrollü salım sistemlerinin daha yüksek bir maliyete sahip oldukları görülmüştür [3-5]. Bundan dolayı bu sistemlerin daha az maliyet ile daha fazla salım kapasitesine ulaşmasını sağlamaya yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Bu dezavantajları minimuma indirmeye ve mevcut ilaçların etkinlik oranını iyileştirmeye odaklanmak araştırmaların temelini oluşturmaktadır [6].

İdeal bir ilaç salım sistemi; inert, biyoyumlu, mekanik açıdan dayanımı yüksek, hasta için kullanışlı, kolay üretilen, kolay uygulanabilen, yüksek ilaç yüklemesi yapılabilen, ilacı gerekli yere kontrollü şekilde serbest bırakabilen, güvenli ve sterilize edilebilen bir sistem olmalıdır [3, 7]. Kontrollü ilaç salımı uygulamalarında bu gereksinimleri karşılayan yeni sistemlerin geliştirilmesinin çoğu çevreye duyarlı metaryellerin tasarlanmasına ve kullanılmasına odaklanmaktadır [3]. Bir malzeme çevresinden gelen bir uyarıyı algılıyor, iletiyor ve buna karşılık bir tepki üretiyor

ise bu malzeme için “akıllı” terimi kullanılmaktadır. Bu malzemelerin uyararı algıladıktan sonraki tepkileri yüzey enerjisi değişimi, şekil değişimi, hacim değişimi, manyetik ve elektrik alan değişimi gibi değişiklikler olabilmektedir [8, 9]. Çevresel uyaranlara yanıt veren akıllı hidrojeller, akıllı tasarım özelliklerinin biyomedikal uygulamalarda kullanılan materyallere uyarlanması mümkün kılmaktadır [10, 11].

Hidrojeller, yapıları içinde büyük miktarda su, çözücü ve biyolojik sıvı tutabilen üç boyutlu çapraz bağlı polimerik ağların benzersiz bir sınıfıdır. Hidrojellerin hidrofilik yapıları, canlı dokularla uyumlu ve kolay uygulanabilir olması uygun başlangıç malzemeleri ve uygun proses seçimi ile belirli bir uygulama için tasarlanabilirliğini sağlamaktadır. Akıllı hidrojeller, doku mühendisliği, optik, teşhis ve görüntüleme gibi çok çeşitli uygulamalarda önemli bir çalışma alanına sahiptir ve kontrollü salım formülasyonlarının geliştirilmesinde ilaçlar, peptitler ve proteinler için taşıyıcılar olarak oldukça dikkat çekmektedir [6, 12-14]. Uyarana duyarlı hidrojeller, çeşitli çevresel etkilere karşı duyarlı olan ve bu etkilere maruz bırakıldıklarında hacim veya şekil değişimine uğrayan hidrojellerdir. Bu uyaranlar ışık, sıcaklık, basınç, elektrik ve manyetik alan, ultrason gibi fiziksel uyaranlar; pH, iyonik güç, CO₂, glukoz gibi kimyasal uyaranlar ya da enzimler, antijenler, glutatyon ve DNA gibi biyolojik uyaranlar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Hidrojeller koşullara göre hacim değişimini indükleyen kimyasal yapısını değiştirme kabiliyetine sahip malzemelerdir [15-17]. Hidrojellerin, taşıdıkları ilacı salımları özellikle pH ve sıcaklık gibi insan vücudu parametrelerinden olan uyaranlar tarafından kontrol edilebileceğinden tercih edilmektedirler [8, 18, 19].

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmada, HAP katkılı ve katkısız sodyum aljinat/ κ -kerajin hidrojelleri tek ve çift (çekirdek-kabuk) tabaka şeklinde sentezlenerek,

- sodyum aljinat/ κ -kerajin oranının, HAP konsantrasyonunun, çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun, ve tek veya çift tabaka oluşumunun pH 1,2 ve pH 7,4 ortamlarında hidrojellerin şişme davranışları üzerindeki etkilerinin belirlenmesi,

- kolona özgü salımı amaçlanan metoprolol tartaratın enkapsülasyonu için en uygun sodyum aljinat/ κ -kerajin/HAP hidrojel formülasyonunun belirlenmesi,
- ilaç yüklü hidrojellerin sentetik mide sıvısı ve sentetik bağırsak sıvısında ilaç salım kinetiğinin belirlenmesi,

amaçlanmıştır.

1.3 Orjinal Katkı

Literatürde farklı yöntemler ve çapraz bağlayıcılar ile sentezlenmiş pH duyarlı hidrojel çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalarda aljinatın özellikle kitosan olmak üzere sentetik ve doğal çeşitli polimerlerle kompozitlerine sıklıkla rastlanmaktadır. Ancak sodyum aljinat ve κ -kerajinin birlikte kullanıldığı kontrollü salım sistemleri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada iyonik jelasyon yöntemi ile sodyum aljinat/ κ -kerajin ve HAP katkılı sodyum aljinat/ κ -kerajin/HAP kompozit hidrojelleri çeşitli formülasyonlarda ve değişen çapraz bağlayıcı CaCl_2/KCl tuz çözeltisi konsantrasyonlarında sentezlenerek özellikleri incelenmiştir.

Literatürde normal kapsüllerden daha iyi sonuç sağladığı görülen çekirdek-kabuk kapsülleri ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu yöntem merkezde ilaç yüklü bir çekirdeğin olduğu, etrafında ikinci bir tabaka olarak kabuk kısmının yer aldığı katmanlı bir yapı oluşturulmasına dayanmaktadır. Birbirinden bağımsız olarak tasarlanıp kontrol edilebilen çekirdek ve kabuk bileşimi sayesinde birçok biyomedikal uygulama türü için kullanılabilir. Literatürde sodyum aljinatın κ -kerajinle birlikte yer aldığı, HAP katkılı ve kompozit kabuk yapısına sahip çekirdek-kabuk yönteminin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada aljinat/kerajin bazlı farklı formülasyonlarda çekirdek ve kabuk tabakalarına sahip hidrojel küreler sentezlenmiş, karakterizasyonları yapılmış, farklı pH ortamlarındaki şişme ve salım davranışları incelenmiştir. İlaç etken maddesi olarak kolona özgü salımı amaçlanan metoprolol tartaratın kullanıldığı bu çalışma, ilacı hedeflenen bölgeye göndermeye yönelik kontrollü salım sistemlerin geliştirilmesinde temel oluşturabilir.

2.1 Genel Tanımlamalar

İlaç taşıyıcı bir ajan içeren kontrollü salım sistemleri, çeşitli patolojilerin tedavisi için güçlü bir teknoloji olarak ortaya çıkmıştır. 30 yıldan uzun zaman önce taşıyıcı olarak kullanılmaya başlanan hidrojel çöğünlukla stabilite, yükleme kapasitelerinin artırılabilmesi ve fizikokimyasal özellikler üzerindeki kontrolü nedeniyle artan ilgi görmektedirler [22, 23].

Hidrojel, yüksek miktarda su veya biyolojik sıvıyı içine alabilen, üç boyutlu konfigürasyonlara sahip çapraz bağlı hidrofilik polimerik ağlardır. Yapılarındaki çapraz bağlar nedeniyle sulu ortamda çözünmeden yüksek miktarda su (bazen %90'dan fazla) alarak şişme özelliğine sahiptirler. Polimerik ağlardaki bu çapraz bağlar kovalent bağ, Vander Waals etkileşimleri veya fiziksel rotasyonlarla sağlanır. Su absorplama eğilimleri hidrojel yapılarında bulunan hidrofilik grupların (–OH, –CONH–, –CONH₂– ve –SO₃H) etkisidir [24, 25].

Çapraz bağlanmış hidrojel ağ yapısı makro gözenekli, mikro gözenekli veya gözeneksiz olabilmektedir. Makro gözenekli hidrojel 0,1 ila 1 µm boyutlarında büyük gözeneklere sahiptirler. Bu hidrojelde ilaç salımı difüzyon katsayısına bağlı mekanizma yoluyla gözeneklerin içine hapsedilmiş ilacın serbest kalması ile gerçekleşirken hidrojel ağının gözenekliliğinin ve birbiri içine geçmişliğinin (dolaşıklık=tortuosity) etkisi altındadır [26, 27]. Mikro gözenekli hidrojel genellikle 100-1000 Å aralığında küçük gözenek boyutuna sahiptirler. Bu hidrojelde ilaç salımı moleküler difüzyon ve konveksiyon mekanizmaları ile gerçekleşir. Bununla birlikte ilaç ve polimer termodinamik açıdan uyumlu olduklarında ilacın hidrojel duvarlarından ayrılması daha baskındır. Gözenekli olmayan hidrojel ise makromoleküler boyuttaki (10-100 Å) ağ benzeri yapılardır ve monomer zincirlerinin çapraz bağlanması ile oluşurlar. İlaç salımı ise sadece difüzyon mekanizması ile gerçekleşir [28].

2.2 Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojellerin benzersiz fizikokimyasal özellikleri, Tablo 2.1'de belirtildiği gibi farklı sınıflara ayrılmasını sağlayan çeşitli iç özelliklerinden ortaya çıkmaktadır [29].

Tablo 2.1 Çeşitli parametrelere göre hidrojellerin sınıflandırılması [29]

	Parametre	Hidrojel Tipi
1.	Kaynağı	Doğal ve sentetik polimerler
2.	Hazırlanma Yöntemi	Homopolimerik hidrojeller, heteropolimerik hidrojeller ve kopolimerik hidrojeller
3.	Ağ yapısı	Fiziksel ve kimyasal hidrojeller
4.	Çevresel Uyarılara Hassasiyet	Fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal uyarılara cevap veren hidrojeller
5.	Ağ Yapısının Yüğü	İyonik, noniyonik, zwitterion ve amfoterik hidrojeller
6.	Fiziksel görünüş	Mikro-nano partiküller, matris, film ve gel yapılar
7.	Yapısal konfigürasyonlar	Amorf, yarı kristal ve kristal hidrojeller

Hidrojellerin ilk ve en önde gelen sınıflandırması hidrojelleri doğal ve sentetik olmak üzere en geniş şekilde iki ana gruba ayıran kaynaklarına bağlıdır [29]. Doğal hidrojeller biyoyumluluk, biyobozunurluk ve hücreye iyi tutunma gibi özellikleri nedeniyle kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Kollajen, jelatin ve lizozim (LYZ) gibi proteinler ve hyaluronik asit (HA), aljinat ve kitosan (Cts) gibi polisakaritler, doğal hidrojeller üretmek için kullanılan iki ana doğal polimer türüdür. Bununla birlikte doğal hidrojellerin kullanımı çoğu zaman sınırlandırılmıştır çünkü mekanik zayıflıkları ve bozunma kayıpları, kontrol edilebilirliği sınırlı özellikleridir [30, 31]. Sentetik hidrojeller ise doğal benzerlerinden daha geniş bir yelpazedeki mekanik ve kimyasal özelliklere sahip olacak şekilde tasarlanabilen ve bu sayede çok dikkat çeken polimerlerdir. Örnek olarak polietilen glikol (PEG) bazlı hidrojeller verilebilir. Bu hidrojeller toksik olmama, yüksek uyumluluk ve düşük immünojenlikleri (non-

immunogenity=başıklık sağlayıcılık) nedeniyle biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılan malzemelerin bir sınıfıdır [31].

Hidrojellerin hazırlanma yöntemlerine dayandığı diğeri bir sınıflandırmanın homopolimerik, heteropolimerik ve kopolimerik olmak üzere üç gruptan oluştuğunu söylemek mümkündür [32]. Homopolimerik hidrojellerde, çapraz bağlanmış polimer ağlar tek polimer türlerinden oluşurken, heteropolimerik hidrojellerde iki polimerik zincir (doğal, sentetik veya bunların kombinasyonları) çapraz bağlanmış yapı oluşturur. Heteropolimerik yapıda her iki polimer zinciri çapraz bağlanmışsa, tam interpolimer ağı (tam IPN) hidrojel oluşacaktır ve eğer sadece bir polimer zinciri çapraz bağlamaya katılıp diğeri bağ yapmadan kalmış ise yarı IPN hidrojel oluşacaktır [33]. Kopolimerik hidrojellerde ise iki polimer zinciri kovalent olarak bloklar halinde; rasgele bir şekilde, sıralı olarak veya greftler halinde bağlanır [29, 34].

Hidrojeller çevresel uyarılara karşı hassasiyetlerine göre ağ yapısında, geçirgenlikte ve/veya mekanik mukavemetlerinde ani değişikliklere neden olan küçük değişikliklere cevap verebilen polimer ağlar olarak da sınıflandırılabilir. Sıcaklık, elektrik veya manyetik alan, ışık, basınç ve ses gibi fiziksel parametrelere duyarlı; pH, çözücü bileşimi, iyonik kuvvet ve moleküler türler gibi kimyasal parametrelere duyarlı hidrojeller olarak iki kategoriden birinde yer alabilirler. Bu tür hidrojeller uyarılma seviyesindeki farklılıkla birlikte şişme veya küçülme davranışında çarpıcı değişiklikler gösterdikleri için “akıllı malzemeler, akıllı hidrojeller” olarak da adlandırılırlar [29, 35]. Akıllı hidrojellerin kullanımı bu benzersiz özelliklerinden dolayı önemli teknolojik ve biyomedikal uygulamalar için potansiyel oluşturduğu için giderek daha önemli hale gelmektedir [36, 37].

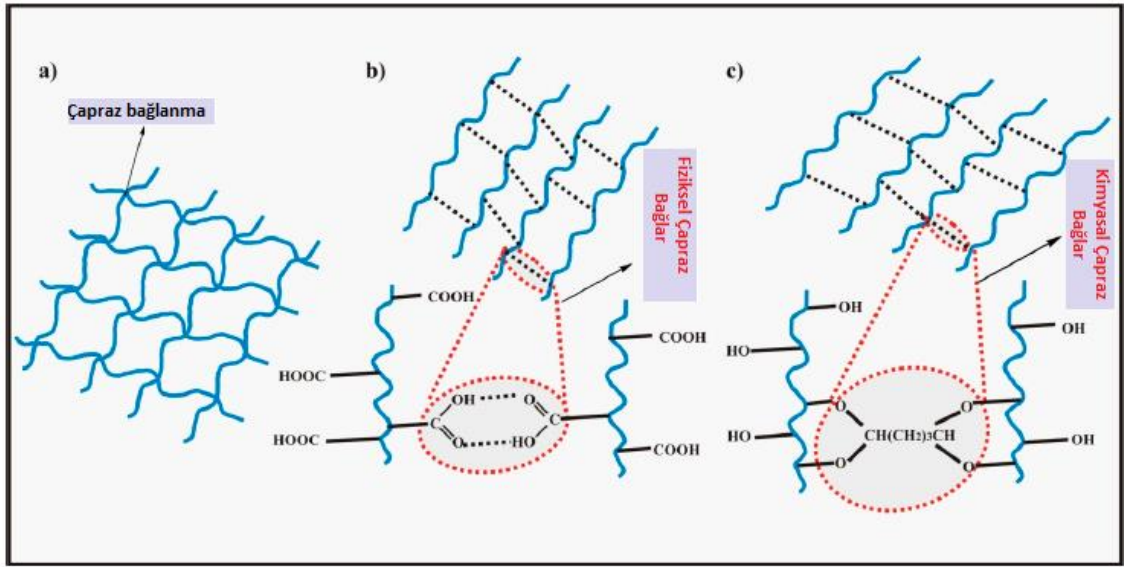
Bir başka sınıflandırma olarak çapraz bağlamanın niteliğine dayanarak hidrojeller iki gruba ayrılabilir: fiziksel hidrojeller ve kimyasal hidrojeller. Fiziksel hidrojeller, kristalizasyon, hidrojen bağlama ve hidrofobik etkileşimler gibi çeşitli fiziksel işlemlerle çapraz bağlanırken, kovalent çapraz bağlama kimyasal hidrojellerin hazırlanmasında kullanılır [31, 38]. Fiziksel çapraz bağlanmış hidrojellerin sentezi, herhangi bir çapraz bağlama ajanı gerektirmez ve bu kategoride yer alan polisakarit hidrojeller, polimer çözeltisinin ısıtılması/soğutulması, iyonik etkileşimler, H-

bağlanması, ısıyla indüklenen toplanma, kompleks koaservasyon ve dondurarak kurutma gibi farklı tekniklerle sentezlenebilir. Kimyasal çapraz bağlanma ise zincir üzerinde bulunan fonksiyonel grupların çapraz bağlama ajanının varlığında polimerizasyon ile ve polimer-polimer etkileşimi ile çapraz bağlanması şeklinde oluşturulur. Kimyasal çapraz bağlı polisakarit bazlı hidrojeller farklı tekniklerle sentezlenebilmektedir. Bu sentezlerde gliseraldehitler, formaldehit, epiklorohidrin, metilendisakrilamid gibi farklı çapraz bağlama ajanları kullanılmaktadır [39].

Hidrojeller, noniyonik (yüksüz), iyonik (anyonik veya katyonik yükler taşırlar), amfoterik (hem asidik hem de alkali grupları taşıyanlar; jelatin gibi) ve zwitterionik (burada hem anyonik hem de katyonik gruplar bir polimerin tekrar eden birimlerinde bulunurlar) gibi çapraz bağlı ağ üzerinde bulunan elektrik yüklerinin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak dört gruba ayrılabilirler. Hidrojeller yapısal konfigürasyonlarına veya amorf, yarı kristalli ve kristalli gibi kristallik derecesine dayalı moleküler düzenlemelere dayanarak ayrıca sınıflandırılabilir [29]. Son olarak, hidrojeller fiziksel görünümlerine, yani mikro-küreler, filmler, tabakalar, matris gibi nihai dozaj formlarına göre sınıflandırılabilirler. Bu da işlem parametrelerine ve hazırlama yöntemine bağlı sınıflandırılmalarına olanak sağlar [29, 40].

2.3 Hidrojellerde Çapraz Bağlama

Hidrojeller, genellikle hidrofilik polimerlerden oluşan çapraz bağlanmış ağlardır. Bu tanım, hidrofilik polimer zincirinin sulu çözeltide çözünmesini önlemek için uygun çapraz bağların olduğu anlamına gelir. Şekil 2.1'de gösterildiği üzere sadece kimyasal ya da fiziksel çapraz bağlarla indüklenen bu tür yapılar, örneğin uygun bir mekanik mukavemet gibi, biyomedikal uygulamalar için etkili özellikler sağlamaktadır [20, 41, 42].



Şekil 2.1 a) Hidrojel ağ yapısı; b) fiziksel çapraz bağlı hidrojel ağ; c) kimyasal çapraz bağlı hidrojel ağ [20]

Çapraz bağlanma iki ortamda gerçekleşebilir:

- hidrojin hazırlanması sırasında; in vitro;
- insan vücudunun bir bölgesinde uygulanmasından sonra; in vivo [43].

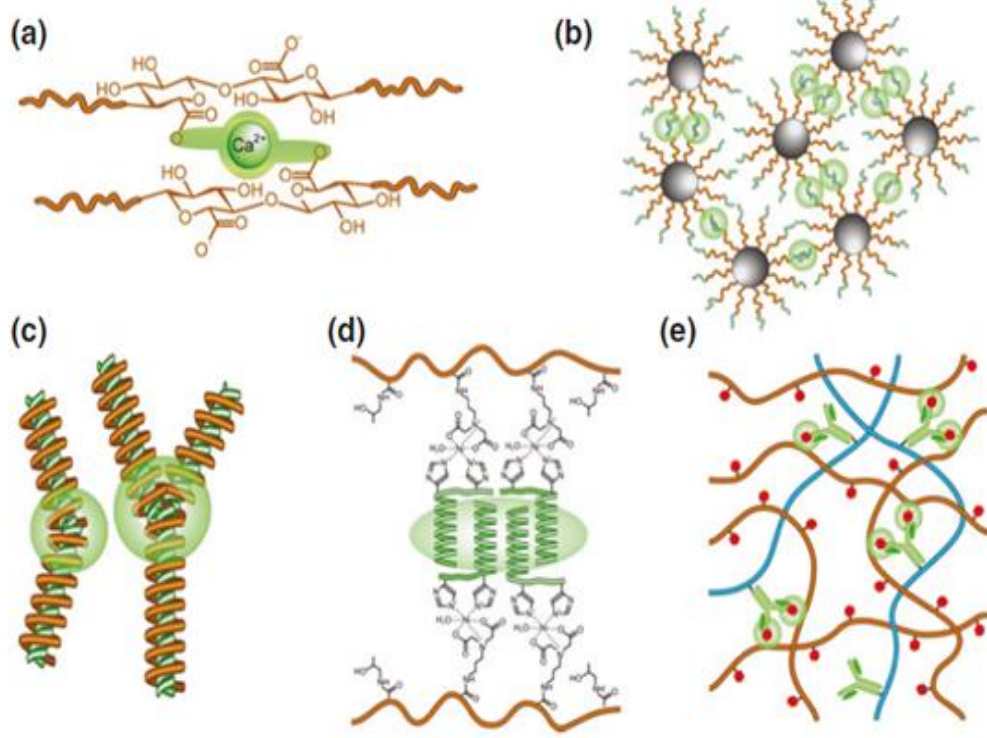
Polimer moleküllerinden çapraz bağlanmış bir ağ yapısı formüle etmek için polimerlerin kimyasal olarak aktif fonksiyonel gruplara sahip olmaları gerekir. Bu nedenle karboksil, amin veya hidroksil gruplarına sahip polimerler çapraz bağlanmış hidrojel oluşumu için uygun materyallerdir [44-46]. Bağlanma şekillerine göre kimyasal ve fiziksel olmak üzere ikiye ayrılan çapraz bağlı hidrojellerin ayrıntılı sınıflandırması Tablo 2.2’de yer almaktadır [47].

Tablo 2.2 Fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojel sentezleme yöntemleri [47]

Fiziksel çapraz bağlı hidrojeller
• İyonik etkileşimler (aljinat vb.) • Hidrofobik etkileşimler (PEO-PPO-PEO vb.) • Hidrojen bağ etkileşimleri (PAAc vb.) • Stereocomplexation (enantiyomerik (enantiomeric) laktik asit vb.) • Sarmal sarmal etkileşimleri (bobin-bobin oluşumu) (coiled-coil interactions) • Supramoleküler kimya (inclusion complex vb.)
Kimyasal çapraz bağlı hidrojeller
• Polimerizasyon (akriloil grup vb.) • Radyasyon (γ-ray vb.) • Küçük molekül (Small-molecule) çapraz bağlanması (gulutaraldehid vb.) • Polimer-polimer çapraz bağlanması

2.3.1 Fiziksel Çapraz Bağlama

Fiziksel çapraz bağlı hidrojellere ilginin yoğunlaşması hidrojellerin hazırlanmasında hiçbir reaktif grup, çapraz bağlama maddesi, başlatıcı veya foto-ışınması kullanılmamasından kaynaklanmaktadır. Bu özellikler uygulama alanının da artmasını sağlamıştır [44, 48]. Fiziksel olarak çapraz bağlanan hidrojellerin ana dezavantajı ise nispi dengesizlikleri, hızlı ve tahmin edilemeyen parçalanmalarıdır [49]. İlgi çeken avantajları nedeniyle fiziksel çapraz bağlanmış hidrojeller oluşturmak için farklı yöntemler araştırılmaktadır. Jelleşme sisteminin yapısına bağlı olarak çapraz bağlanma Şekil 2.2’de görüldüğü üzere iyonik etkileşimler, hidrofobik etkileşimler, stereokompleks oluşumu, sarmal sarmal etkileşimleri, özel moleküler tanıma şeklinde olabilmektedir [47].



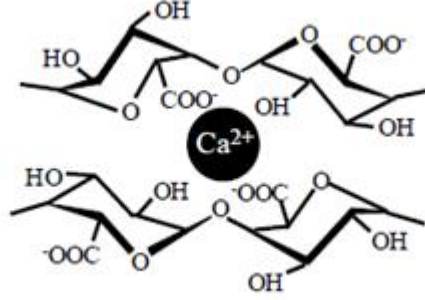
Şekil 2.2 Fiziksel çapraz bağlı hidrojellerin oluşumu için uygulanan yöntemlerin şematik gösterimi. a) iyonik etkileşimler, b) hidrofobik etkileşimler, c) stereokompleks oluşumu, d) sarmal sarmal etkileşimleri, e) özel moleküler tanıma (specific molecular recognition) [47]

➤ **İyonik etkileşimlerle oluşturulan hidrojeller (Ionic interaction hydrogels)**

Bir polielektrolit ile çok değerlikli (multivalent) ters yük iyonunun birleştirilmesiyle iyonik reaksiyon sonucu hidrojeller elde edilebilmektedir. Ters yüklerin polielektrolitleri birbirleri ile etkileştirildiğinde konsantrasyonlarına, iyonik kuvvetlerine ve çözeltinin pH'sına bağlı olarak jeller oluşturulur veya çökeltiler elde edilir. Hem doğal hem de sentetik polielektrolitler ile iyonik çapraz bağlanma gerçekleştirilebilmektedir [50, 51].

Aljinat, kalsiyum iyonları ile çapraz bağlanabilen, mannuronik ve guluronik asit yapılarına sahip, iyonik etkileşimlerle çapraz bağlanabilen bir polimer örneğidir (Şekil 2.2.a) [47, 52]. Çapraz bağlanma, iki komşu aljinat zincirinin guluronik asit bloklarının kalsiyum iyonları ve karboksil grupları arasındaki iyonik etkileşim ile meydana gelmekte ve bu da üç boyutlu bir ağı oluşturmasını sağlamaktadır (Şekil 2.3) [53]. Aljinatlar için bu çapraz bağlanma fizyolojik pH'da ve oda sıcaklığında

yapılabilmektedir. Bu özellikleri sayesinde aljinat jeller canlı hücrelerin enkapsilasyonunda, proteinlerin salımında ve yara örtülerinde bir ilaç taşıyıcı matris olarak sıklıkla kullanılmaktadır [47, 54-56]. Hidrojeller anyonik polimerlerin metalik iyonlarla çapraz bağlanmalarına ek olarak polianyonların ve polikasyonların kompleksleştirilmesiyle de elde edilebilir [57].



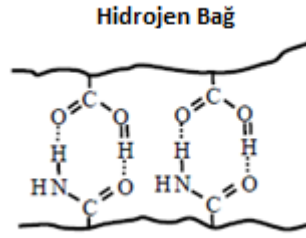
Şekil 2.3 CaCl_2 ile çapraz bağlı aljinatın üç boyutlu ağ yapısı [58, 59]

➤ **Hidrofobik etkileşimlerle oluşturulan hidrojeller (Hydrophobic interactions hydrogels)**

Amfifilik blok ve aşırı kopolimerler; hidrofobik yapıların toplandığı polimerik miseller ve hidrojeller gibi üç boyutlu ağa sahip yapılar oluşturmak için sulu ortamlarda ters termal jelleşme (sol-jel geçişi) yoluyla çapraz bağlanabilirler. Orta derecede hidrofobik olan bu polimerler (veya oligomerler) bu tür jelleşme özellikleri ile jelatörler olarak adlandırılırlar (Şekil 2.2.b) [51, 60, 61]. Bu özellikte olan ve fiziksel olarak çapraz bağlanmış hidrojeller genellikle çok bloklu kopolimerlerden veya aşırı kopolimerlerinden elde edilirler [47]. Jelleşme, hidrofobik bölümün bir amfifilik polimerin hidrofilik bölümüne bağlandığı zaman meydana gelir. Bu polimerler genellikle düşük sıcaklıklarda suda çözünürler. Sıcaklık arttıkça hidrofobik yapılar hidrofobik yüzey alanını en aza indirmek, hidrofobik alanları çevreleyen yapısal su miktarını azaltmak ve çözücü entropisini en üst seviyeye çıkarmak için toplanır [62, 63]. Jelleşmenin gerçekleştiği sıcaklık polimerin konsantrasyonuna, hidrofobik bloğun uzunluğuna ve polimerin kimyasal yapısına bağlıdır [60].

➤ Hidrojen Bağ Etkileşimleriyle Oluşturulan Hidrojeller (Hydrogen bonded hydrogels)

Hidrojen bağ etkileşimleri fiziksel çapraz bağlı hidrojel oluşturma yöntemlerinden bir diğeridir. İki veya daha fazla doğal polimerin karışımı reolojik etkileşim gösterebilir. Polimer karışımlarının ve bireysel polimerlerin viskoelastik özellikleri incelendiğinde, karışımların daha fazla jel benzeri özellikte olduğu söylenebilir. Bu etkileşimler Şekil 2.4'te görüldüğü üzere H atomu üzerinden gerçekleşir [64-66]. Örneğin jelatin-agar, nişasta-karboksimetil selüloz ve hyaluronik asit-metilselülozun karışımları enjekte edilebilir mükemmel biyouyumluğa sahip, fiziksel olarak çapraz bağlanmış jelleşmiş yapılar oluştururlar [47, 60, 67].



Şekil 2.4 Hidrojen bağ etkileşimiyle oluşan hidrojeller [49]

Bir başka örnek olarak Poli-akrilik asit (PAAc) ve poli-metakrilik asit'in (PMAAc), PEG ile kompleksler oluşturması verilebilir. Bu kompleksler PEG'nin oksijeni ve hidrofobik etkileşimlerin rol oynadığı PAAc veya PMAAc'nin karboksilik grubu arasındaki hidrojen bağları ile bir arada tutulurlar. Hidrojen bağı ayrıca poli (metakrilik asit-g-etilen glikol) arasında da gözlenmiştir [68, 69]. Hidrojen bağları yalnızca karboksilik asit grupları protone edildiğinde oluşur. Bu, hidrojen bağlı hidrojellerin şişmesinin pH değişimine bağlı olduğu anlamına gelir. Bununla birlikte hidrojen bağlı ağlar su difüzyonu nedeniyle birkaç saat içinde gevşer ve dağılabilir. Bu da kullanımlarını nispeten daha kısa sürede etkili olması beklenen ilaç salım sistemleriyle sınırlandırır [47, 70].

➤ Kendiliğinden Oluşan Stereokompleks Formu

İki molekülün bir araya gelmesiyle kendiliğinden stereokompleks formu oluşturmaya dayanan farklı bir hidrojel modeli elde edilmiştir (Şekil 2.2.c). İlk olarak Tsuji ve arkadaşları yaptıkları çalışmada poly (L-laktik asit)'in (PLLA)

stereokompleksler oluşturma kabiliyetini keşfetmişlerdir. Stereokompleks formasyonu ile çapraz bağlanmış hidrojeller oluşturmak için enantiyomerik laktik asit oligomerleri dekstranla birleştirilir [71, 72]. Stereokompleks formasyonuna dayanan ilaç salım sistemleri için hidrojeller üzerine yapılan çalışmalar artarak devam etmiştir. PLLA-PEG-PLLA ve PDLA-PEG-PDLA'nın triblok kopolimerlerinin karışımlarından stereokompleks oluşumlu hidrojeller sentezlenmesi ve sıgır serum albümini (BSA) bu triblok kopolimerlerinden elde edilen mikrokürelerden salımı Lim ve Park tarafından çalışılmıştır [73]. Bu sistemin en büyük avantajı, her bir ürünün su içinde çözülmesi ve çözeltinin karıştırılmasıyla kolayca bir hidrojel oluşturulmasıdır. Bununla birlikte stereo-kompleksleşmenin sınırlı polimer bileşimleri ile sağlanması kullanım alanını önemli ölçüde daraltmaktadır [47].

➤ **Sarmal Bobin Etkileşimleri**

Biyolojik sistemlerde sık rastlanan kovalent olmayan etkileşimler, benzersiz ve dinamik fonksiyonlara sahip hidrojeller üretmek için de kullanılmaktadır [74]. Biyolojik sistemler kimyasal bağlanma veya elektron seviyesinde herhangi bir değişikliğin olmadığı, moleküller arası etkileşimler olarak tanımlanabilen kovalent olmayan etkileşimler tarafından yönetilir [75]. Bu etkileşimler biyolojik sistemlerin oluşumunu ve işlevini dinamik olarak düzenlemek için mükemmel bir mekanizma sağlar. Bundan faydalanarak Petka ve arkadaşları “lösün fermuar” (“leucine zipper”) motifine dayalı polielektrolit segman tutucu çözücüyle ve zincirin çökmesini önleyerek nötr sulu çözeltilerde sarmal bobin yapılarının (aggregates) oluşumunu sağladıkları üç boyutlu hidrojel ağlar elde etmişleridir (Şekil 2.2.d). Sarmal bobin agregalarının pH veya sıcaklığın yükselmesiyle ayrılması, jelin çözünmesine ve polimer çözeltilerinin karakteristik özelliği olan viskoz davranışa geri dönmesine neden olur [76].

Başka bir çalışmada liflere kendiliğinden bağlanan proteinleri tasarlamak için protein bazlı sistem kullanılmıştır. Özellikle iyi karakterize edilmiş bir örnekte, β -sheet (tabaka) oluşturuca peptidlerin tekrar eden iplikçikleri (lifleri), amiloid benzeri nano elyafların istifleme düzeneğini harekete geçirmek için kullanılmıştır. Başka bir örnek çalışmada spesifik hetero-alt birim etkileşimleri ile birbirleriyle

birleşen alt birimler içeren heterodimerik proteinler, çapı 100 nm'den az olan iki boyutlu protein liflerine bağlanmak üzere tasarlanmıştır [77-79].

➤ **Antijen Antikor Bağlanması**

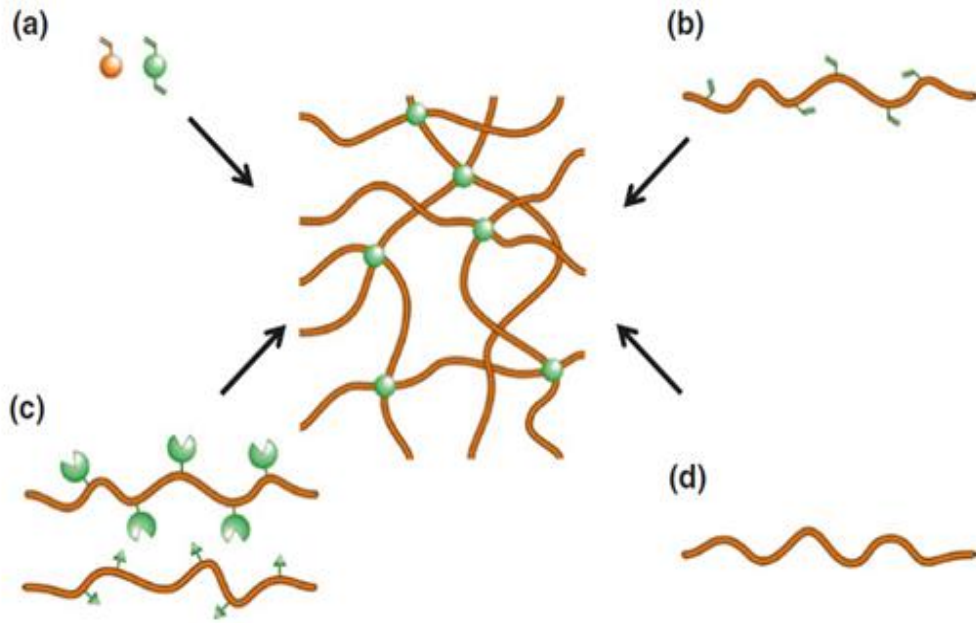
Hidrojellerin bir başka oluşturulma şekli antijen antikor bağlanması şeklinde meydana gelen çapraz bağlanma etkileşimleridir. Miyata ve arkadaşları, böyle bir hidrojel antijenin ve karşılık gelen antikoru polimer ağına aşılmasıyla hazırlayarak ikisi arasındaki çapraz bağları ortaya çıkarmışlardır (Şekil 2.2.e). Serbest antijenin rekabetçi (yarışmacı) bir şekilde bağlanması, bu kovalent olmayan çapraz bağların kırılması nedeniyle jel hacmindeki değişikliği tetiklemektedir [80].

Hidrojelin alternatifli olarak antijen içeren ve antijen içermeyen çözeltilere maruz bırakılması ile tersinir şişme/daralma gözlenmiştir. Ek olarak membranlar boyunca protein geçirgenliğine ilişkin açma/kapama anahtarlama davranışı sergileyen hidrojel membranlar hazırlanmış, bu yaklaşımın belirli bir antijene yanıt olarak ilaç salımına izin verebileceği öngörülmüştür.

Aralarında oldukça spesifik bir etkileşim olan glikoz ve Concanavalin A (Con A) kullanılarak glikoz içeren polimer zincirler arasında çapraz bağlar bu yöntemle oluşturulmuştur. Fizyolojik pH'da bir tetramer olarak mevcut olan Con A, her alt ünitesinde bir glikoz bağlanma yerine sahiptir. Bu sayede glikoz içeren polimer zincirleri için bir çapraz bağlama maddesi olarak işlev görebilmektedir. Glikoz ve Con A arasındaki çapraz bağlar kovalent olmayan etkileşimle olduğundan geri dönüşümlüdür [47, 81-83].

2.3.2 Kimyasal Çapraz Bağlanma

Kimyasal olarak çapraz bağlanmış hidrojellerde farklı polimer zincirler arasında kovalent bağların bulunması stabil olmalarını sağlar. Bu nedenle kovalent çapraz bağlantı noktaları ayrılmadığı sürece hiçbir çözücü içinde çözülemezler. Kimyasal çapraz bağlanmış hidrojellerin bu kararlı yapıları fiziksel olana kıyasla daha iyi mekanik özellikler ortaya koymasını sağlamaktadır. Düşük moleküler ağırlıklı monomerlerin bir çapraz bağlama ajanının varlığında polimerleştirilmesiyle kimyasal çapraz bağlanmış jeller elde edilebilir (Şekil 2.5.a) [47, 58].



Şekil 2.5 Radikal polimerizasyon ile kimyasal olarak çapraz bağlanmış hidrojellerin oluşum yöntemlerinin şematik gösterimi a) vinil monomerleri, b) makromonomerler c) asılı fonksiyonel grupların reaksiyonu ve d) yüksek enerjili radyasyon [47]

NIPAAm bazlı hidrojellerin hazırlanmasında en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, başlatıcı olarak amonyum persülfat (APS) ve katalizör olarak N, N, N, N-tetrametiletildiamin (TEMED) kullanılarak gerçekleştirilen redoks polimerizasyonudur. Polimerizasyonu katalize etmek için TEMED kullanılarak persülfattan serbest radikallerin oluşum oranı hızlandırılır. Persülfat serbest radikalleri, polimerizasyon zincir reaksiyonunu başlatmak için monomerleri aktif olmayan monomerlerle reaksiyona giren serbest radikallere dönüştürür. Uzun polimer zincirleri rastgele bir çapraz bağlayıcı ile çapraz bağlanır. Bu da polimerizasyon koşulları ve monomer/çapraz bağlayıcı konsantrasyonları gibi parametrelere dayanan karakteristik bir formülasyona sahip bir jel ile sonuçlanır. Zayıf koşullar altında bile jelin hızlı bir şekilde oluşmasını sağlayan çok etkili bir sistemdir. Bu prosedürle çok çeşitli akıllı hidrojeller sentezlenmiştir [80, 84-87]. Bununla birlikte, reaksiyona girmemiş peroksidisülfat ve TEMED ile bunların bozunma ürünlerinin in vivo uygulamalardan önce jelden uzaklaştırılması gerekmektedir [47].

Kimyasal olarak çapraz bağlanmış hidrojeller, vinil monomer karışımlarının polimerizasyonu ve polimerleştirilebilir gruplarla türevlendirilen polimerlerin radikal polimerizasyonu ile elde edilmektedir. Metakriloil klorür, metakrilik anhidrit ve bromoasetil bromür gibi suda çözünür polimerler olan Met-akrilat grupları, hidrojellerin sentezi için kullanılabilecek mono ve disakaritler olarak karşıma çıkmaktadırlar [88]. Glutaraldehit ile çapraz bağlanmış bir poli (metakrilik asit) ve poli (vinil alkol) ağı, yağ-su emülsiyon sistemi kullanılarak hazırlanması örnek olarak gösterilebilir. Radikal polimerizasyonda kullanılan monomerler metakrilik asit ve metakrilamiddir [49, 89-93].

Son yıllarda, hidrojel elde etmek için UV kaynaklı polimerizasyon da sıklıkla kullanılmaktadır. Bu uygulamalarda başlatıcı olarak kullanılan malzemenin yüksek konsantrasyonu çapraz bağlanma süresinin kısılmasını ve gelişmiş mekanik özelliklere sahip hidrojeller sentezlenmesini sağlamaktadır. Buna rağmen olası sitotoksik etkiler ve şişmenin azalması nedeniyle başlatıcı konsantrasyonunun dikkatle tespit edilmesi önemlidir. Foto-başlatma hızlı çapraz bağlama oranı avantajı sağlarken, uzun süre yüksek yoğunluklu UV ışımaya maruz kalan hücrelerin metabolik aktivitesi üzerinde olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir [47, 49, 94-96].

Polimerlerin bağlı fonksiyonel gruplara (örneğin, -OH, -COOH ve -NH₂) sahip olması durumunda fonksiyonel grupların amin-karboksilik asit veya izosiyanat-OH/NH₂ ile reaksiyonu ile veya Schiff baz oluşumuyla zincirler arasında kovalent bağlar oluşturulabilir (Şekil 2.5.c). Örneğin glutaraldehid kullanılarak hidroksil grupları olan, suda çözünür polimerler çapraz bağlanabilirler [97, 98]. Amin içeren polimerler Schiff bazları ile uygun koşullar altında aynı reaktifle çapraz bağlanabilirler. Bu yöntem özellikle çapraz bağlı proteinlerin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Bununla birlikte düşük konsantrasyonlarda bile toksisitesi olan glutaraldehitin ağ yapının bozunması sırasında vücuda sızabileceği ve hücre büyümesini baskılayabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle glutaraldehid içeren hidrojellerin biyo uygulamalarda kullanılmadan önce reaksiyona girmemiş çapraz bağlayıcıların giderilmesi için iyice özütlenmesi önemlidir [47, 99, 100].

Bir başka uygulama olarak doymamış bileşikler polimerize etmek için gama (γ) ve elektron ışını radyasyonu gibi yüksek enerjili radyasyon kullanılabilir (Şekil 2.5.d). Gama veya elektron ışını radyasyonuna maruz kaldığında sulu polimer çözeltileri polimer zincirleri üzerinde radikaller oluşturur (örneğin, C-H bağlarının hemolitik kesilmesiyle). Aynı zamanda su moleküllerinin radyolizi polimer zincirlerine saldırabilen hidroksil gruplarının oluşumunu sağlar. Bu da mikro-radikallerin oluşumunu sağlar. Bu mikro radikallerin farklı zincirlerde rekombinasyonu kovalent bağların oluşumu ve nihayetinde çapraz bağlanmış bir yapı ile sonuçlanır. Yüksek enerjili ışınla ile çapraz bağlanabilen iyi bilinen polimer örnekleri olarak PVA, PEG ve PAAc verilebilir. Jelin şişme ve geçirgenlik özellikleri polimerizasyon ve radyasyon dozunun bir fonksiyonu olarak polimerizasyonun derecesine bağlıdır. Genel olarak artan radyasyon dozunun artması ile çapraz bağlama yoğunluğu artar [47, 101, 102].

2.4 Uyarı-Cevap Hidrojelleri

Uyaranlara duyarlı hidrojeller dış ortamlarındaki değişikliklere cevap olarak ani hacim faz geçişlerine maruz kalabilen hidrojellerdir [103, 104]. Ortamdaki küçük değişikliklerle mikroyapılarındaki hidrofilikten hidrofobik duruma (ya da tam tersi) hızlı değişikliklerle cevap verebilmelerinden dolayı “akıllı malzemeler” olarak adlandırılmaktadırlar [105].

Spesifik olarak şişme davranışları, geçirgenlikleri veya mekanik güçleri; (i) ışık, basınç, sıcaklık, elektrik alan, manyetik alan, ultrason gibi fiziksel, (ii) pH, redoks, iyonik kuvvet, CO₂, glukoz gibi kimyasal ve (iii) antijenler, glutation ve DNA gibi enzimler gibi dış parametrelerdeki değişikliklere verilen tepkilerle çarpıcı şekilde değişecektir. Genel olarak yanıt veren mekanizma zincir yan gruplarının işlevselliği gibi polimer ağının kimyasal yapısına dayanır [20, 106-108]. Bir hidrojelin polimer ağına fonksiyonel gruplar eklenmişse ilgili uyaranlara maruz kaldığında ağın şişmesine ve ters çevrilebilir hacim fazına veya çözücü faz geçişlerine neden olur. Bu tepki, hidrojel bileşimindeki çapraz bağlama şekli, çapraz bağlama derecesi gibi parametrelerle belirlenebilir. Bunun sonucu olarak spesifik uygulamalarda kullanılmak üzere istenilen özelliklere sahip hidrojeller sentezlenebilir [24]. Uyarıcılara duyarlı hidrojeller biyosensörler, kimyasal valfler, yapay membranlar ve

geliştirilmiş ilaç salım sistemleri gibi çok çeşitli uygulamalarda kullanılabilmektedir [107].

2.4.1 Sıcaklık Duyarlı Hidrojeller

Sıcaklığa duyarlı hidrojeller en çok çalışılan sistemlerden biridir ve çevresel sıcaklık değişikliklerine yanıt olarak geri dönüşümlü hacim-faz geçişine uğrarlar. Ortak özellikleri kimyasal yapılarında metil, etil ve propil grupları gibi hidrofobik grupları içermeleridir. Kolaylık sağlamak için sıcaklığa duyarlı hidrojeller negatif termoduyarlı sistemler, pozitif termoduyarlı sistemler ve termal olarak geri dönüşümlü jeller olarak sınıflandırılır [106, 107, 109]. Negatif sistemde hidrojel düşük kritik çözelti sıcaklığına (LCST) sahiptir ve bu sıcaklık değeri altında hidrojinin suda çözünürlüğü ve şişme kapasitesi oldukça yüksek iken tam tersi durumda yani bu kritik sıcaklık değeri üstüne ısıtıldığında şişme ve çözünme azalacak, hidrojel büzülme veya çökme eğilimi gösterecektir. Pozitif sistemde ise hidrojinin suda çözünürlüğünün çok yüksek olduğu üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST) vardır. Bu tür hidrojellerin UCST'nin altında bir sıcaklığa soğutulduğunda büzüldüğü görülmektedir. Bu nedenle, sıcaklık değişimi sırasında UCST veya LCST aşılsa hacim-faz geçişi gerçekleşir [107, 108].

Negatif sıcaklığa duyarlı hidrojellerin sahip olduğu LCST değerlerine bakıldığında, sıcaklık altındaki şişme mekanizmasında hidrojen bağlarının entalpi değişimleri etkili iken bu değer üstündeki durumda hidrofobik etkileşimlerin entropi değişimlerinin baskın olduğu ve yönettiği söylenebilir. LCST değerine sahip negatif sıcaklığa duyarlı hidrojellerin, kalsitonin ve streptokinaz gibi yüksek derecede hassas terapötik ajanlar için kontrollü ilaç salımında yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir [110, 111].

Pozitif sıcaklığa duyarlı sistemlerde hidrojeller, üzerindeki sıcaklıklarda suda çözünürlüğünün çok yüksek olduğu, altındaki bir değere soğutulduğunda büzülme tepkisi verdiği UCST değerine sahiptirler. Pozitif termosensitif hidrojellerin örnekleri arasında PAAc, PAAm ve poli (akrilamid-ko-butil metakrilat) bulunmaktadır. Bazı iç içe geçmiş hidrojel ağ sistemleri de (IPN'ler) pozitif termoduyarlılık sergilerler. Örneğin, PAAc ve PAAm veya poli (akrilamid-ko-bütül metakrilat) tarafından oluşturulan IPN'ler pozitif sıcaklığa bağlı şişme davranışı

sergilemektedirler. Yapılan çalışmalarda bütül metakrilat içeriğinin artmasının geçiş sıcaklığını daha yüksek bir değere kaydırıldığı görülmüştür. Pozitif sıcaklığa duyarlı sistemlerin uygulama alanları genellikle kontrollü salım sistemleridir ve ketoprofenin monolitik bir sistemden salınması örnek olarak verilebilir [24, 107, 109, 112].

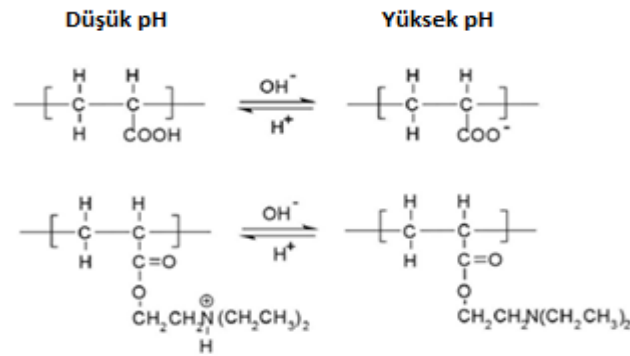
Hidrojellerdeki polimer zincirler kovalent olarak çapraz bağlı değilse sıcaklığa duyarlı hidrojellerdeki davranış, şişme-büzülme geçişleri yerine sol-jel faz geçişleri ile gerçekleşecektir [109]. Bu sistemler genellikle termal olarak tersine çevrilebilir sistemler olarak adlandırılır ve çoğunlukla ticari olarak Pluromics, Tetronics ve Poloxamer olarak bilinen poli (etilen oksit) (PEO) (A) ve poli (propilen oksit) (PPO) (B) birimlerinden meydana gelen ABA tipi triblok kopolimerlerinden oluşur. Biyobozunur özellik eklenmesi için, PEO-PPO-PEO'nun PPO segmenti, poli (L-laktik asit) ile değiştirilebilir. Bu termal olarak tersine çevrilebilen sistemlerde sıcaklık sistematik olarak arttıkça soldan jelle ya da jelden sol faza geçişler oluşur. Örnek bir çalışma olarak ilaç salım uygulamasında kullanılan oda sıcaklığında enjekte edilebilecek serbest akışlı bir solüsyonun (sol), yüksek vücut sıcaklığında bir jel haline gelmesi gösterilebilir. Ağırlıkça %20 konsantrasyon değerine sahip Poloxamer 407'nin (Pluronic F127) oda sıcaklığı olan 25°C sıcaklıkta viskoz bir sıvı iken vücut sıcaklığında (37°C) yarı katı saydam bir jel haline gelmektedir [106, 107, 113].

2.4.2 pH Duyarlı Hidrojeller

Polielektrolitler

Bir polielektrolit suda çözünürken polimerik iyonlar vermek üzere ayrışan bir makromoleküldür ve kimyasal yapı açısından nötr veya iyonik olabilir [40]. pH'a duyarlı polimerlerin çoğu çok sayıda iyonize edilebilir asılı grubu içeren iyonik polielektrolitlerdir. Çevresel pH'daki değişikliklere cevap olarak bu asidik (örneğin karboksilik ve sülfonik asitler) veya bazik (örneğin amonyum tuzları) iyonlaşabilir asılı gruplar, protonları kabul edebilir veya serbest bırakabilirler [106, 109, 114]. Bu işlem iyonlaşma işlemi olarak bilinir. Şekil 2.6'da görülebileceği gibi, poli (akrilik asit) (PAAc) gibi anyonik polielektrolitler yüksek pH'de iyonlaşırken, poli (N, N'-dietilaminoetil metakrilat) (PDEAEM) gibi katyonik polielektrolitler düşük pH'da

iyonize olurlar. Polielektrolitlerin iyonlaşma süreci genellikle polimer zincirinde sabit yüklerin gelişmesine yol açar [115]. Polimer omurgası üzerindeki yükler arasında üretilen elektrostatik itmeler nedeniyle polimer zincir iyonize edildikten sonra uygun bir çözücü içinde genişler ve daha hidrofilik hale gelir. Uygun olmayan pH değerine sahip zayıf çözücü içerisinde bu süreç kompakt, birbirine yakın, sıkı bir zincir konfigürasyonu ile sonuçlanacaktır. Ayrıca zayıf bir polielektrolitin iyonlaşma derecesi pH ve çözeltinin iyonik kompozisyonuna bağlıdır [40, 106, 116].



Şekil 2.6 Anyonik ve katyonik polielektrolitlerin ve pH'a bağlı iyonlaşma süreci [109]

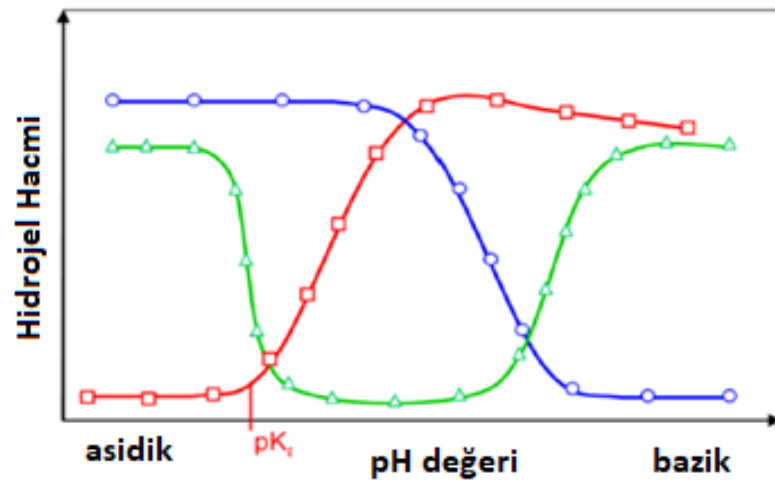
pH Duyarlı Hidrojel Sistemleri

Genel bir tanımla pH'a duyarlı hidrojeller, çevresel pH'a bağlı olarak şişme özelliklerinde büyük farklılıklar gösteren çapraz bağlı polielektrolitlerdir. pH'a bağlı şişme davranışı sergileyen hidrojeller monoasitler veya monobazlar ile aynı şekilde iyonlaşma davranışı sergileyen asidik veya bazik asılı grupları içeren iyonik polimer ağlardan oluşur. Benzer şekilde, iyonlaşma işlemi, polimer omurgasında sabit yüklere ve elektrostatik itmeler yol açar; bu da zincir genişlemesi ve hidrofilik özelliğinde artış ile sonuçlanır. Bu nedenle, hidrojinin su alımı artar ve bu da iyonlaşmanın ardından hidrojelde daha yüksek denge şişme oranlarına ulaşılmasını sağlar [107, 109, 115, 117, 118].

Polielektrolitlere benzer şekilde, pH-duyarlı hidrojeller üç ana sınıfa ayrılabilir: (i) anyonik hidrojeller; (ii) katyonik hidrojeller; (iii) amfilik hidrojeller. Karboksilik veya sülfonik asit gibi asidik bağlı gruplar içeren anyonik hidrojeller için çevre pH'sı

iyonlaşabilir gruplarının pKa değerinin üstünde olduğunda iyonlaşma meydana gelmektedir. Bazık bağlı grupları içeren poli (N, N'-dietilaminoetil metakrilat) (PDEAEM) gibi katyonik hidrojel için iyonlaşma, çevresel pH değeri pKb'nin altında olduğunda meydana gelmektedir. Bu nedenle anyonik hidrojel ortamın artan pH değeri ile giderek daha fazla hidrofilik hale gelip yüksek şişme davranışı gösterirken, katyonik hidrojel tam tersi davranış sergilemektedir [119, 120].

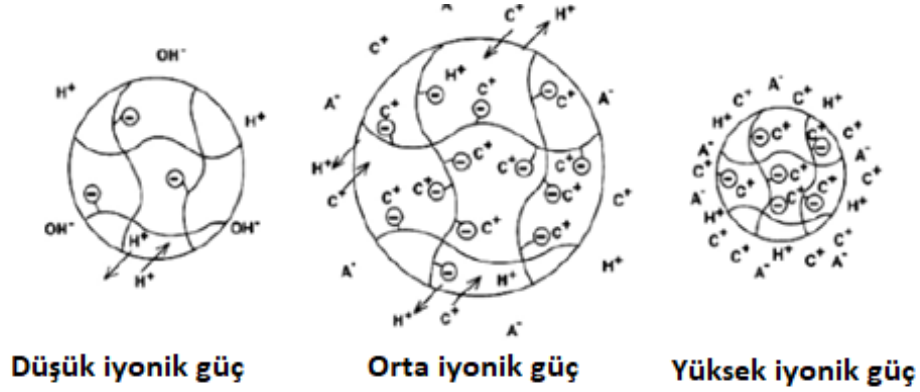
Şekil 2.7 pH'a duyarlı polielektrolit hidrojelinin şişme davranışı gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü gibi hem anyonik/asidik hidrojel hem de katyonik/bazık hidrojel tek hacim-faz geçişi sergilerken, hem asitik hem de bazık asılı grupları içeren amfifilik hidrojel iki ayrı hacim-faz geçişi gösterirler [119]. Polielektrolit hidrojellerin şişmesi temelde polimer zinciri arasında mevcut olan yükler arasında elektrostatik itme nedeniyle olduğundan iyonlaşma ve hidrojel şişmenin derecesi mevcut iyonik asılı grupların sayısı çevresel pH değerleri, mevcut koion tipleri ve sulu ortamın iyonik gücü gibi faktörlerden büyük ölçüde etkilenmektedir [106, 115, 121].



Şekil 2.7 pH duyarlı hidrojellerin hacim-faz geçişleri; kırmızı: anyonik/asidik hidrojel, mavi: katyonik/bazık hidrojel, yeşil: amfifilik hidrojel göstermektedir [119]

İyonik kuvvetin polielektrolit hidrojellerin şişmesi üzerine etkisi vardır (Şekil 2.8). Düşük iyonik konsantrasyonlarında ortam çözeltisindeki iyonik kuvvetin artması hidrojel ve çözelti arasında iyon değişimini sağlamaktadır. Böylece hidrojel,

ağındaki serbest koilyonların konsantrasyonunu artırarak yük nötrlüğünü korur ve hidrojel ozmotik basıncın yeniden dengelenmesini sağlamaya çalışmak için şişer. Bununla birlikte, eğer iyonik konsantrasyon yüksek bir seviyeye ulaşırsa polielektrolit hidrojel, artan jel karşı iyon etkileşimi ve ozmotik şişme kuvvetindeki azalma nedeniyle büzülecektir [106, 121].



Şekil 2.8 İyonik gücün polielektrolit hidrojellerin şişmesi üzerine etkisi [106]

pH'a duyarlı polielektrolit hidrojeller en çok mide ve bağırsak ortamlarındaki pH farkı nedeniyle oral yolla alınan kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmıştır. Örneğin insülin yüklü poli (metakrilik asit-etilengilen glikol) polimerinin mikro partikülleri, ilacı nötr veya bazik ortamlarda bırakırken asidik ortamlarda ara polimer kompleksleri oluşturabilir. Yarı IPN çapraz bağlı kitosan ve poli (etilen oksit), asidik şartlar altında (midede) amoksisilin ve metronidazol gibi lokal olarak antibiyotik verilmesi için ideal sistemlerdir [109, 122, 123].

2.4.3 Diğer Uyarı-Cevap Hidrojelleri

Sıcaklık ve pH dışında basınç, ışık, manyetik alan, elektrik akımı ve ultrason gibi fiziksel uyarıcılara; belirli iyonlar, kimyasallar ve biyolojik bileşikler gibi kimyasal ve biyolojik uyarıcılara cevap veren hidrojeller de mevcuttur [4, 125, 126]. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller için çevresel basınç değişikliklerinin LCST değerini etkileyebildiği görülmüştür. Örneğin PNIPAAm jellerinin şişme derecesinin, daha yüksek basınçlarda LCST değerindeki artış nedeniyle arttığı bildirilmiştir [109].

Işığa duyarlı hidrojeller, UV'ye duyarlı ve görünür ışığa duyarlı hidrojeller olarak ikiye ayrılabilir. Bu hidrojeller optik anahtarlar ve ekran üniteleri geliştirmede

potansiyel uygulama olarak kullanılabilmektedirler. UV-duyarlı hidrojeller, bir löko türevi molekül olan bis (4-dimetilamino) fenilmetil lökosiyanidin polimer ağına dahil edilmesini içerir. UV ışıması üzerine iyonlaşma meydana gelir ve ortaya çıkan siyanid iyonları jel içindeki ozmotik basıncın artmasına ve ardından şişmeye neden olur. Görünür ışığa duyarlı hidrojeller, PNIPAAm jellerine ışığa duyarlı bir kromofor (örneğin, bakır klorofilinin trisodyum tuzu) dahil edilerek hazırlanır. Görünür ışığa maruz kaldığında kromofor ışığı emer ve daha sonra ısıyı yayar; hidrojelin mevcut sıcaklığını artırır ve termoduyarlılık davranışını tetikler [109, 127].

Elektriğe duyarlı hidrojellerin çoğu pH-duyarlı hidrojellere benzer polielektrolitlerdir. Bir elektrik alanın etkisi altında, elektriğe duyarlı hidrojeller jelin şekline ve yönüne bağlı olarak genellikle şişer veya büzülür. Genellikle hidrojelin eğilimi, elektrotlara paralel olduğunda büzülür; elektrotlara dik olduğu durumlarda ise şişer [106, 109]. Elektron duyarlılığın arkasındaki mekanizmanın hem hareketli koiyonlar üzerindeki hem de hareketsiz yüklü polimerin asılı gruplarındaki yüklerin neden olduğu jel eksenli boyunca ortaya çıkan tek eksenli gerilme gradyanı olduğu bilinmektedir. Elektro-duyarlı hidrojellerin uygulamaları, kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürebilmeleri nedeniyle yapay kaslar ve aktüatörleri (actuators=harekete geçirici=tetikleyici) üzerinde yoğunlaşmaktadır [128, 129].

Spesifik iyonlara yanıt verdiği görülen hidrojeller literatürde mevcut diğer akıllı malzemelerdendir. Yapılan bir çalışmada klorür iyonlarının PNIPAAm jellerinin LCST'sini etkilediği görülmüş ve klorür iyonlarına duyarlı biyosensörlerin yapımında uygulanabilir olduğu ortaya çıkmıştır [109, 130]. Başka bir örnekte sodyum iyodür konsantrasyonunun, pozitif yüklü poli (diallildimetilamonyum klorür) hidrojellerin faz geçiş davranışları üzerinde güçlü bir etki gösterdiği, iyon eşleşmesi (ion pairing) ve (multiple theory) çoklu teori ile açıklanabileceği bildirilmiştir [130]. Ayrıca, hidrojellerin spesifik proteinlere karşı tepki gösterecek şekilde tasarlanabileceği de yapılan araştırmalarda yer almaktadır. Başka bir çalışmada PAAm jellerine dayanan bir antijene duyarlı yarı iç içe geçmiş ağ sistemi çalışılmıştır. Bu sistem en basit haliyle, antijen ile aşılınmış çapraz bağlı PAAm ve karşılığı olan bir antikora aşılınmış doğrusal bir PAAm'dan oluşur. Bu nedenle

çevrede serbest bir antijen bulunması ve polimer ağında zincir içi antijen-antikor bağlanması nedeniyle geri dönüşümlü bir büzülme/şişme davranışı beklenebilir [80, 107, 109]. Ayrıca Suzuki ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, trombin kaynaklı enfeksiyona yanıt veren bir PVA jeli türünden bahsedilmiştir. Araştırmalarında gentamisin gibi antibiyotiklerin polimer zincirine trombine duyarlı peptit bağlayıcılar yoluyla kimyasal olarak bağlanıp sadece enfeksiyon varlığında hidrojelden salınabileceklerini öngörmüşlerdir. Bu nedenle, bu hidrojel, enfeksiyona duyarlı kontrollü antibiyotik salımı olan bir yara örtüsü olarak kullanılabilecektir [107, 131].

2.5 Polisakkaritler

Polisakkaritler, sakkarit birimlerinin (örneğin mono-, di-, tri- veya tetrasakkaritler gibi) tekrarlanmasıyla meydana gelen ve (glycosidic) glikosidik bağlarla birbirine bağlanmış monosakkarit birimlerin zincirlerinden oluşan karmaşık yapılı karbonhidrat molekülleridir [132]. Bu yapıların çoğunlukla doğrusal olarak karşımıza çıkmasıyla birlikte farklı dallanma derecelerine sahip olanları da mevcuttur. Polisakkaritler genellikle heterojendirler. Yapılarındaki bu farklı dizilimler, farklı fizikokimyasal veya mekanik özelliklere sahip olmasını sağlamaktadır. Ayrıca suda çözünürlükleri büyük ölçüde monosakkarit birimlerinin amorf veya kristalin moleküler düzenlemeleriyle şekillenmektedir [29].

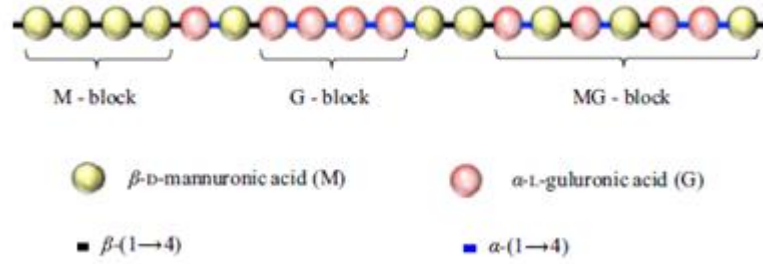
Polisakkaritler kimyasal olarak $C_x(H_2O)_y$ genel formüle sahiptir. Burada x; 200 ila 2500 arasında bir değere sahip polimer yapısında olan altı karbonlu monosakkaritleri temsil eder. Genel formül $(C_6H_{10}O_5)_n$ şeklinde yazılırsa, n değerinin 40 ila 3000 arasında değişebildiği görülmektedir. Bir polisakkarit yapısındaki bütün monosakkarit üniteleri nişasta, glikojen, selüloz ve pektinde olduğu gibi benzer tipte ise homopolisakkarittir; ancak (hyaluronic acid, chondrotin, alginat, xyloglucan, ghatti) hyaluronik asit, kondrotin, aljinat, ksiloglukan, ghatti'nde olduğu gibi birden fazla sakkarit birimi mevcutsa bunlar heteropolisakkaritlerdir.

Doğada bulunan polisakkarit farklı yaşam formlarında çok hayati bir rol oynar. Selülozun bitkiler için temel bir yapı sağlaması örnek olarak verilebilir. Kitin; kerevit ve karideslerin dış iskeleti olarak işlev görür. Başka bir örnek olarak bağ

dokularında ve örümcek ağlarında mekanik dayanıma yardımcı olan kollajen verilebilir. Polisakkaritler fonksiyonel olarak üretilmelerini sağlayan kimyasal yapılarının çok yönlülüğü ile birçok gereksinimi karşılayabilecek özelliktedirler. Monomer kalıntılarının toksik olmaması, suda yüksek çözünürlük ve şişme kapasitesi gibi benzersiz özellikleri, farmasötik ve tıbbi uygulamalar için onları istenen malzemeler haline getirmektedir [133]. Ayrıca biyobozunur ve biyouyumlu yapıları polisakkaritleri, biyomedikal araştırmalarda ve kontrollü ilaç salım sistemlerinde mükemmel adaylar haline getirmektedir. Sahip oldukları yüke göre anyonik, katyonik veya nötr; oluşum şekillerine göre doğal veya sentetik gibi çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadırlar. Hyaluronik asit (HA), selüloz, karboksimetil selüloz, kitosan (Cts), aljinat, nişasta, kerajin, dekstran (DEX), ve agaroz (AG) olumlu özellikleri ve jelleşme doğası ile geniş çalışma alanına sahip örnekler olarak verilebilirler [29, 134-142].

2.5.1 Sodyum Aljinat

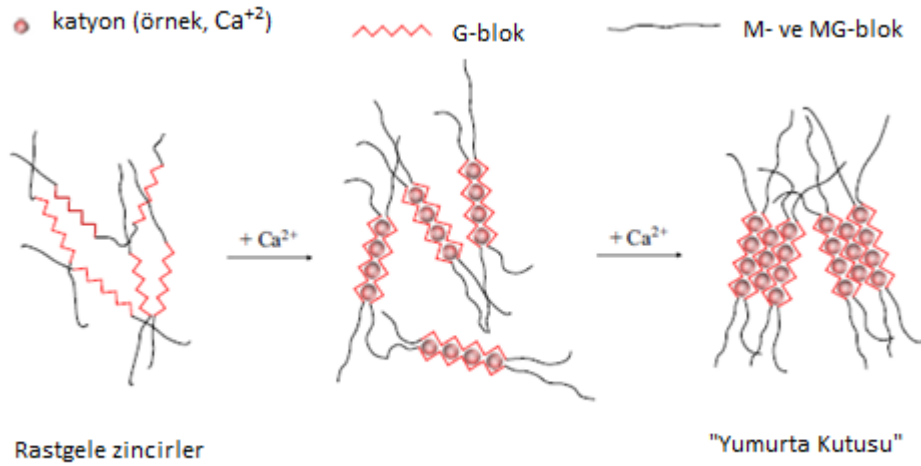
Aljinat, alginik asit tuzları için kullanılan bir terim olmakla birlikte aljinik asit ve tüm türevlerini ifade eder. Aljinik asitin iki değerli tuzları formunda bulunan ve hücreler arası jel matrisini oluşturan kahverengi mikro-alg hücre duvarlarının yapısal bileşenleridir. (1→4) glikosidik bağları ile bağlanan aljinatlar, β -D-mannuronik asit (M) ve α -L-guluronik asit (G) çökeltilerinden oluşan doğrusal polisakkaritlerdir (Şekil 2.9). Buna göre aljinat zinciri, mannuronik asit (M-blokları) veya guluronik asit (G-blokları) bloklarının dizilerini ve alternatif dizilerin bölgelerini (örneğin, MG, MMG, GGM) içermektedir [143, 144]. M-blokları, zincire esneklik kazandıran 4C_1 sandalye konformasyonunu oluşturan β -1,4 linkleri ile bağlanırken, G-blokları α -1,4 linkleri vasıtasıyla bağlanan guluronat tortularının bükülmüş şeklindeki 1C_4 konformasyona sahiptirler. Bu da yapının sert olmasını sağlar. Sonuç olarak omurgadaki blokların sertliği bulundurdıkları bloklara göre aşağıdaki sırayı takip eder (en sertten en az sert): GG > MM > MG [145, 146].



Şekil 2.9 Aljinatın yapısı [146]

➤ Aljinatın Jelleşmesi

Aljinat matrisi, polimer zincirlerinin fiziksel ve/veya kimyasal çapraz bağlanması yoluyla hazırlanabilir. Guluronat gruplarının çok değerlikli katyonlara sahip karbonil gruplarıyla etkileşimiyle "yumurta kutusu" modeli konformasyonu sonucu iyonik çapraz bağlı üç boyutlu bir ağ oluştururlar (Şekil 2.10) [53, 146, 147].



Şekil 2.10 Aljinatın jelleşme mekanizması "Egg-box" "Yumurta Kutusu" modeli [146]

Aljinat blokları çapraz bağlama katyonları ile farklı etkileşim mekanizmaları gösterirler. Örneğin, G-blokları katyonları guluronat kalıntılarının bitişik zincirleri arasında oluşturulan cep benzeri yapılara entegre ederken, M blokları dışardan karboksilat gruplarının yanında bulunan katyonları bağlarlar. MG bloklarında katyonlar MG çiftleri tarafından oluşturulan içbükey bir yapıda seçimli olarak yerleştirilirler [149].

Aljinaların en belirgin fiziksel özelliği jel oluşturma yeteneklerini belirleyen iki ve çok değerlikli katyonların seçici olarak bağlanmasıdır. Katyonlar aljinalar için farklı bir afiniteye sahiptir. Ancak çapraz bağlanma derecesi kimyasal kompozisyonundan da etkilenebilmektedir (M/G oranı). Örneğin yüksek G-blok içeriğine sahip aljinalar iki değerli katyonların (Ca^{+2} gibi) varlığında sıkıca tutulan birleşim bölgeleri oluşturur ve M veya M-G blokları bakımından zengin daha düşük afinite sergileyen aljinalara kıyasla oldukça yüksek mukavemetli jeller oluştururlar. Buna karşılık, üç değerlikli katyonlar (örneğin, La^{+2} ve Pr^{+2}) hem M hem de G aljinat omurga bloklarına bağlanır [150, 151].

Önemli aljinat çapraz bağlama katyonlarının etkileşim gücü şu sırayı takip eder:

üç değerli katyonlar > Pb^{+2} > Cu^{+2} > Cd^{+2} > Ba^{+2} > Sr^{+2} > Ca^{+2} . Ca^{+2} iyonu en yüksek etkileşim gücünü göstermemesine rağmen en çok kullanılanıdır [152,153]. Bu tercih Ca^{+2} iyonunun iskelet sisteminde ana bileşen olarak rol almasından dolayı Ca-aljinat hidrojel ağının ve kalsiyumun insan organizması tarafından kabul edilebilirliği ile ilişkilendirilebilir. Sr^{+2} ve Ba^{+2} katyonları da çapraz bağlama ajanları olarak kabul edilir ancak Pb^{+2} , Cu^{+2} ve Cd^{+2} kullanımı toksisiteleri nedeniyle sınırlıdır [154, 155].

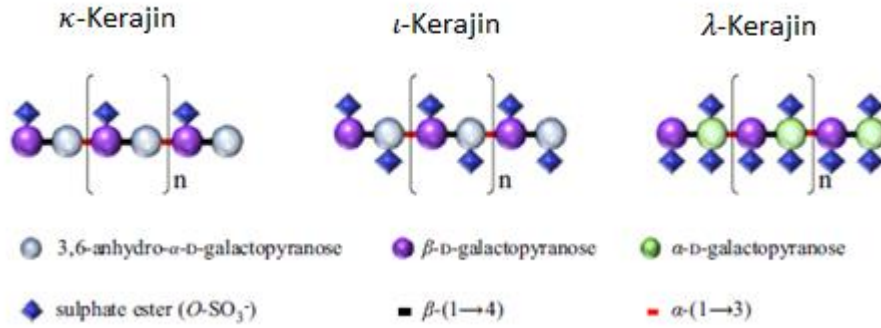
Aljinat, özellikle doku onarımı ve yenilenmesi için destekleyici matris veya ilaç salım sistemi olarak geniş bir uygulama yelpazesine sahip ilgi çekici bir biyometaryeldir. Biyouyumluluk, biyobozunurluk, anti-alejliklik ve jelleşme kabiliyeti gibi üstün özellikleri nedeniyle aljinat, doku mühendisliği, ilaç dağıtımı dahil olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Doğal polisakarit sınıfından olan aljinat pH'a bağlı anyonik bir yapı sergiler. Katyonik polielektrolitler ve proteoglikanlar ile etkileşime girme kabiliyetine sahiptir. Bu nedenle katyonik ilaçlar ve moleküller için salım sistemleri, basit elektrostatik etkileşimler yoluyla elde edilebilir [156].

2.5.2 Kappa-Kerajin (κ -Kerajin)

Kerajin, elde edildiği deniz yosunu türüne bağlı olarak kimyasal yapı ve özellikleri bakımından çeşitli tiplerde bulunabilmektedir. D-galaktoz birimleri α -1,3 ve β -1,4 glikosidik bağ ile birleştirilen 3,6-anhidrogalaktoz birimlerinden oluşur (Şekil 2.11). Böylece tekrarlayan disakarit birimlerini içeren lineer, sülfatlanmış bir galaktan

elde edilir [158]. Galaktoz ve sülfat gruplarının yanı sıra, diğer karbonhidrat kalıntıları (örneğin, ksiloz, glikoz veya üronik asitler) ve sübstitüentler (örneğin metil eterler ve piruvat grupları) de mevcut olabilmektedir [159].

Bu negatif yüklü polisakaritlerin galaktoz birimleri ve sülfat gruplarının galaktoz birimine bağlanma pozisyonlarına göre kerajin, λ - (lambda-) kerajin, κ - (kappa-) kerajin, ι - (iota-) kerajin, ν - (nu-) kerajin, μ - (mu-) kerajin, θ - (theta-) kerajin ve ξ - (Ksi-) kerajin türlerinden bahsetmek mümkündür. Ancak endüstriyel olarak kullanılan temelde üç tip kerajin yer almaktadır; ι -kerajin, κ -kerajin ve λ -kerajin [158].

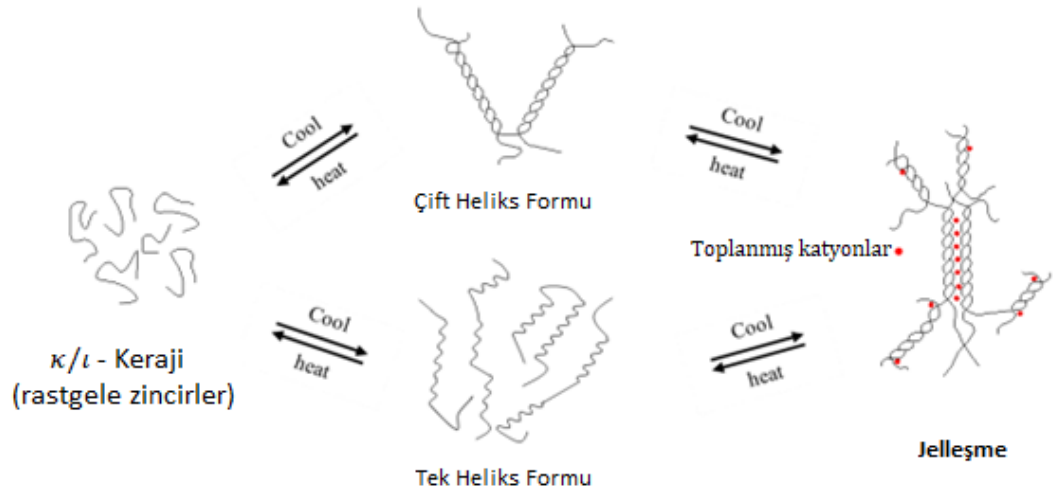


Şekil 2.11 Kerajinin yapısı [146]

➤ Kerajinin Jelleşmesi

Polisakkarit bazlı kerajinin önemli bir özelliği, belirli koşullar altında termik olarak geri kazanılabilir jellerin oluşturulmasıdır ve bu biyopolimerlerin jelleşmesini açıklamak için sarmal bir yapı önerilmiştir. Sulu çözeltide rastgele zincirler halindeki κ -kerajin ve ι -kerajin, kritik sıcaklık T_c değerinin altındaki değerlerde heliks formuna dönüşür. Bu helix yapılar, T_c değerinin altında kerajinin toplanmasına (aggregation) ve jelleşmesine neden olan birleşme eğilimindedir [160].

T_c ve jel sertliği büyük oranda kerajin tipine ve yoğunluğuna, mevcut iyonların tipine ve yoğunluğuna bağlıdır. Kerajin için T_c değeri bir dizi farklı katyon içeren tuz konsantrasyonunun fonksiyonu olarak tanımlanır. Kerajin tek değerli katyonların varlığına daha az duyarlı iken iki değerlikli iyonlara karşı daha fazla duyarlıdır [124, 160].



Şekil 2.12 Kerajinin jelleşme modeli [160]

Şekil 2.12’de görüldüğü üzere rastgele zincir yapıdan heliks yapıya geçiş termo tersinirdir. Yani jelin sıcak çözeltiler soğutularak oluşturulabileceği ve ısıtılarak eritilebileceği anlamına gelir. κ -kerajin jeller için erime sıcaklığı (T_m) ısıl histeresiz (thermal hysteresis) olarak adlandırılan katyonların tipine ve konsantrasyonuna bağlı olan jelleşme sıcaklığından (T_g) daha yüksektir. κ -kerajin jeller için K^+ iyonu konsantrasyonu bu geçişte etkindir. Kritik polimer konsantrasyonunun altında T_m ve T_g benzerdir ve histeresiz yoktur. ι -kerajinin geçiş sıcaklığı κ -kerajininkinden daha düşüktür ve ι -kerajin için histeresiz yoktur [124, 157, 160].

HİDROJELLERİN ŞİŞME DAVRANIŞI

Şişme davranışı iyonik polimerik hidrojenlerin karakterizasyonunda önemli bir parametredir ve son yıllarda bu tür materyallerin birçok endüstriyel, farmasötik ve tıbbi uygulama için uygun olmasıyla birlikte artan ilgi kazanmıştır. Örneğin ilaç salım sistemlerinde uygulanabilir malzemeleri değerlendirirken en önemli parametreler olarak şişme hızı ve derecesi gösterilebilir. Şişme olayı oldukça hassas bir konudur ve polimerik hidrojenlerin şişmesinin arkasındaki termodinamiği ve kinetiği tanımlamak için birçok çalışma yapılmıştır [63].

Flory'nin şişme teorisi genellikle polimer ağ yapıları için denge şişme özelliklerini tanımlamada temel olarak uygulanmaktadır. Şişme kinetiği çoğunlukla Fick'in ana difüzyon mekanizmasını belirlemek için ampirik denklemlerin kullanıldığı ilk difüzyon yasasıyla ilgilidir ve ileri matematiksel modeller daha kesin tahminler sunmaktadır [63, 161]. Bu bölümde, Fick'in difüzyon işlemi olan Flory'nin temel şişme teorisi ve ayrıca polisakkarit bazlı jeller ile ilgili şişme dengesi ve kinetiğine katkıda bulunan ana faktörleri tanımlamak için birkaç modifiye edilmiş model ele alınmıştır.

3.1 Polimer Ağ Yapısının Temel Termodinamik Davranışı

Sulu çözelti içinde hidrojenlerin şişmesi genellikle polimerik ağdan oluşan bir jel fazı ve bir çözücüyü içeren iki bileşenli bir sistem olarak tanımlanmaktadır. Polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlar, polimer bölümlerinin çözücü fazda çözünmesini önler. Bunun tam tersi olarak serbest iyonlar ve su molekülleri gibi hareketli kısımlar ise ağ arayüzü ve birleşme bölgeleri boyunca serbestçe yayılabilir ve iki faz arasında yeniden dağılabilirler [162]. Bir jel, jel yüzeyinin yarı geçirgen bir membran olarak işlev gördüğü, polimeri yakalayan ve sadece hareketli türlerin yayılmasını sağlayan bir ozmotik basınç sistemi olarak daha iyi anlaşılabilir [163]. Termodinamik dengeyi kurmak için, her bir mobil türün kimyasal potansiyelinin her iki fazda da aynı olması gerekir:

$$\mu_i^g = \mu_i^s \quad (3.1)$$

μ_i , türler için kimyasal potansiyeldir [162].

Dengedeki şişme, jelin hacim değişmesine karşılık gelen serbest enerji değişimi olarak tanımlanabilir. Bir jelin hacim değişimlerini iki fazlı ozmotik basınç sistemi olarak tanımlamak için, kimyasal potansiyel ile termodinamik yasalarından basınç arasındaki ilişki aşağıdaki gibi uygulanmıştır:

$$\left(\frac{\partial G}{\partial p}\right)_T = V \quad (3.2)$$

$$\left(\frac{\partial \mu}{\partial p}\right)_T = \bar{V} \quad (3.3)$$

Ayrıca, kimyasal potansiyel kısmi molar serbest enerji olarak tanımlanmaktadır:

$$\mu_i = \left(\frac{\partial G}{\partial n_i}\right)_{P,T,n_{j \neq i}} \quad (3.4)$$

G, Gibb's serbest enerjisi ve n_i , i bileşeninin mol sayısını temsil eder [120, 164]. Termodinamik dengede, i bileşeninin kimyasal potansiyeli μ_i , sistemdeki a_i aktivitesi ile ilişkilidir:

$$\mu_i - \mu_i^0 = RT \ln a_i \quad (3.5)$$

burada R gaz sabittir, T mutlak sıcaklık, μ_i^0 standart durumdaki kimyasal potansiyeldir ve kısmi molar Gibbs serbest enerji değişimi $\mu_i - \mu_i^0$ 'dır. İki fazlı bir polimer-çözücü sisteminde, farklı ozmotik basınçların neden olduğu kimyasal potansiyelde, p^0 'dan $p^0 + \Pi$ 'ye değişme, aşağıdaki formülde yer aldığı gibidir:

$$\Delta \mu_i^p = \int_{p_0}^{p_0 + \Pi} \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial p}\right)_T dp = \int_{p_0}^{p_0 + \Pi} \bar{V}_i dp \approx \int_{p_0}^{p_0 + \Pi} V_1^0 dp \approx V_1^0 \Pi_i \quad (3.6)$$

burada, $\bar{V}_i$ kısmi hacmi temsil eder ve V_1^0 , çözücünün molar hacmini gösterir [163].

Flory, şişmiş bir jeli tanımlamak için elastik bir polimer çözeltisinin analojisini kullanır. Şişme, bir polimer ağının, çözücüyü emdikten sonra oluşan hacim artışı ile sağladığı entropisini arttırma fırsatıdır. Bu nedenle, bir jel içindeki "şişme basıncı", bir polimer çözeltisinin ozmotik basıncı ile karşılaştırılabilir. Çözücünün

absorpsiyonu, şişme işleminin kuvvetine karşı elastik bir geri çekme kuvveti üreten ağ bağlantıları arasındaki polimer zincirlerinin uzamasını sağlar [165]. Şişme dengesi, ozmotik basınç ve elastik reaksiyon dengede olduğunda elde edilir:

$$\Pi_{osm} + \Pi_{el} = 0 \quad (3.7)$$

Jelin içindeki ve dışındaki kimyasal potansiyeldeki farklılık ozmotik basınçtan ziyade şişme davranışının etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Çözücünün jelin içindeki ve dışındaki kimyasal potansiyeli eşit olduğunda denge sağlanır [163].

Dolayısıyla, şişme dengesi aşağıdaki şekilde ifade edilir:

$$\Delta\mu_{osm} + \Delta\mu_{el} = 0 \quad (3.8)$$

Flory'ye göre, şişmeyle alakalı olan ozmotik katkı iki faktör arasında dağılmıştır. Polimer-çözücü karışımının kendisinin neden olduğu kimyasal potansiyel farkı ($\mu_{karışım}$) ve jelin içindeki ve dışındaki iyon konsantrasyonundaki farkın neden olduğu kimyasal potansiyel farkı (μ_{ion}):

$$\Delta\mu_{osm} = \Delta\mu_{karışım} + \Delta\mu_{ion} \quad (3.9)$$

İyonik olmayan ağlarda, jel içindeki ve dış çözeltideki iyonların varlığında herhangi bir değişiklik yoktur, dolayısıyla iyonların kimyasal potansiyelindeki fark sıfıra eşittir.

Bu tür jellerin şişmesi sadece karışım ve elastik terim ile açıklanabilir:

$$\Delta\mu_{karışım} = RT[\ln(1 - \phi_2) + \phi_2 + X\phi_2^2] \quad (3.10)$$

$$\Delta\mu_{el} = RTV_1^0 \frac{v}{V_0} \left(\phi_2^{\frac{1}{3}} + \frac{1}{2}\phi_2 \right) \quad (3.11)$$

V_0 , çapraz bağlamadaki polimer ağ hacmi, v çapraz bağlanmış zincirlerin molar sayısı, ϕ_2 polimer hacim fraksiyonunu ve χ , Flory-Huggins etkileşim parametresidir.

χ , polimer ve çözücü etkileşimlerini karakterize eder ve iyi bir çözücü için $\chi < 0.5$, zayıf bir çözücü için $\chi > 0.5$ değerlerindedir [163].

Karışım terimi, Flory - Huggin'in Gibbs serbest enerjisi denkleminde dayanan ideal koşullar altındaki bir polimer çözeltisinin ozmotik basıncına dayanmaktadır [165].

Elastik terim, Gaussian polimer ağının kuru halde çapraz bağlanması

varsayımındaki kauçuk elastikiyet teorisine dayanmaktadır [166]. Çapraz bağlı polimer ağların dinamiklerini tanımlamak için elastik ve karışım terimini kullanmak, genellikle Flory-Rehner yaklaşımı olarak adlandırılır [63].

Tanaka ve arkadaşları jel ve çözücü faz arasındaki gerilme ve çekme kuvvetlerinin polimer ağının hareketiyle dengelendiğini ileri sürmüştür. Polimer ağının uçtan uca (end-to-end) mesafelerinin, polimer zincirlerinin rastgele oluşum konfigürasyonu ile sağlandığı varsayılarak, söz konusu çapraz bağların oluşturduğu hacme özdeş bir jel hacmi tanımlanarak (V_0), elastik ifade aşağıdaki şekilde değiştirilir [86]:

$$\Delta\mu_{el} = RTV_1^0 \frac{v}{V_0} \left(\left(\frac{\phi}{\phi_0} \right)^{\frac{1}{3}} - \frac{1}{2} \frac{\phi}{\phi_{02}} \right) \quad (3.12)$$

Burada ϕ , jeldeki polimerin hacim kesrini ve ϕ_0 , çapraz bağ oluşumu sırasındaki jel hacim kesrini gösterir.

3.2 Polielektrolit Jellerin Denge Şişmeleri

Jel ağındaki polimer zincirleri iyonlaşabilir gruplar içeriyorsa, şişme kuvvetleri jelin içinde ve dışında mobil iyonların eşit olmayan dağılımından büyük ölçüde etkilenebilmektedir. Polimer ağında sabit yüklerin varlığı, yüklü sübstitüentleri çeker ve bu mobil iyonların dış çözeltiliye yayılmasını önler [163]. Sonuç olarak, iyonik terim polielektrolit jelin hacim değişikliklerine katkıda bulunur ve dengede şişme aşağıdaki şekilde ifade edilir [165]:

$$\Delta\mu_{karışım} + \Delta\mu_{ion} + \Delta\mu_{el} = 0 \quad (3.13)$$

Ilavský ve arkadaşları, polielektrolit jellerde faz geçişi sırasında yüklerin polimer zinciri üzerindeki elektrostatik etkileşimlerinin etkisini düzeltmek için Gaussian ve Gauss olmayan katkıları elastik terim üzerine uygulamışlardır:

$$\Delta\mu_{el} = \Delta\mu_{el}^G + \Delta\mu_{el}^{NG} \quad (3.14)$$

Burada, $\Delta\mu_{el}^{NG}$ Langevin sonlu genişletilebilir ağ zincirleri dağılımının varsayımı ışığında hesaplanmaktadır [167].

Tanaka ve arkadaşları ideal koşullar altında ozmotik basınca dayanan iyonik bir terim önermişlerdir:

$$\Delta\mu_{ion} = fRTV_1^0 \frac{v}{v_0} \left(\frac{\phi}{\phi_0} \right) \quad (3.15)$$

Burada zincir başına karşı iyonların sayısı olarak f yer alır. Bu model sonsuz seyreltmede ideal bir polimer çözeltisi olduğunu varsayar. Jelin içinde eşit sayıda hareketli iyon ve sabit yükün kabul edildiği bu koşullar altında, iyonik terim iyonik ağdaki karşıtların sayısı ile orantılıdır. Dolayısıyla ozmotik etki, çözeltideki iyonik kuvvetten bağımsız olarak sistemdeki parçacıkların sayısından hesaplanır [168].

Tanaka ve Ilavsky'nin Flory'nin şişme teorisini değiştirmesi, polimer ağındaki elektrostatik etkileşimlerin ve karşı iyonların etkisini ayarlamak için elastik kuvvetlerle ilgili parametreleri dahil ederek temel şişme teorisinin geliştirilmesini sağlamıştır. Bununla birlikte bu model, çözücünün iyonik gücü, iç polimer konsantrasyonu ve karşı yoğunlaşma gibi katkıların neden olduğu polielektrolitler için gözlenen ideal olmayan güçlü davranışı ihmal eder. Bu faktörler, Flory'nin jel analogisinin yarı geçirgen bir zar olduğu düşüncesiyle yapıya dahil edilebilirler. Şişme teorisini iyonik jellerin özelliklerine göre daha iyi uyarlamak için, polielektrolit çözelti için geçerli Donnan membran dengesi ve karşı yoğunlaşma teorisinin (Manning yoğunlaşması) teorik terimlerini kullanmak mümkündür [163].

Donnan dengesi, çözelti içinde bir polielektrolit ve bir çözücü içeren iki fazlı bir sistemde ortaya çıkar. Burada polielektrolit, sadece düşük molekül ağırlıklı tuzların serbest difüzyonuna izin veren yarı geçirgen bir zar ile tutulur. Bir polielektrolit çözeltisinde, elektronötralityi korumak için polimer zincirindeki sabit yüklere elektrostatik olarak karşı iyonlar çekilir. Dış çözücüye tuz ilave edildiğinde polimer üzerindeki sabit yapılar ile benzer yüke sahip bazı koionlar, zarın polielektrolit tarafına dağılacaktır. Bu iyonlara eşdeğer sayıda karşı iyon eşlik etmelidir. Eşlik eden iyonlar ve karşı iyonlar aynı tuzlarsa, polielektrolit çözeltisi ile dış çözücü arasında eşit olmayan bir dağılım olacaktır. Düzensiz dağılım, polielektrolit çözeltisine karşı iyonların daha fazla emilimini ve dış çözücüye desorpsiyonunu kısıtlayan bir ozmotik itici güç üretir. Donnan (exclusion) olarak adlandırılan jel içine karşı iyon göçünün dışlanması, polielektrolit fazında daha yüksek bir koion konsantrasyona ve çözücü içinde ise daha yüksek karşı iyon konsantrasyona neden olur [148, 164].

Tipik bir Donnan dengesinde, iyonlar arasındaki elektronötrallite ve membran ile difüzlenebilir yapılar arasında eşit kimyasal potansiyelin olduğu iki kritere sahiptir. Donnan dengesi, çözeltinin ozmolaritesini sağlayan anyon ve katyonların konsantrasyonlarının toplamıyla ozmotik basınca katkıda bulunur. Yüksek tuz konsantrasyonlarında veya sonsuz seyreltmede, Donnan dengesindeki katkı önemsiz hale gelir. İdeal Donnan dengesinde, membranın her iki tarafındaki tuz için aktivite katsayılarının aynı olduğu varsayılır [164, 174].

Vasheghani-Farahani ve arkadaşları, polielektrolitin ideal olmayan davranışını göz önüne alarak iyonik jellerin şişmesinin tanımlandığı ve Donnan denge terimini içeren bir model önermişlerdir: [169]

$$\Pi_{ideal} = RT(n_m\alpha + n_p) \quad (3.16)$$

burada n_m , monomer molaritesini temsil eder ve n_p , polimer molaritesidir.

İdeal Donnan durumu varsayılarak, hem tek değerli hem de iki değerli iyonları içeren harici bir çözelti içinde jel fazındaki karşı iyonların konsantrasyonu, Flory'nin iyonik terimine dahil edilerek çalışma devam ettirilmiştir. Bu yorumlar çoğunlukla Alexandrowicz ve arkadaşlarının, Katchalsky ve arkadaşlarının polielektrolit çözeltiler üzerine yaptıkları çalışmalarına dayanmaktadır. Katchalsky ve arkadaşları, ozmotik aktivite katsayısının iyonlaşma derecesi arttıkça azaldığını ve neredeyse polimer konsantrasyonundan ve tuz varlığından tamamen bağımsız olduğunu göstermiştir. Polielektrolit çözeltisinin seyreltilmesinin, karşı iyonların daha fazla ayrışmasına yol açmadığı sonucuna varılmıştır [170,171].

3.3 Hidrojellerin Şişmesinin Kinetiği

Hidrojellerin dengeye doğru şişmesini düzenleyen kinetik mekanizmayı anlamak, birçok araştırmayı ilgilendiren önemli bir konudur. Polimer yapılarda difüzyon, yayılan parçacıkların özellikleri, polimer ağı ve çözücü gibi birçok etkene bağlı karmaşık bir işlemdir. Jellerin şişme kinetiğini veya dinamiklerini açıklamak için pek çok teori ve matematiksel model geliştirilmiştir. Ancak bu davranışları bütün olarak kapsayan genel bir model önerilmemiştir.

Şişme kinetik modeller çoğunlukla Fick'in birinci yasası olan tek boyutlu difüzyon yasasının matematiksel işleminden elde edilir:

$$J = -Aj = -AD \frac{\partial C}{\partial z} \quad (3.17)$$

Burada, J , akışkanın akışını temsil eder. j , birim alandaki akı, A , difüzyon alanının enine kesiti, D difüzyon katsayısı, c konsantrasyon, z mesafe ve $\partial C/\partial z$ ise ağ yapısının z eksenini boyunca konsantrasyon gradyanını temsil eder. Genel bir yaklaşımla şişme modelleri Fick yasasına uyan (Fick tipi, Fickian) veya Fick yasasına uymayan (Fick tipi olmayan, non-Fickian) şeklinde iki ana kategoriye ayrılmaktadır [161]. Ayrıca Durum I difüzyonu olarak da adlandırılan Fick tipi difüzyonu, genellikle camsı geçiş sıcaklığının (T_g) üzerindeki kauçuksu polimer yapılar tarafından sergilenir. Kauçuk şeklindeki bir polimer yapısı, daha kırılğan camsı bir polimer yapısına kıyasla daha yüksek zincir mobilitesi sağlar, böylece çözücünün ağa daha fazla dağılmasını sağlar.

Karakteristik Fick tipi davranışında, çözücü difüzyon hızı, R_{dif} , polimer gevşeme oranından, $R_{gevşeme}$, ($R_{dif} \ll R_{gevşeme}$) önemli ölçüde yavaştır. Akışkan ağa girdiğinde, polimer yapısının çekirdeğine ya da merkezine doğru ilerledikçe çözücü konsantrasyon profili üssel olarak azalır. Zamana bağlı sıvı alımı, M_t , t zamanının karekökü ile orantılı olan difüzyon mekanizmasını oluşturur:

$$M_t = kt^{\frac{1}{2}} \quad (3.18)$$

Burada, k , polimer-çözücü sistemi için sabit bir özelliği temsil eder. Bu davranışın kesinlikle sıcaklığa bağlı olduğu unutulmamalıdır. Polimer ağın kritik sıcaklık T_g 'deki camsı ve kauçuksu hal arasındaki geçişi etkilidir. Difüzyonu etkileyen diğer faktörler yapının geometrik şekli, ağ etkileşimleri, ağ arayüzleri ve çapraz bağlanma noktalarının konfigürasyonu, pH, çözücü kompozisyonu olarak sıralanabilir [161].

Fick tipi olmayan difüzyon ise camsı ve katı polimer yapılar için sıklıkla gözlenir. Sert ve çok düzenli bir yapı, zincir hareketliliğini azaltır ve çözücünün çekirdek yapıya derhal nüfuz etmesini önler. Fick tipi olmayan difüzyon Durum II ve Durum III olmak üzere ikiye ayrılır. II. Durumda, çözücü difüzyon hızı, polimer gevşemesinden çok daha hızlıdır ($R_{dif} \gg R_{gevşeme}$). Bu tip difüzyon, genellikle yapının çekirdeğine doğru farklı oranlarda ilerleyen keskin bir çözücü penetrasyon cephesi ile bağlantılı yüksek çözücü aktivitelerinden kaynaklanmaktadır. Çözücü ağa sabit oranda nüfuz ediyorsa denklem aşağıdaki gibi olur:

$$M_t = kt \quad (3.19)$$

Çözücü difüzyon hızı ve polimer gevşemesi yaklaşık olarak aynı büyüklükte olduğunda ($R_{dif} \sim R_{gevşeme}$) anormal bir difüzyon gözlenir. Bu difüzyon, Durum I ve Durum II difüzyonu arasında bir ara şişme sürecine işaret eden bu bölüm Durum III ve anormal tip difüzyon tanımlanır [161]. Denklem:

$$M_t = kt^n \quad (3.20)$$

Burada n, çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon üsteli. Durum I için $n=0,5$ 'dir, Durum II için $n=1$ 'dir ve Durum III için $0,5 < n < 1$ değerleri arasındadır [63].

Fick tipi davranış esnek ve kauçuk polimer yapılarda, Fick tipi olmayan davranışlar ise sert ve camsı polimer yapılarda ortaya çıkmaktadır [172].

Polimer jellerde temel difüzyon mekanizmasını belirlemek için yaygın olarak kullanılan ampirik bir denklem verilmiştir:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (3.21)$$

buradaki M_t/M_∞ , polimerin ağ yapısına su geçişini ifade eder. Bu ifade, yalancı-kararlı hal (pseudo-steady state) varsayımları altında elde edilen düzlemsel sistemlerdeki akışkan akışını açıklayan Higuchi modelinden alınmıştır. Şişme kinetik verileri log-log tabanında çizilerek doğrusal regresyonla n belirlenebilir [173].

$$\log \left(\frac{M_t}{M_\infty} \right) = \log k + n \log t \quad (3.22)$$

Daha önce belirtildiği gibi n değeri, jel içersine çözücü difüzyonunun Durum I, Durum II ve Durum III difüzyonundan hangisi ile tanımlandığını belirlemek için ampirik bir parametre olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, yukarıdaki ifadeden elde edilen n değeri şişme davranışının büyük bölümünü tarif etmekte ancak özellikle M_t/M_∞ oranı 0,60'ın üzerinde olduğunda kapsamlı ve kesin bir analiz sunmamaktadır [114].

Berens ve Hopfenberg, M_t/M_∞ oranının 0,60'ın üzerinde olduğu durumları analiz için değiştirilmiş bir model önermiştir. Polimerik mikro kürelerde çözücü

emilimiyle ilgili konsantrasyon farkı için yalancı-birinci derece (pseudo-first order) gevşeme prosesi varsayılarak, aşağıdaki iki ifade elde edilmiştir:

$$\frac{dM_t}{dt} = k_2(M_\infty - M_t) \quad (3.23)$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = (1 - Ae^{-k_2 t}) \quad (3.24)$$

Burada A ve k_2 , zamanın bir fonksiyonu olarak $\ln(1-M_t/M_\infty)$ 'nin lineer regresyonundan elde edilen sabitlerdir [175]. Ayrıca Peppas ve arkadaşları anormal difüzyon (Durum III) için model geliştirmişler ve burada gevşeme kontrollü çözücünün taşınımı ve difüzyon kontrollü çözücünün taşınımı işlemlerinin katkıları sırasıyla $k_1 t$ ve $k_2 t^{1/2}$ parametreleriyle tanımlanmıştır [172].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = (k_1 t + k_2 t^{1/2}) \quad (3.25)$$

Polimerik mikro kürelerde çözücü emilimiyle ilgili diğer bir yaklaşım yalancı-ikinci derece (pseudo-second order) modeli olarak da bilinen Schott'ın ikinci derece yaklaşımıdır ve Denklem 3.26 ile ifade edilmektedir [176].

$$\frac{dM_t}{dt} = K(M_\infty - M_t)^2 \quad (3.26)$$

İfadedeki K değeri şişme hız sabiti ve M_∞ denge durumundaki şişme derecesini ifade etmektedir. Başlangıç sınır şartları $t=0$, $M=0$ ve $t=t$, $M=M$ kullanılarak integral alınırsa, bu Denklem 3.27'deki hale gelmektedir.

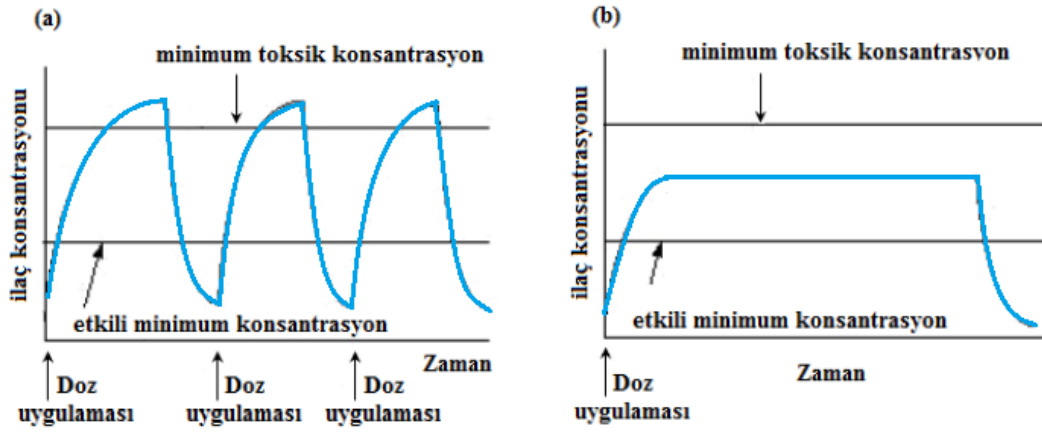
$$\frac{t}{M} = \frac{1}{KM_\infty^2} + \frac{1}{M_\infty} t \quad (3.27)$$

Burada $\frac{1}{KM_\infty^2}$ ilk durumdaki $[(dM/dt)_0]$ şişme hızının tersi ve $\frac{1}{M_\infty}$ maksimum veya denge şişmenin tersini, K ise şişme hız sabitini ifade etmektedir. Şişme hızının zamanın bir fonksiyonu olduğu denklemden anlaşılmaktadır. İlk şişme hızı, şişme hız sabiti ve teorik denge şişme değerini bulmak için t/M değerine karşı t değerleri grafiğe geçirilerek eğim ve kesim noktası belirlenir. Hidrojellerin şişme davranışlarının ikinci derece kinetiğine uyduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür. Hidrofilik/hidrofobik dengesi, sertlik/esneklik ve çapraz bağlanma derecesi gibi parametrelerin Schott'un sabitlerini belirlediği görülmüştür [176, 177].

Oral yolun hem hastalar hem de hekimler tarafından en çok tercih edilen ilaç uygulama yolu olduğu bilinmektedir. Ancak hepatik ilk geçiş (first pass-burst effect) metabolizmasının ve gastrointestinal sistem içindeki enzimatik bozulmanın dezavantajları bazı ilaç sınıfları için oral yolu etkisiz kılmaktadır. Bunlarla birlikte nazal ilaç salımı ve enjeksiyon diğer iki sık kullanılan yoldur ancak bu yöntemlerin de polar bileşiklerin zayıf emilimini içeren bazı zayıf yönleri vardır [178]. Ayrıca enjeksiyon uzun süreli tekrarlanan uygulamalar için ağırlı ve elverişsizdir ve bu nedenle hastalar bu yöntemden uzak durmayı tercih etmektedirler. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için mevcut ilaç salım sistemlerini tamamlamak ve nazal veya enjeksiyonla verilemeyen ilaçların kullanımını mümkün kılmak için çeşitli alternatif ilaç uygulama yolları son yıllarda dikkat çekici hale gelmiştir. Bu alternatif yollar invazif olmayan bukkal (yanakla ilgili olan) / dilaltı (sublingual), pulmoner (karciğerle ilgili olan), oküler ve transdermal yolları içerir [179]. Oral uygulamadan farklı olarak bu tür invaziv olmayan yöntemler gastrointestinal sistem içindeki etkileşimden kaçınır ve bu nedenle ilaç bozulması ve ilk geçiş metabolizması önlenir. Bir diğer önemli faktör ağrısız ve uygulaması kolay invazif olmayan bir ilaç verme yolu kullanarak hastanın uyumluluğunun artmasıdır. Son olarak bu ilaç verme yöntemleri, geleneksel tekniklerle kolayca verilemeyen ilaçların uygulanmasını da kolaylaştırabilmektedir [180]. Ancak invazif olmayan ilaç salım tekniği ne kadar dikkatle seçilip tasarlansa da öngörülen terapötik etkiler ilaç hedefine ulaşana kadar elde edilemez. Üstelik ilacın, o ilacın hedefi olmayan vücudun bölümleriyle etkileşime girmesi veya ilacın uygun dozajdan daha az veya daha fazla kullanılması durumunda istenmeyen yan etkiler oluşabilmesi söz konusudur. Bu nedenle seçilen non-invaziv yöntemin terapötik maddenin performansını arttırmak için hedeflenmesi ve kontrol edilmesi gerekir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde doğal veya sentetik olabilen bir polimer ve bir ilaç veya bir aktif madde, aktif maddenin önceden belirlenmiş bir şekilde polimerden

salınabileceği şekilde dikkatlice birleştirilebilmektedir. Serbest bırakma kinetiği, gereken tedaviye, örneğin uzun bir süre boyunca sürekli salıverilmesine veya çevre veya diğer dış uyaranlara göre ayarlanır.

Geleneksel ilaç verme yöntemlerinde (Şekil 4.1.a), kandaki ilaç seviyesi her uygulamadan kısa bir süre sonra keskin bir şekilde artar ve bir sonraki uygulamaya kadar azalır. Buna karşılık kontrollü uygulama yöntemleri (Şekil 4.1.b) ilacın seviyesini, ilacın toksisiteye neden olabileceği azami bir seviye ile ilacın artık etkili olamayacağı asgari bir seviye arasında tutmaktadır [181].



Şekil 4.1 Kandaki ilaç seviyesi a) geleneksel ilaç verme yöntemi, b) kontrollü salım yöntemi [182]

Bu yöntem, yüksek toksisite ve/veya dar terapötik alan sergileyen ilaçlar için ideal olarak kullanılabilir. Bu gibi durumlarda ilaç konsantrasyonu tolere edilebilir maksimum dozu aşmayan ve belirli bir süre bu konsantrasyonlarda kalan terapötik seviyelere ulaştığında beklenen terapötik etki elde edilecektir [183, 185].

Özetle kontrollü ilaç salım sistemleri, kandaki ilaç seviyesinin uzun süre boyunca istenen maksimum ve etkili minimum seviye arasında sabit kaldığı uzun süreli uygulama için tasarlanmıştır [186].

Kontrollü salım sistemlerini kullanmanın avantajları:

- minimum dalgalanmalarla kanda optimum ilaç seviyelerinin korunması;
- uzun süre belirlenebilir ve tekrarlanabilir salım oranları;
- yan etkilerin ortadan kaldırılması ve sık ilaç uygulamasına gerek kalmaması;

- kısa biyolojik yarı ömre sahip ilaçlar için terapötik aktivite süresinin arttırılması;
- söz konusu ilacın optimal kullanımı;
- ve daha iyi hasta uyumu şeklinde sıralanabilir.

Bu avantajlar önemli olsa da potansiyel sınırlamalar göz ardı edilmemelidir:

- istenmeyen bozunma yan ürünlerinin olması mümkündür;
- kullanılan malzemeler öngörülemeyen toksisiteye veya biyouyumsuzluğa sahip olabilir;
- hasta salım sisteminden rahatsızlık hissedebilir;
- Kontrollü salım sistemleri geleneksel farmasötik formülasyonlarla karşılaştırıldığında daha maliyetli olabilir [181, 186].

4.1 Hidrojel Ağ Yapılarında İlaç Salım Sistemi

İlaç salım sistemlerinde polimerik taşıyıcıların kullanılması, istenmeyen yan etkileri en aza indirirken terapötik etkileri optimize etmeyi amaçlar. Suda şişen polimer matrisler olarak hidrojeller, benzersiz şişme özelliklerine ve yapılarına sahip olduklarından bu tür uygulamalar için son derece faydalıdır. Hidrojeller oral, nazal, oküler, transdermal, epidermal ve deri altı uygulamaları gibi uygulama yolları için kontrollü veya hedeflenmiş ilaç salımında mükemmel malzemeler olarak çalışmalarda yer almaktadır [187].

Uyarılmış salım sisteminin difüzyonla birleştirilmesiyle oluşturulan yerinde ilaç salımının temel mekanizmaları ile seçici tedaviler için ilaç salımının ayarlanmış, hedeflenmiş ve kontrollü gerçekleşmesi sağlanmaktadır. Bu tür salım sistemlerinde aktif madde, dış bir uyarıcı tarafından serbest bırakılıncaya kadar sistemin içinde kalır. Örneğin dış uyarıcı, salım sistemi için hedef bölgeye yakın yerleştirildiğinde veya uygun bir ortama ulaştığında tetiklenebilir. Salım hızı bu sistemlerde, çevreleyen dokuları veya vücudu genel olarak ilacın toksik seviyelerine maruz bırakmadan etkili kalması için lokal etki alanındaki ilaç seviyelerinin iyi şekilde düzenlenmesini sağlar [188].

Bir uyarıcıya cevap veren ilaç salım sistemi için kullanılan hidrojellerin en önemli özellikleri pH, sıcaklık, basınç, iyonik kuvvet, elektromanyetik radyasyon, ultrasonik

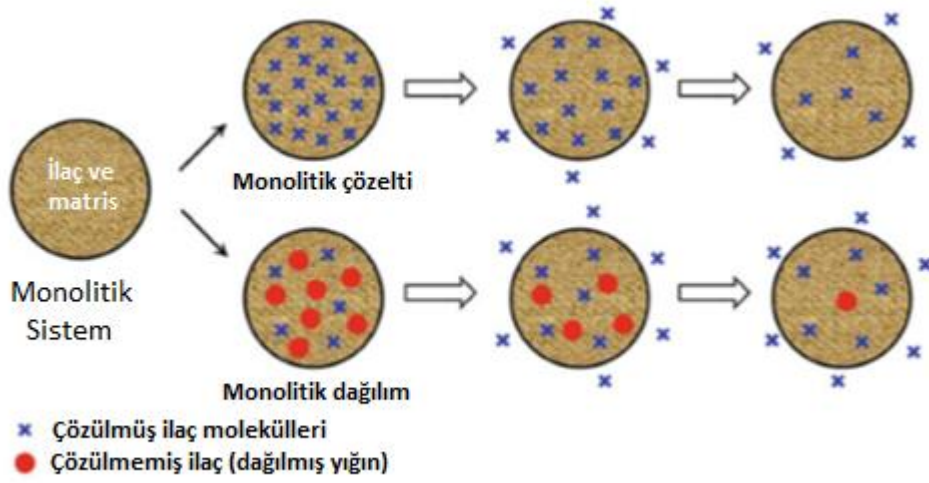
enerji, tampon bileşimi, glukoz konsantrasyonu, stres ve gerilme dayanımları şeklinde sıralanabilir [189-191]. Bu koşullar hidrojellerin şişme davranışları, ağ yapıları, geçirgenlik ve mekanik mukavemeti gibi parametreleri önemli ölçüde etkiler. Sonuç olarak hidrojel, terapötik maddenin difüzyonu için gözeneklerini etkili bir şekilde açar ve salıverme işlemi gerçekleşir [188]. Bu salıverme kinetiği üzerinde kontrol, aktif maddenin dış koşullar nedeniyle bozulmasını veya inaktivasyona karşı korunmasını sağlar ve yan etkileri önler. Böylece daha etkili bir terapötik ilaç etkisine yol açar. Kontrollü salım sistemindeki bir hidrojin performansı sadece jelin fiziksel ve kimyasal özelliklerine değil aynı zamanda terapötik maddenin doğasına da bağlıdır. Bir polimer taşıyıcı ağdan salım hızı, uygun bir hidrojel bileşimi ve ilaç konsantrasyonu seçilerek düzenlenebilir [192]. Başka bir deyişle hidrojel malzemeler, ağ yapısı, ilaç içeriği ve ilaç yükleme mekanizması; ilacın özelliklerini (örneğin hidrofobilité, enkapsilasyon) ve etki mekanizmasını karşılayacak şekilde seçilmelidir [188].

İlacın salımını kontrol eden mekanizmaya dayanarak, hidrojel taşıyıcılı ilaç salım sistemleri (i) difüzyon kontrollü sistem, (ii) su-penetrasyonlu şişme kontrollü sistem, (iii) kimyasal olarak kontrol edilen sistem veya (iv) modüle edilmiş salım sistemi şeklinde kategorize edilebilir [193-195]. Bu sistemler aşağıdaki bölümlerde açıklanmıştır.

4.1.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

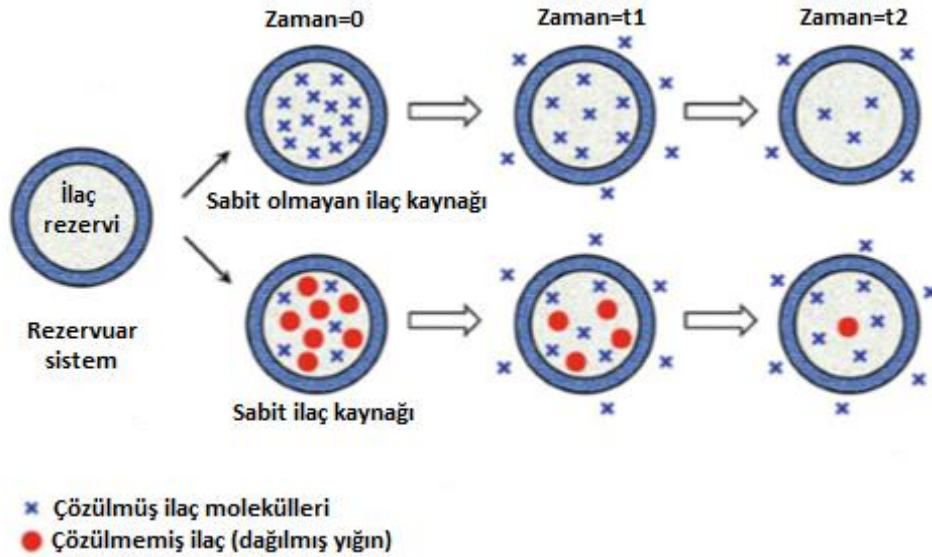
Bir maddenin yüksek konsantrasyonlu bir bölgeden daha düşük konsantrasyonlu bir bölgeye geçişi olan difüzyon, kontrollü salım sistemlerinde çok önemli bir faktördür. Bu sistemlerde ilaçların hareketi için itici güç konsantrasyon gradyanıdır. Difüzyon kontrollü sistemlerde ilaç hareketi ya ilaç taşıyıcı yapının gözeneklerinden geçerek ya da polimer zincirleri arasından salınırlar. Polimerin gerçek gözenek boyutu veya zincirler arasındaki boşluk, ilaç moleküllerinin boyutundan daha küçük olabilir ancak termal hareket ve Brown hareketi ilaç moleküllerinin polimerik membran veya matris boyunca difüzyonunu kolaylaştıracaktır. Difüzyon kontrollü salım sistemlerinde sistemlerin yapısına ve ilaç yükleme yöntemlerine bağlı olarak ilaçlar inert suda çözünmeyen polimerik membranlar (rezervuar sistemleri) veya

polimerik matrisler (monolitik sistemler) aracılığı ile hapsedilir ve saliverilirler [181, 182].



Şekil 4.2 Monolitik sistemden ilaç salımının şematik gösterimi [181]

Monolitik sistemler olarak da adlandırılan matris polimerlerde ilaç polimer içerisinde homojen bir şekilde çözülür veya dağılır. Şekil 4.2'de gösterildiği gibi polimerden difüzyonla salınır. Burada difüzyon ilacın boyutuna ve polimerin gözeneklerinin boyutuna (polimer zincirleri arasındaki boşluk) bağlıdır. Monolitik sistemler tipik olarak yüzeyden bir ilk salım patlaması sergiler. Zaman geçtikçe matrisin daha derin kısımlarında bulunan ilaç molekülleri yüzeye yayılmalıdır ve çok daha uzun bir yol boyunca ilerlemeleri gerektiği için yüzeyde mevcut olan ilaç miktarı azalır ve salım hızı da düşer. Difüzyon yolu uzunluğundaki artış ve matris difüzyon ilerledikçe nüfus eden difüzyon alanının azalmasından dolayı birinci dereceden bir salım davranışı görülmektedir [196].



Şekil 4.3 Rezervuar sistemden ilaç salımının şematik gösterimi [181]

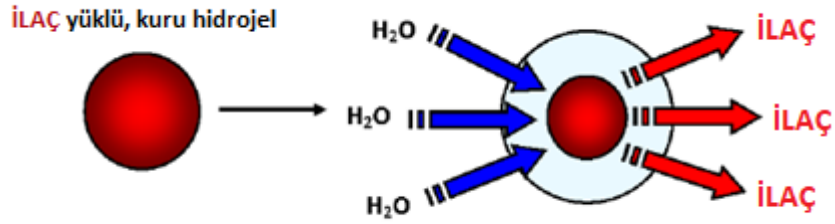
Membran kontrollü olarak da adlandırılan rezervuar sistemleri bir çekirdek ve bir polimerik membrandan oluşur. Membranın rolü, ilacın difüzyonuna aracılık etmektir. İlaç, polimer membranla çevrili çekirdeğin içinde kapsülendir ve bu oranı kontrol eden zardan difüzyonla salınır (Şekil 4.3) [181, 182]. Membranın içinden ilaç taşıma mekanizması genellikle bir çözelti difüzyon mekanizmasıdır. İlaç önce membrana rezervuardan ayrılır, daha sonra membranın diğer tarafına, alıcı ortama bırakıldığı yerde yayılır. Bu cihazlarda, membrandan ilaç difüzyonu oranı sınırlayıcı adımdır ve genel ilaç salım hızını kontrol eder.

Hazne doygun hale geldiğinde, ilacın konsantrasyon gradyanı zarda sabittir; bu, sabit bir ilaç akışı ya da başka bir deyişle sıfırıncı derece ilaç salınmasına neden olur. Mekanizmanın basitliği ve sabit ilaç salım yeteneği, rezervuar sistemlerinin oldukça avantajlı olmasını sağlar. Bununla birlikte, rezervuar sistemlerinin güvenilir şekilde imal edilmesi zor olabilmektedir [196].

4.1.2 Şişme Kontrollü Sistemler

Bazı kontrollü ilaç salım sistemlerinde su ana salınım kontrol maddesi olarak rol oynar. Bu sistemlerde ilaç molekülleri fiziksel olarak su molekülleri içeriye dağılana kadar sistemden difüze edilemezler. Genel olarak iki tür su penetrasyon kontrollü sistem vardır: şişme kontrollü ve ozmotik kontrollü sistemler [197, 198]. Şişme kontrollü sistemlerde ilaçlar sert veya camsı olan kurutulmuş bir hidrofilik

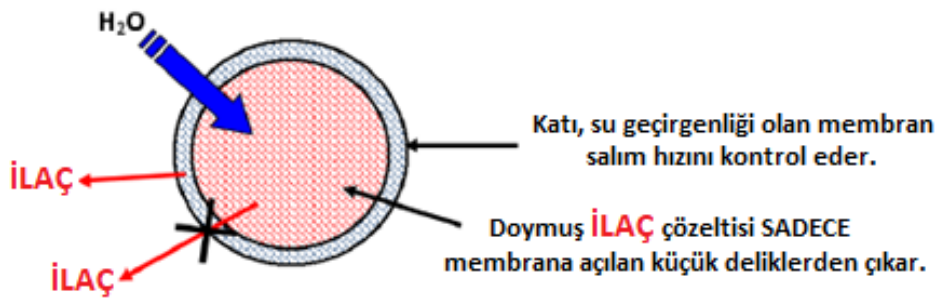
polimerin içine tutulur. Sulu bir ortama yerleştirildiğinde yüzeydeki camsı polimer su ile daha uyumlu bir yapıya gevşer ve şişer (Şekil 4.4). Kuru polimer içerisine hapsedilmiş ilaç, su molekülleri polimer içerisine nüfuz ederek polimeri şişirirken ağ yapı içerisinde hareket ederler [196]. İlaç gevşemiş matris içinden sudan daha hızlı bir şekilde yayılabilirse serbest bırakılacaktır. Böyle bir sistemde ilaç salımı, polimerin suya difüzyon işlemine ve zincir gevşemesine bağlıdır.



Şekil 4.4 Şişme kontrollü salım sistemlerinde ilaç salımının şematik gösterimi [195]

Bu sistemlerin üretimi kolay olmakla birlikte salma hızları genellikle sabit değildir. Çünkü aynı anda çeşitli geçici zamansal salma davranışları meydana gelebilmektedir. Bu da şişme dinamiklerinin karmaşıklığına neden olur [196].

Osmotik kontrollü salım sistemleri zamandan bağımsız salınım avantajını yüksek salım oranları ile birleştirir. Şekil 4.5 temel bir ozmotik ilaç salım sisteminin şematik gösterimidir.

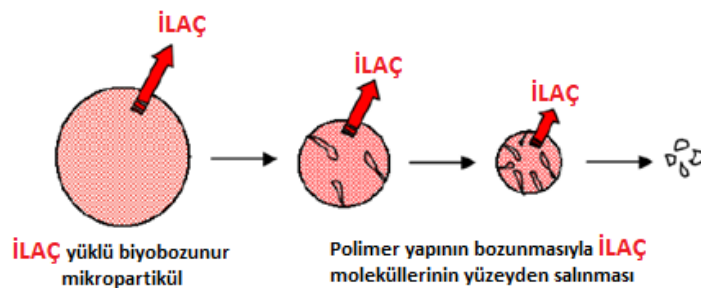


Şekil 4.5 Osmotik kontrollü salım sistemlerinde ilaç salımının şematik gösterimi [195]

Ozmotik olarak kontrol edilen bir sistemde bir ilacın çekirdeği suyun içeri girmesine izin veren, ancak tuz ve ilaç moleküllerinin (genel olarak osmotikler) hareket etmesini önleyen yarı geçirgen bir membran ile çevrilidir. Basınç arttığında ilaç moleküllerinin çıkmasını sağlamak için zara küçük bir delik açılır. Eğer membran osmotiklere kısmen geçirgense, ozmotik akış azalır. Su ozmotik olarak yarı geçirgen zar içerisindeki ilaç moleküllerini içeren çekirdek içine akar ve ilacı eritir. Çekirdek ve dış ortam arasında sabit bir ozmotik basınç gradyanı kurulmakta, bu da ilaç moleküllerini delikten sabit bir hızda iten su akışına neden olmaktadır. Membran boyunca ilaç konsantrasyonu sabit olduğu sürece salım hızı sabit kalır. Su ozmotik içeren membran yapıya geçerken osmotik konsantrasyonunu seyrelterek basıncı düşürür [184, 186, 196].

4.1.3 Kimyasal Kontrollü Sistemler

Kimyasal olarak kontrol edilen ilaç salım sistemlerinde polimer ile gerçekleşen kimyasal reaksiyon ilaç salım hızını düzenler [199]. Kimyasal olarak kontrol edilen sistemler iki sınıfa ayrılabilir; asılı-zincir (pendant-chain) sistemi ve biyobozunur sistem. Asılı-zincir sistemi ilaç molekülünün polimerin omurgasına kimyasal olarak bağlandığı bir sistemdir. Vücutta enzimlerin ve biyolojik sıvıların varlığında, kimyasal hidroliz veya enzimatik bölünme ilacın kontrollü salınmasıyla sonuçlanır. Biyolojik olarak çözünebilir sistemler özellikle implante edilebilir veya enjekte edilebilir tedaviler için önemlidir ve tercih edilirler. Çünkü ilaç tamamen serbest bırakıldıktan sonra bunları geri almaya gerek yoktur. Bu sistemler biyoyararlanım veya biyobozunurluk ile uzun süreli sabit oranlı ilaç salımı sağlama yeteneğine sahiptirler [195, 210].



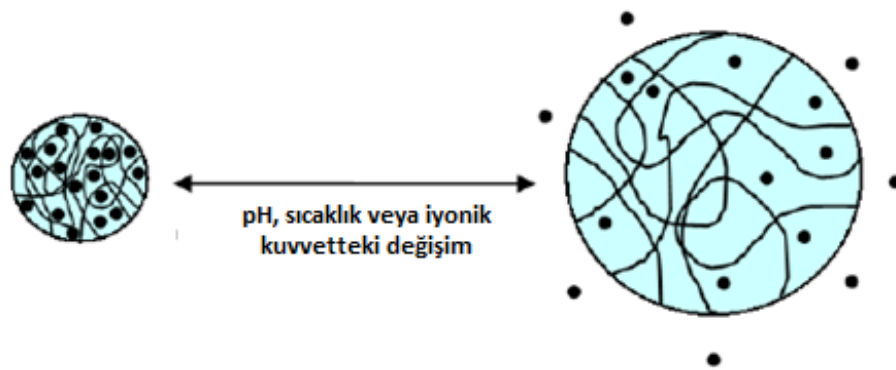
Şekil 4.6 Kimyasal kontrollü salım sistemlerinde ilaç salımının gösterimi [184]

Rezervuar sistemine benzer şekilde bu ilaç salım sistemleri hidrolitik veya enzimatik olarak kararsız bağlar içeren polimer kaplama ile çevrili bir ilaç yüklü çekirdeğe sahiptir. Formülasyonda ve imalatıta kullanılan polimerler, kimyasallara (su) veya biyolojik maddelere (enzimler) maruz kaldıktan sonra aşınır deforme olurlar [186]. Erozyon ürünleri esasen toksik olmamalı ve tahliye edilebilir veya emilebilir olmalıdır. Polimer içinde başlangıçta dağılmış olan ilaç molekülleri, polimer aşınmaya veya parçalanmaya başladığında salınır (Şekil 4.6) [195, 196]

Ön ilaçlar olarak da adlandırılan pendant zincir sistemleri, ilaç molekülünün kimyasal olarak bağlandığı ve hidrolitik veya enzimatik bölünme ile salındığı doğal veya sentetik bir polimer taşıyıcısından oluşur. İlaç salım hızı, hidroliz oranı ile düzenlenir. Bu sistemler ilacı belirli bir hücre tipine veya dokuya hedefleme fırsatı sunabilir. Bunu yapmak için, kullanılan polimerlerin yapısı, belirli bir doku afinitesi elde etmek için şeker kalıntıları veya sülfonil birimlerinin dahil edilmesiyle modifiye edilebilir [186].

4.1.4 Modüle Kontrollü Sistem

Modüle ilaç verme sisteminde harici bir uyarıcı ilaç salımını kontrol eder. Bu sistemlerde, aktif bir ajan uygun bir dış ortama yerleştirilinceye kadar ilacın serbest bırakılması gerçekleşmez. Daha sonra, polimer tespit edilen koşullara doğrudan bir tepki olarak şişer ve salıverme meydana gelir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7 Modüle salım sistemlerinde ilaç salımının şematik gösterimi [184]

Çevreye duyarlı hidrojellerin şişmesi pH, iyon gücü, sıcaklık, manyetik alan, ultrason ve elektromanyetik radyasyon gibi özel uyarılardan etkilenebilir. Örneğin, kendi

kendini düzenleyen insülin salım sistemleri insülin salınımını kontrol etmek için kandaki glikoz konsantrasyonuna bağlıdır [200]. İlacın salımı konsantrasyon ve enkapsülasyon yönteminden etkilenir. İlaçları hidrojelere hapsetmek için en az iki ana yaklaşım vardır. İlki ön ilaç durumunda olduğu gibi hedeflenmiş ilaç salımını sağlamak için polimer ve ilacın kimyasal çapraz bağlanmasıdır. Polimer çözeltisi ve çapraz bağlama ajanı jelleşme işlemi sırasında eklenir. İkinci ve en basit olanı ise ilacın monomer çözeltisi içinde veya oluşturulmuş polimer çözeltisi içinde çözündürülmesi veya dağıtılmasıdır. Böylece ilacın katılması doğrudan polimerizasyon ve retikülasyon (ağ oluşumu) yoluyla elde edilir. İlacın stabilitesi, reaksiyon koşullarında proses ile sağlanır ve monomerler ve/veya artık reaktifler nihai üründen çıkarılmaz. Pasif difüzyon veya polimerik matrisin parçalanması yasası, aktif bileşenin çevresindeki polimerik matristen salınmasını kontrol eder [184, 201].

4.2 İlaç Salım Kinetik Modelleri

İlaç taşıyıcı yapının gözenek boyutu, ilaç/taşıyıcı etkileşimi, ilaç/polimer etkileşimi bağlanabilirlik, polimer bozunma hızı gibi faktörler ilaç salım mekanizmasının şekillenmesini ve çeşitlenmesini sağlamaktadır. Salım mekanizmasının belirlenmesi bu yüzden önem taşımaktadır. Salım prosesinin optimizasyonunun yapılmasında etkili olmakla birlikte ilaç difüzyon katsayısı gibi önemli fiziksel parametrelerin belirlenmesinde yararlı olan salım kinetiğinin belirlenmesi önemlidir.

Kontrollü salım sistemlerinde ilaç salım kinetiğinin belirlenmesinde kullanılan çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemleri üç ana başlık altında toplamak mümkündür:

- İstatistiksel metodlar (keşifsel veri analizi yöntemi, tekrar eden ölçümler, çok değişkenli yaklaşım [MANOVA (multivariate analysis of variance)])
- Matematiksel metodlar (sıfırıncı mertebe, birinci mertebe, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson Crowell, Baker-Lonsdale model, Weibull model vb.)
- Modelden bağımsız metodlar (benzerlik faktörü (f2), farklılık faktörü (f1)) [202].

Modele bağılı yöntemler, çözünme profilini tanımlayan farklı matematiksel fonksiyonlara dayanmaktadır. Uygun bir fonksiyon seçildiğinde, çözünme profilleri türetilmiş model parametrelerine bağılı olarak değerlendirilir [203].

4.2.1 Sıfıncı Mertebe Kinetik Modeli

Belirli dozlarda ilacın proses boyunca parçalanmadan çözünerek yavaşça düşük hızda salımını ifade eden modeldir.

$$C_0 - C_t = K_0 t \quad (4.1)$$

Denklem 4.1'in düzenlenmesi ile elde edilen Denklem 4.2 aşağıdaki şekildedir.

$$C_t = C_0 + K_0 t \quad (4.2)$$

C_t: t zamanında çözünen ilaç miktarı

C₀: Başlangıçta çözeltide bulunan ilaç miktarı (genellikle, C₀=0)

K₀: Sıfır derece salım katsayısı (konsantrasyon/zaman)

Salım kinetiğini incelemek için in vitro ilaç salım çalışmalarından elde edilen kümülatif veriler zamana karşı grafiğe geçirilmiştir [202].

4.2.2 Birinci Mertebe Kinetik Modeli

Bu model gözenekli ağ yapılarından suda çözünebilen ilaçların absorplanması veya salınmasını tanımlamak için kullanılmıştır. Bununla birlikte teorik olarak kavramsallaştırılması zordur. Birinci derece salım kinetiğini tanımlayan model Denklem 4.3 ve 4.4 ile ifade edilebilmektedir.

$$dC/dt = -K_1 C \quad (4.3)$$

$$\log C = \log C_0 - K_1 t / 2,303 \quad (4.4)$$

C₀: Başlangıç ilaç konsantrasyonu

K₁: Birinci derece hız sabiti (t⁻¹)

t: Zaman

Salım kinetiğini incelemek için in vitro ilaç salım çalışmalarından elde edilen kümülatif verilerin logaritma değerlerinin zamana karşı grafiğinin çizilmesi ile -K/2,303 eğimine sahip bir doğru elde edilmektedir [202].

4.2.3 Higuchi Modeli

Bu model Higuchi tarafından 1961'de önerilen, bir matris sisteminden ilaç salımını tanımlayan ilk matematiksel modeldir. Bu model farklı hipotezlere dayandırılmıştır;

- Ağ yapıdaki başlangıç ilaç konsantrasyonu ilaç çözünürlüğünden çok daha yüksek olmalıdır.
- İlaç difüzyonu sadece tek boyutta gerçekleşmektedir (kenar etkisinden kaçınılmalıdır).
- İlaç parçacıkları sistemin genişliğinden çok daha küçüktür.
- Matrisin şişmesi ve çözünmesinin çok az veya ihmal edilebilir olduğu varsayılır.
- Taşınan maddenin difüzyonu sabittir.

Model eşitliği Denklem 4.5'de verilmiştir.

$$ft = C = A\sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \quad (4.5)$$

C: t zamanında birim yüzey alanından salınan ilaç miktarı

A: İlaç taşıyıcı yüzey alanı

D: Ağ yapı içerisindeki ilaç difüzyon katsayısı

C_s: Ağ yapı içerisindeki ilaç çözünürlüğü

C: Ağ yapı içerisindeki başlangıç ilaç konsantrasyonu

Higuchi modeli genellikle Denklem 4.6'da verilen basitleştirilmiş hali ile kullanılmaktadır.

$$ft = C = K_H \times t^{1/2} \quad (4.6)$$

Higuchi, ilaç salımını Fick yasasına dayanan karekök süresine bağlı bir difüzyon süreci olarak tanımlamaktadır. Elde edilen veriler zamanın kareköküne karşı yüzde kümülatif ilaç salımı olarak çizilmektedir [204, 205].

4.2.4 Korsmeyer-Peppas (Power Law) Modeli

Korsmeyer ve arkadaşları (1983), polimerik sistemden ilaç salımını tarif eden basit bir denklem türetmişlerdir (Denklem 4.8). Power law olarak da bilinen bu model polimerik sistemlerden ilaç salımını tanımlamak için daha kapsamlı bir denklem

olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu model, salım ve zaman arasında üstel ilişki kurarak yarı deneysel bir model olarak geliştirilmiştir:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (4.8)$$

Bu denklemde, M_t , t zaman sonra yapıdan salınan ilaç miktarını, M_∞ ise başlangıçta kürelere yüklenen ilaç miktarını göstermektedir. k; yapısal/geometrik sabiti ve n ise salım mekanizmasını gösteren üstel büyüktür. Kontrollü salım sistemlerinde bu eşitliğin uygulanması ile elde edilen “n” salım parametresinin değişen değeri salım mekanizması hakkında bilgi vermektedir.

Bu modele göre “n” parametresinin küre şeklindeki sistemler için 0,43’e eşit veya küçük olması Fick tipi difüzyon mekanizması (Durum I), $0,43 < n < 0,85$ aralığındaki eğerlere sahip olması Fick tipi olmayan (anormal geçiş, Durum III) taşınımına, 0,85’e eşit olması halinde ise Fick tipi olmayan Durum II ve $n > 1,0$ olması durumunda ise özel durum II (Supercase II) aktarım mekanizmaları ile tanımlanmaktadırlar [173, 206].

HİDROJELLER İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Deng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sodyum aljinat (SA) yüzeyine çekirdek-kabuk (core-shell) yöntemiyle N-akriloilglisinatlarını aşıladıkları ilaç taşıyıcı sistem ile pH-sıcaklık duyarlı küreleri incelemişlerdir. Kürelerin pH ve sıcaklık hassasiyetleri çalışmada kullanılan sodyum-aljinat ve N-akriloilglisinattan kaynaklanmaktadır. Çalışmada indometazin (IMC) model ilaç olarak seçilmiş ve SA kürelerine yüklenmiştir. IMC'nin salımı, sıcaklık, pH ve SA konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak sistematik olarak araştırılmıştır. Kürelerden salınan IMC miktarı, pH 7,4 olan fosfat tampon çözeltisi (PBS) içinde 620 dakika boyunca salınarak %61,6'ya kadar yükselirken, pH 2,1 koşulunda sadece %27,9 IMC difüze olmuştur. Buna ek olarak, IMC'nin 37,5°C sıcaklıktaki salım hızı 20°C'dekinden fazla olduğu ve SA konsantrasyonunun artışıyla azaldığı görülmüştür. Özetle yüksek sıcaklıkta hızlı ilaç salımı elde edilmiştir. Sonuç olarak elde edilen kürelerin biyomedikal alanlarda etkili bir pH/sıcaklık kontrollü dağıtım sistemi olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir [207].

Almedia ve arkadaşları model ilaç olarak pindolölü seçtikleri çalışmalarında, bağırsak ortamında uzun süreli salım için sodyum-aljinat kürelerinden oluşan yeni bir ilaç dağıtım sistemi geliştirmeyi amaçlamışlardır. Pindolöl yüklü aljinat jelatin küreler çapraz bağlanma reaksiyonunu içeren ve çözücü içermeyen bir teknik kullanılarak geliştirilmiştir. Matris yapısındaki modifikasyon ve çapraz bağlanma tepkimesinden kaynaklanan fizikokimyasal davranış değişiklikleri, parçacık oluşumu ve ilaç salımı sırasında değerlendirilmiştir. Çapraz bağlama ajanı olarak glutaraldehit veya formaldehit aljinat-jelatin formülasyonuna eklendiğinde, polimer zincirleri arasındaki bağlanmayı teşvik ederek salınma davranışını farklılaştırmıştır. Bu da matris yapısında yeni özelliklerin ortaya çıktığını düşündürmüştür. Bu koşullarda pindolöl salınımı, pH 7,4 fosfat tamponu içinde önemli ölçüde sürdürülmüştür. Matris jelleşme hızı, kapsülleme etkinliği, ilaç

salınım profili ve matris erozyon hızı gibi çeşitli parametreler araştırılmıştır. Fizikokimyasal karakterizasyon yeni bir aljinat-jelatin matrisinin oluşumunun olduğunu göstermiştir. Pindololün matris oluşum sürecine müdahale etmediği gözlemlenmiştir. Fosfat tamponuyla indüklenen aljinat kürelerinin matris şişmesi erozyon ve tahribatla sonuçlandığı görülmüştür. Bununla birlikte çapraz bağlı küreler için şişmenin tam erozyona yol açmadığı ve bunun matristeki pindolol retansiyonunun başlıca nedeni olabileceği sonucuna varılmıştır. Bir çapraz bağlama maddesinin kullanımı gibi uygun bir yöntem vasıtasıyla başlangıçtaki aljinat formülasyonuna getirilen modifikasyonlar, pindololün kontrollü salımına izin vererek matris performansını başarıyla değiştirmiştir [208].

Lohani ve arkadaşları Ibuprofen içeren κ -kerajin ve sodyum karboksimetil selüloz (SCMC) 'nin interpenetran polimer ağı (IPN) kürelerini çapraz bağlama ajanı olarak $AlCl_3$ kullanarak su-içinde-su emülsiyon jelleştirme işlemi ile hazırladıkları bir çalışma yapmışlardır. Polimer oranı, jelleşme süresi, çapraz bağlayıcının konsantrasyonu, fiziko kimyasal parametreler ve in vitro ilaç salınımı gibi farklı formülasyon değişkenlerinin etkisini araştırmışlardır. IPN küreleri, taramalı elektron mikroskobu (SEM), fourier dönüşümü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi, X-ışını kırınımı (XRD) ve diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) analizi ile araştırılmıştır. Hazırlanan küreler hafifçe pürüzlü, küresel şeklinde kıvrılmış ve iyileştirilmiş ilaç kapsülleme verimliliğini ortaya koymuştur. Kürelerin alkali ortamdaki şişme kabiliyetleri ve ilaç salınımı, asidik ortamdaki kadar belirgindir. Çalışmanın sonuçları, ilaç yüklü pH duyarlı IPN boncuklarının, asidik bir ortamda ilaç salınımını azaltmak ve alkali ortamda ilaç salımını düzenlemek için kullanılabileceğini ve bunun gastrik yan etkilerini en aza indirmeye yardımcı olabileceğini gösteriyor [209].

Mahdavinia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ilaç salım sistemi için kerajin ve karboksimetil kitosandan elde edilen manyetik ve pH duyarlı hidrojel kürelerin sentezini incelemişlerdir. Manyetik Fe_3O_4 nanopartiküller, in situ yöntemiyle bir biyopolimer karışımı içinde sentezlenmiştir. Daha sonra elde edilen manyetik kerajin poli-kasyon kitosan biyopolimeri kullanılarak çapraz bağlanmıştır. Hidrojel kürelerin yapısal özellikleri TEM, SEM, XRD ve VSM teknikleri ile karakterize

edilmiştir. Hidrojellerin pH'a bağlı şişme davranışı çeşitli tampon çözeltilerde incelenmiştir. Hazırlanan hidrojellerin tümünün, tampon çözeltilerde yüksek şişme kapasitesine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Manyetit nanoparçacıkların kerajin/kitosan komplekslerinin yapısına girmesi manyetik hidrojellerin şişme kapasitesini de etkilemiştir. Hidrojellerin su absorplama kapasitesi artan manyetit içeriği ile azalmıştır. Çalışmada antikanser ilacı olan metotreksat model ilaç olarak hidrojellere yüklenmiş ve salım profilleri pH 7,4 ve 5,3'te araştırılmıştır. Metotreksat enkapsülasyon etkinliği manyetit ve kitosan içeriğinin artmasıyla artmıştır [10].

Ahn ve arkadaşları yaptıkları araştırmada, çekirdek-kabuk tipi hidrojelin ilaç salımı davranışına etkisini incelemişlerdir. Çekirdek-kabuk tipi hidrojel sistemi, ortadaki bir çekirdek bileşeninden ve çekirdeği tamamen saran bir kabuk bileşeninden oluşan bir yapıdır. Çalışmada çekirdek ve kabuk bileşenlerinde farklı çapraz bağlama yoğunluklarının çoklu kombinasyonları oluşturulmuş ve incelenmiştir. Elde edilen kürelerin farklı şişme kinetikleri, bozunma oranı, kapsülleme verimliliği ve difüzyon kinetiği sergilediği sonucuna varılmıştır. Çekirdek ve kabuk bileşenlerinin çapraz bağlama yoğunluklarının bu faktörler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Asıl amacı çekirdek-kabuk tipi hidrojelin ilaç salımı davranışına etkisini incelemek olduğundan BSA içeren hidrojel küreler, çeşitli kombinasyonlarla oluşturulmuştur. Çekirdek ve kabuk bileşenlerinin çapraz bağlama yoğunlukları; şişme oranını, bozunma oranını, ilk salım hızını ve sürekli salım süresini bağımsız olarak etkilemiştir. Çekirdek bileşeninin daha yüksek yoğunluğu, daha yavaş bir ilk salınım ile sonuçlanmış olup kabuk bileşeninin daha yüksek yoğunluğu, daha uzun süreli sürekli salım süresi ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle, her bir çekirdek/kabuk bileşeninin çapraz bağlama yoğunluğunun kontrolü ile spesifik hastalıkları, dokuları ve organları hedefleyen, ilgili ilaç için salım profilinin kontrolünün etkinleştirilmesi öngörülmüştür [211].

Hevazeh ve arkadaşları, farklı pH ortamlarında in vitro kontrollü ilaç salımı için kerajin hidrojellerinin fiziksel stabilitesinin geliştirilmesi üzerine bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Hidrojellere genipinin eklenmesi ile modifiye edilmiş kerajinler elde etmişler ve fiziksel özelliklerini çeşitli yöntemlerle incelemişlerdir.

Modifikasyonun hidrojellerin şişme davranışını değiştirdiği sonucuna ulaşılmıştır. Modifiye hidrojellerin genipin içeriği artırıldığında hidrojellerin pH-duyarlılığının değiştiği, hidrojellerin alkali yerine nötr ortamda daha fazla şiştiği, ancak modifiye edilmemiş hidrojellerin buna ters davranış gösterdiği tespit edilmiştir. Şişme kinetik çalışmaları yapıldığında, matriksin genipin içeriğinin artırılmasının kerajin moleküllerinin gevşemesine sebep olduğu ve difüzyon kontrollü sistemden gevşeme kontrollü mekanizmaya kayma olduğu görülmüştür. DSC ve FTIR verileri, 0,5 mM'ye kadar genipinin eklenmesinin, polimerik ağın fiziksel özelliklerini geliştirebileceğini kanıtlamıştır. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise kerajin moleküler yapısı ciddi şekilde etkilenmektedir. Ayrıca FESEM testi, modifiye edilmemiş polimere genipin eklendiğinde yüzey pürüzlülüğünün önemli ölçüde değiştiğini göstermiştir [212].

Pascalau ve arkadaşları yaptıkları çalışmada adipik dihidrazid (adh) ile kimyasal olarak çapraz bağlanmış, farklı oranlarda oksitlenmiş aljinat (oA) ve κ -kerajin ile hidrojeller elde etmiş ve karakterizasyonunu yapmışlardır. Aljinat ilk olarak aljinattan daha reaktif bir bileşik olan dialdehit türevine dönüştürülmek için etanol-su içinde sodyum metaperiyodat ile oksitlenmiştir. İkinci aşamada kimyasal çapraz bağlamadan sorumlu adipik dihidrazid ile reaksiyona maruz bırakılan okside edilmiş aljinat, kappa-kerajin ve gliserolün dialdehidik türevinin karışımı ile yarı-interpenetre ağa kovalent olarak çapraz bağlanmış aljinat/kappa-kerajin hidrojel elde etmişlerdir. Diğer taraftan, şişme davranışları ve şişme kinetikleri özellikle kalsiyum ile iyonik olarak çapraz bağlanmış bir dizi hidrojel örneği hazırlanılarak kimyasal bağlı hidrojellerle karşılaştırmalı olarak çalışılmıştır. Elde edilen hız sabiti değerleriyle (k), kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojellere karşı kalsiyum ile çapraz bağlı hidrojellerin yüksek şişme oranına sahip olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca şişme prosesinin hızının aljinat: kappa-kerajin oranına bağlı olduğunu ve hem kullanılan çapraz bağlayıcının hem de hidrojel bileşiminin, hidrojel numunelerin denge değerinde su içeriğini etkilediğini tespit etmişlerdir. Saf aljinat, kappa-kerajin, oksitlenmiş aljinat, adipik dihidrazid ve çapraz bağlı hidrojellerin karakterizasyonu için FTIR, XRD ve SEM analizlerini gerçekleştirmişlerdir [177].

Pourjavadi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aljinat-g-poli (akrilik asit)/alümina kompozit hidrojelleri sentezlemiş karakterize etmişlerdir. Kompozit hidrojeller aljinat, akrilik asit ve distile suyun serbest radikal polimerizasyonunu ile çapraz bağlama ajanı olarak N, N-metilen bisakrilamid (MBA) kullanılarak sentezlenmiştir. Akrilik asidin aljinat üzerine çapraz bağlayıcı aşırı kopolimerizasyonu, bir persülfat başlatıcısı ve iki fonksiyonlu hidrofilik çapraz bağlayıcı kullanılarak sulu bir ortamda gerçekleştirilmiştir. 1,31 mol/L AA, 0,006 mol/L MBA, 0,0025 mol/L APS, 1 g aljinat, 0,5 g alümina ile 80°C reaksiyon sıcaklığında maksimum su emiciliğine (2000 g/g) sahip kompozit elde etmişlerdir. Sentezlenen hidrojellerin yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile değerlendirilirken kompozit oluşumu Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) yardımıyla doğrulanmıştır. Aşırı kopolimerizasyonunun farklı değişkenleri sistematik olarak değiştirilerek maksimum şişme kapasitesine ulaşmak için optimize edilmiştir. Süper emici hidrojellerin şişmesi, 0 ila 14 arasında değişen pH değerleriyle çeşitli tampon ortamlarında ölçülmüştür. Ayrıca, pH tersinirliği, distile suda şişme kinetiği ve yük altındaki emicilik (AUL) davranışı incelenmiştir. pH'ya yüksek duyarlılık sergilediği gözlenen hidrojeller optimize edilmiş ve AUL davranışı, uygulanan çeşitli basınçlarda incelenmiştir. Bunun sonucunda elde edilen kompozit için, %0,9 tuz çözeltisinde 6205 Pa (0,9 psi) basınç altında su emiciliği (30 g/g) tespit edilmiştir. Son olarak hidrojinin dinamik şişme kinetiği de belirlenmiştir [213].

Elnashar ve arkadaşları düşük molekül ağırlıklı ilaçların, kalsiyum klorür ile çapraz bağlanmış aljinat kürelerden salımını çalışmışlardır. Model ilaç olarak brilliant blue R 250 kullanmışlardır. %2 (w/v) aljinat ile hazırlanan, %3 (w/v) CaCl₂ ile çapraz bağlanan ve 30 dakika süreyle olgunlaştırılan Ca-Alg boncuklarının, kontrollü brilliant blue salımını için en uygun koşulları sağladığını göstermişlerdir. Öncelikli olarak %3 (w/v) aljinat kullanılarak hazırlanan kürelerin ilaç salım kinetik değeri incelendiğinde 2 saat sonra şaşırtıcı bir davranış sergilediği görülmüş ve Fick davranışından Durum II difüzyon davranışına kaydığı gözlemlenmiştir. Bu bulguyu desteklemek için, %2 ve %3 (w/v) aljinat içeren kurutulmuş jel küreciklerinin şişme davranışları incelendikten sonra ani patlama etkisi (burst effect) nedeniyle 2 saat sonra %3 (w/v) aljinatın şişmesinde ani bir düşüş gösterdiği tespit edilmiştir. pH duyarlılığının incelendiği çalışmada %2 (w/v) oranında hazırlanan kalsiyum aljinat

küreleri alkali ortamda (pH 7,4'te) %5000'lik bir şişme oranı göstermiş, buna karşılık asidik ortamda (pH 1,2) %60 şişme oranı göstermiştir. Yüksek aljinat konsantrasyonunun kullanımının (i) tanelerin mekanik mukavemetini arttıracığı, (ii) kapsülleme verimliliğini arttıracığı ve (iii) ilaç salımını geciktirebileceği buna karşılık (i)homojen olmayan çapraz bağlanma ile Ca^{+2} iyonlarının boncukların iç kısmına difüzyonunu geciktirebileceği, (ii) hazırlanan kürelerin boyutunda artışa sebep olabileceği, (iii) ilacın aljinat çözeltisiyle yanlış karıştırılabileceği ve (iv) yüksek ozmotik basınç nedeniyle boncukların patlamasına sebep olabileceğini belirtmişlerdir [214].

Dai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aljinat-kitosan hidrojel kürelerin şişme davranışını incelemişler ve nifedipin etken maddesinin aljinat-kitosan hidrojel kürelerden in vitro salınımını araştırmışlardır. Çalışmada elde edilen hidrojinin yapısı ve yüzey morfolojisi sırasıyla FTIR ve SEM ile tanımlanmıştır. Aljinat-kitosan kompozit küreler ve aljinat-kitosan kabuk kaplı küreler iyonik jelasyon metodu ile hazırlanmıştır. Kürelerin, simüle edilmiş gastrik akışkan (pH 1,5) ve farklı fosfat tampon çözeltilerindeki (pH 2,5-5,0-6,8-7,4 ve 8,0) in vitro salım kabiliyetlerinin kitosan ve aljinat arasındaki polielektrolit kompleksin varlığına bağlı olduğu bulunmuştur. pH 6,8'de %99'a yakın nifedipin salımı gösteren aljinat-kitosan kompozit kürelerin pH 1,5'de nifedipin salım miktarı nispeten düşüktür (%42). Kompozit kürelere kıyasla, kabuk kaplanmış kürelerden salınan nifedipin pH 1,5'te minimum (%18) iken, pH 6,8'de %99 olarak saptanmıştır. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde kabuk kaplanmış kürelerin ilacı kompozit kürelerden daha düşük pH'ta daha iyi tutabildiği tespit edilmiştir. Şişme ve salım özellikleri incelenen aljinat-kitosan kompozit kürelerin ve aljinat-kitosan kabuk kaplı kürelerin etkileyici pH duyarlılıkları ile intestinal (bağırsak) kanalda oral ilaç salımında uygun polimerik taşıyıcı olarak umut verici olduğu görülmüştür [215].

Rajinikanth ve arkadaşları yaptıkları çalışmada intranazal sistemik uygulama için metoprolol tartarat (MT)'nin biyobozunur sodyum aljinat mikro küreciklerini sentezlemişlerdir. Çalışmada ilk ani salım etkisinden kaçınmakla birlikte hipertansiyon ve anjinat pektorisin tedavisinde iyileştirilmiş terapötik etkinlik elde etmek için hazırlanan hidrojel kürelerle enjeksiyona alternatif bir tedavi olması

amaçlanmıştır. Mikroküreler emülsifikasyon-çapraz bağlama yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Polimer konsantrasyonu, çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ve çapraz bağlama süresi paramatereleri değiştirilerek farklı formülasyonlarda hidrojel küreler elde edilmiştir. Mikroküreler, izoprenaline bağlı taşikardiye karşı tavşanlarda partikül büyüklüğü, çapraz bağlanma verimliliği, şişme kabiliyeti, in vitro biyo-yapışma, in vitro ilaç salımı ve in vivo farmakodinamik performans gibi özellikler açısından değerlendirilmiştir. In vitro verilerin farklı kinetik modellerde incelenmesi sonucunda, sodyum aljinattan matris difüzyon kontrollü ilaç salımının gerçekleştiği sonucuna varmışlardır. Polimer konsantrasyonu, çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ve çapraz bağlama süresi ilacın salım profilini önemli ölçüde etkilemiştir. In vivo çalışmalar, MT yüklü mikrokürelerin terapötik etkinliğinin ilacın klasik şekilde verildiği oral ve nazal uygulamalarına kıyasla sürekli ve kontrollü salım ile belirgin şekilde ilerleme kaydedildiğini göstermiştir. Ayrıca sodyum aljinat biyo-uyumlu bir polimer olduğundan, uzun süre kullanımında dahi burun mukozasında herhangi bir zararlı etkiye veya toksik tepkiye neden olmayacağı düşünülmektedir. Mevcut çalışmanın sonuçlarında, geleneksel dozaj formlarına kıyasla MT'nin intranazal yoldan sodyum aljinat mikroküreleri vasıtasıyla verilmesinin umut verici potansiyel bir alternatif olduğu görülmüştür [216].

Mohamadnia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, farklı sıcaklıklarda (25-55°C) iç içe geçmiş polimer ağ (IPN) yapılı kerajin-sodyum aljinat (Caralgi) hidrojel küreleri elde etmişlerdir. Hidrojel ağı oluşturulurken, model ilaç olarak suda çözünür betametazon asetat hidrojellerin sentezi sırasında yüklenmiştir. Sentez ortamının pH ve sıcaklığının ilaç yükleme verimliliği üzerine etkisi araştırılmıştır. pH değerinin 4,8 ve sıcaklığın 55°C olduğu ortamda maksimum yükleme verimi (%71) elde edilmiştir. FTIR ve SEM analizleri kullanılarak Caralgi IPN hidrojellerinin ilaçlı ve ilaçsız kimyasal yapısı ve morfolojisi incelenmiştir. Sistemin pH ve sıcaklığa bağlı bir yükleme verimi sergilediği görülmüştür. Çalışmanın devamında çeşitli şartlar altında hazırlanan Caralgi IPN numunelerinin in vitro salım davranışının değerlendirilmesi için pH 1,2 ve 7,4'te IPN olmayan aljinat ve kerajin hidrojellerinin salım davranışları ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen salım profillerinde büyük bir patlama etkisi (burst effect) gözlemlenmemiştir. Suda çözünen ilacın hidrojel ağ

yapısından hızla ayrılması gerekmesine rağmen, IPN ağ yapısı ilacın çapraz bağlanmış aljinat ve kerajin kadar hızlı salınmasını engellemiştir. Hazırlanan hidrojel anyonik olduğundan salınım miktarının mide gibi asidik ortamlarda çok düşük, bazik olan bağırsak ortamında ise daha fazla olması beklenmektedir. Bu öngörü 37°C'de ve pH 1,2 ve 7,4 ortamlarında in vitro salım çalışması sonucunda IPN ve IPN olmayan hidrojel küreler için kanıtlanmıştır [217].

Shi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın amacı, kalsiyum aljinat ve poli (N-izopropilakrilamid) (PNIPAAm) içeren pH/sıcaklık duyarlı hidrojel sisteminin ilaç salım mekanizmasının incelenmesidir. PNIPAAm'ın sıcaklığa karşı duyarlılığı ve kalsiyum aljinatın pH'a karşı duyarlılığı özellikleri bu sistemin oluşturulmasında rol oynamıştır. İlaç modeli olarak ise indometasin tercih edilmiştir. Kalsiyum aljinat ve PNIPAAm içeren bir yarı iç içe geçmiş polimer ağı (semi-IPN) olan hidrojel boncuklar hazırlanmıştır. Bunun için ilk olarak aljinat ve PNIPAAm saf suda çözülmüş ve karıştırılmışlardır. Ardından, indometasin elde edilen çözelti ile 6 saat boyunca oda sıcaklığında yavaşça karıştırılmıştır. Çözelti bir şırınga kullanılarak 200 rpm'de karıştırılarak CaCl₂ çözeltisine damlatılmış, böylece çapraz bağlanma sağlanarak hidrojel küreler elde edilmiştir. Oluşan küreler saf su ile yıkandıktan sonra kurumaya bırakılmıştır. Üretilen boncuklar pH 2,1 ve pH 7,4 ortamlarında süspanse edilmiş ve salınan indometasin miktarları UV spektrofotometre ile analiz edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, pH 2,1 ortamında hidrojel boncuklardan salınan indometasin miktarının 400 dakika içerisinde %10 civarında iken pH 7,7 ortamında %95 civarına çıktığı görülmüştür. Ayrıca 37°C sıcaklıktaki %ilaç salımının 25°C sıcaklığına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, kalsiyum aljinatın pH duyarlılık özelliğinin, PNIPAAm'ın ise sıcaklık duyarlılık özelliğinin etkili bir pH/sıcaklık duyarlı ilaç salım sistemi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür [218].

Kolesnyk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pH duyarlı protein içeren mikro küreler hazırlanmış ve kürelerden protein salımı incelenmiştir. Mikro küreler aljinat ve κ -kerajin karışımından hazırlanmıştır. Aljinat ve κ -kerajin içeren mikro küreler çapraz bağlama maddesi olarak CaCl₂ kullanılarak emülsiyonlaştırma yöntemi ile hazırlanmıştır. Aljinat ve κ -kerajin karışımına α -amilaz ilave edildikten sonra

homojen çözelti bitkisel yağ içine dökülmüştür. Karışım, kararlı bir çözelti elde etmek için karıştırılmış ardından CaCl_2 çözeltisi ilave edilmiştir. Mikro küreler filtre işleminin ardından etanol ile yıkanmıştır. Mikro kürelerden protein salımını incelemek amacı ile örnekler santrifüj tüpüne yerleştirilmiş ve ortam çözeltisi eklenmiştir. Mide asidi ortamını oluşturmak için HCl (pH 1,8) ve bağırsak sıvısı ortamını oluşturmak için PBS çözeltisi (pH 6,8) kullanılmıştır. Her numune sürekli karıştırma altında su banyosunda bırakılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda, asit ortamındaki α -amilaz salımının polimer karışımındaki κ -kerajin içeriği ile ilişkili olduğu ve pH 6,8'de salım derecesinin arttığı görülmüştür. Kürelerdeki κ -kerajin miktarının arttırılması pozitif yüklü protein ile κ -Kerajinin negatif yüklü sülfogrupları arasındaki elektrostatik çekim nedeniyle asidik ortamda ilaç salımını azaltmıştır. Sonuçlar aljinat ve κ -kerajin içeren mikro kürelerin ilaç salım sistemlerinde kullanımının önemli bir potansiyele sahip olabileceğini göstermiştir [219].

6.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözeltiler

Deneylerde kullanılan tüm kimyasallar analitik saflıktadır ve hidrojel üretiminde 11114-20-8 CAS numaralı κ -kerajin ile 9005-38-3 CAS numaralı sodyum aljinat kullanılmıştır. HAP katkılı hidrojeller için ise daha önce yapılan çalışmada [220] 70°C'de sentezlenen ve karakterizasyonu yapılan saf HAP kullanılmıştır. Kullanılan HAP'ın spesifik yüzey alanı 34,19 m²/g, boyutu 171 nm'dir. Hidrojel sentezlenmesinde çapraz bağlayıcı olarak kalsiyum klorür dihidrat (CaCl₂·2H₂O) ve potasyum klorür (KCl) kullanılmıştır. Sentetik mide sıvısının (SGF) hazırlanmasında hidroklorik asit (HCl) ve sodyum klorür (NaCl); sentetik bağırsak sıvısının (SIF) hazırlanmasında potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) ve sodyum hidroksit (NaOH) kullanılmıştır.

Metoprolol Tartarat (MT): Sun Pharma

Sodyum Aljinat: Sigma Aldrich

κ -Kerajin: Sigma Aldrich

NaCl: Merck

KH₂PO₄: Merck

CaCl₂·2H₂O: Merck

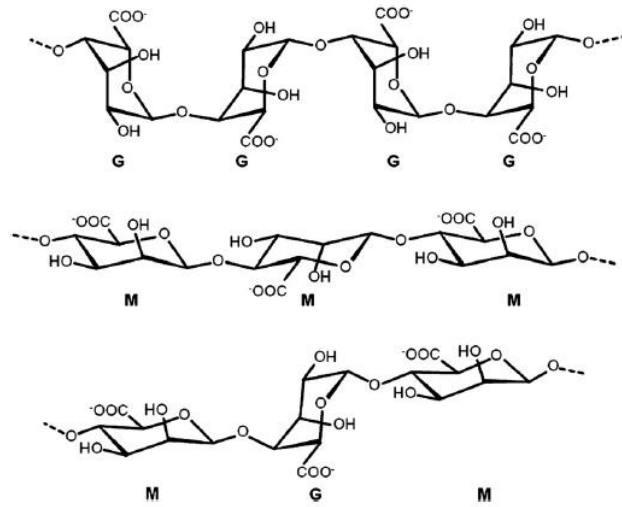
KCl: Sigma Aldrich

HCl: J.T. Baker

NaOH: J.T. Baker

6.1.1 Aljinik Asit

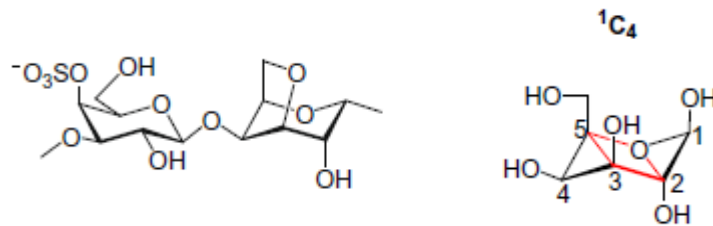
Ticari olarak temin edilen aljinat, NaOH ile işlenen *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Ascophyllum nodosum* ve *Macrocystis pyrifera*'nın dahil olduğu kahverengi alglerin (Phaeophyceae) ekstraksiyonu ile elde edilir. Aljinatın (1,4) β -D-mannuronat (M) ve α -L-guluronat (G) birimlerinden oluşan bloklar içeren bir lineer kopolimer ailesinden olduğu bilinmektedir. Bloklar ardışık G birimleri (GGGGGG), ardışık M birimleri (MMMMMM) ve M ve G birimlerinin sıralı dizilimleri ile (GMGMGM) oluşur [53].



Şekil 6.1 Aljinik asitin kimyasal yapısı [53]

6.1.2 κ -Kerajin

κ -Kerajin, çeşitli deniz kırmızısı yosun türlerinden ekstraksiyonla elde edilen, α -(1-3)-D galaktoz-4-sülfat ve β -(1-4) 3,6-anydro-D-galaktoz tekrarlayan birimlerinden oluşan suda çözünen doğrusal polisakkarittir. 3,6-anhidro-Dgalaktoz birimlerinin 1C_4 konformasyonu, jel oluşumu için gerekli olan helikoidal sekonder yapıya izin vermektedir [221].

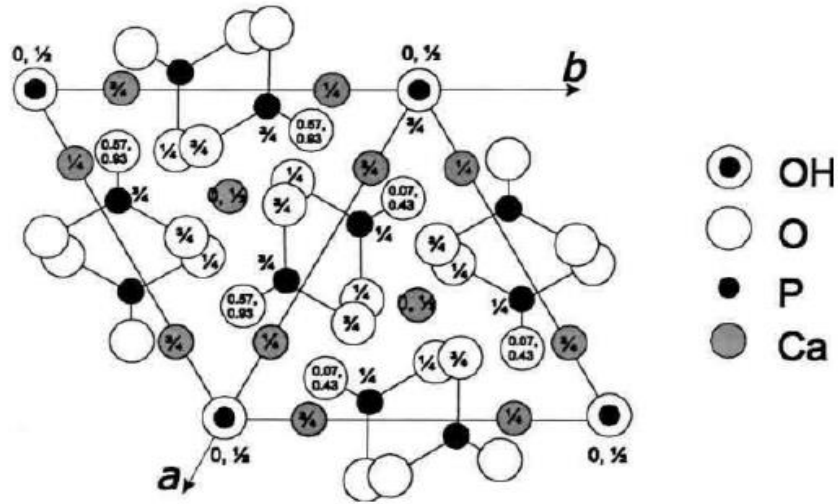


Şekil 6.2 κ -Kerajinin kimyasal yapısı [221]

6.1.3 Hidroksiapatit (HAP)

Apatit ve hidroksil gruplarından meydana gelen Hidroksiapatit (HAP) doğada elmadandan sonra bilinen en sert moleküldür. Formülü $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ olan HAP, yüksek biyouyumluluğu, yavaş bozunması, kimyasal yapısının kemik yapısına çok benzerlik göstermesi gibi özellikleriyle kalsiyum fosfat tuzları içerisinde öne çıkar. Biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmasına olanak sağlayan bu özellikleri ile birlikte son yıllarda ilaç taşınım sistemlerinde kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmaktadır. HAP'ı polilaktik asit, kollojen, kitosan, polietilen, jelatin, gibi polimerlerle modifiye etme çalışmaları yoğun olarak sürmektedir. Bu polimerler arasında, biyopolimerler medikal uygulamalardaki mükemmel biyoygunluk ve biyoinertlik özelliklerinden dolayı çok dikkat çekmektedirler [222-225].

HAP genel olarak hegzagonal kristal yapıda bulunmaktadır ve c ekseninde doğrultusunda ideal kristalize yapısı Şekil 6.3'te yer almaktadır.

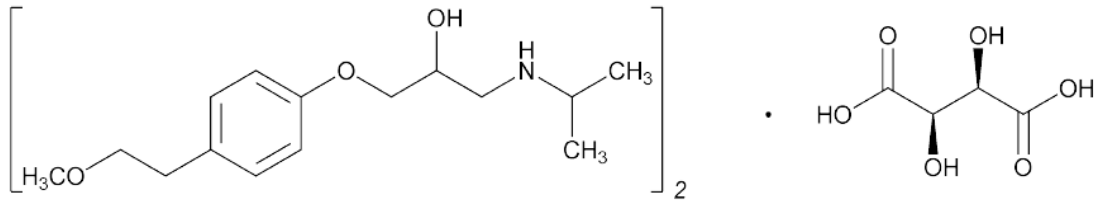


Şekil 6.3 Hidroksiapatitin c ekseninde doğrultusunda ideal kristalize yapısı [226]

Apatit yapısında bulunan Ca^{+2} , PO_4^{-3} veya OH^- grupları diğer iyonlarla yer değiştirmeye olanak sağlar ve meydana gelen bu yer değiştirmeler farklı özellikler kazanmasına neden olur. Hegzagonal simetride fazla bir değişim olmadan morfoloji, çözünürlük gibi özelliklerinde değişim gözlenmesi buna örnek olarak gösterilebilir [227].

6.1.4 Metoprolol Tartarat

Kimyasal formül $(C_{15}H_{25}NO_3)_2C_4H_6O_6$ olan metoprolol tartarat (MT), hipertansiyon, anjina, aritmi, hipertiroidizm ve diğer ilgili hastalıkların tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir β 1-selektif andrenerjik blok ajandır. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine göre MT, yüksek düzeyde suda çözünür ve geçirgen bir ilaç olduğu için sınıf I ilacı olarak sınıflandırılmaktadır [228]. Şekil 6.4'te metoprolol tartaratın kimyasal yapısı görülmektedir [229].



Şekil 6.4 Metoprolol Tartaratın kimyasal yapısı [229]

MT'nin kısa yarı ömrü, sürekli salımlı dozaj formları için önemli bir aday olmasını sağlamaktadır [25]. MT'nin biyolojik yarı ömrü 3–4 saat arasında değiştiği için, iyi bir terapötik yanıt için sabit bir plazma konsantrasyonunu korumakta çoklu dozlara ihtiyaç duyulmaktadır [230]. Genel olarak oral uygulama dozaj formu, ilaç plazma konsantrasyonunu uzun bir süre boyunca muhafaza etmekte başarısız olmaktadır, bu da ilacın daha yüksek bir dozda uygulanması ile sonuçlanarak istenmeyen toksik etkilere neden olmaktadır. Bunun yanı sıra, tüm ilaç miktarı bir kerede serbest bırakılırsa yığılma meydana gelir ve düşük bir terapötik yanıt elde edilmektedir. Bu nedenle, bir ilaç salım formülasyonunun başarısı, yüksek ilaç yüklemesi ve kontrollü salımı sağlayabilen, böylece hastaya uyumluluğunu arttıran, biyoyumlu bir taşıyıcı oluşturma yeteneğine bağlıdır. Çeşitli polimerler, ilaçların kontrollü bir şekilde uzun bir süre boyunca salınabildiği terapötik mikrosistemler geliştirmek için değerlendirilmektedir [228]. Asitli ve bazik ortamlarda, optimal bir gecikme süresi polimerlerin ilk şişmesi, ardından kontrollü bir şekilde tam ilaç salımına bağlı olarak esas olarak şişmiş polimer boyunca difüzyon ve kısmen çekirdeğin yavaş aşınması nedeniyle elde edilebilir. Bu nedenle, MT'nin gecikmeli başlangıçlı uzatılmış salım sistemi, hipertansiyon ve ilgili kardiyovasküler hastalık semptomlarının hafifletilmesi için faydalı olabilmektedir [231].

Bu çalışmanın amacı, hidrofilik yapıdaki polimer kullanarak suda çözünür metoprolol tartaratın oral kontrollü salımı için geleneksel ve katmanlı küreler geliştirmek ve değerlendirmektir [232].

6.1.5 Şişme ve Salım Deneylerinde Kullanılan Çözeltiler

Sentetik mide sıvısının (SGF) hazırlanması (pH 1,2): 2,045 g sodyum klorür (NaCl) 500 mL saf suda çözüldükten sonra üzerine 7 mL hidroklorik asit (HCl; saflık %37,4) eklenip 1L ye saf suyla tamamlanmıştır [233].

Sentetik bağırsak sıvısının (SIF) hazırlanması (pH 7,4): 6,8 gram potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) 500 mL saf suda çözüldükten sonra üzerine 0,2 M sodyum hidroksitten 190 mL eklenip 1 L'ye saf suyla tamamlanmıştır [233].

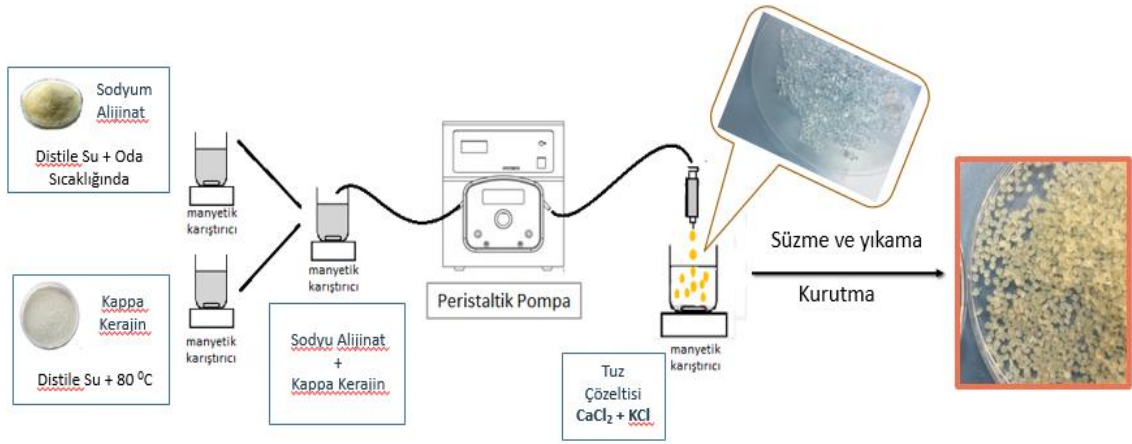
6.2 Kullanılan Cihaz ve Donanımlar

Hidrojel üretiminde ve karakterizasyonunda, şişme deneylerinde, MT enkapsilasyon ve salımı deneylerinde aşağıdaki cihazlar kullanılmıştır.

- UV spektrofotometre (ANALYTIC JENA SPECORD 200)
- FT-IR (Bruker Alpha-P)
- SEM (Zeiss EVO LS 10)
- DSC (Perkin Elmer Diamond)
- pH metre (EUTECH alpha-pH1000)
- Etüv (redLine BINDER)
- Hassas terazi (OHAUS Pioneer)
- Peristaltik pompa (Masterflex L/S)
- Çalkalamalı su banyosu (Daihan)
- Ayar kollu çalkalayıcı (S50 -Shaker for 8 Erlenmeyer 100-800rpm)
- Manyetik karıştırıcı (IKA RCT Basic)

6.3 Hidrojel Sentez Yöntemi

Yapılan literatür araştırmalarının sonucunda bu çalışmada polisakkarit bazlı doğal sodyum-aljinat ve κ -kerajinden oluşan kompozit hidrojel küreler, çapraz bağlayıcı olarak CaCl_2/KCl tuz çözeltisi karışımı kullanılarak Şekil 6.5'te yer alan basamaklar izlenerek sentezlenmiştir.



Şekil 6.5 Damlatma yöntemi ile hidrojel küre sentez sistemi

Sodyum aljinat çözeltisi sodyum aljinatın distile su içerisinde oda sıcaklığında 400 rpm’de yaklaşık 2 saat boyunca karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. κ -kerajin çözeltisi ise, κ -kerajinin distile su içerisinde geri soğutucu kullanılarak 80°C sıcaklıkta 400 rpm’de yaklaşık 2 saat boyunca karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. Daha sonra ayrı ayrı hazırlanmış polisakkarit çözeltileri birleştirilerek 2 saat süreyle birlikte karıştırılmış böylece polimerlerin distile su içerisinde açılmış ağ yapılarının yumak şeklinde birbirleri içine geçmesi sağlanmıştır. Hazırlanan homojen polimer karışımı persistaltik pompa yardımıyla (0,80 mm çapındaki şırınga ucundan) 0,5 mL/dk hızla 200 rpm’de karıştırılan 200 mL hacimce oranı 1:1 olan kalsiyum klorür (CaCl_2) / potasyum klorür (KCl) tuz çözeltisi karışımına damla damla eklenmiştir. Böylece polimer karışımındaki aljinatın sodyumu ile kalsiyum iyonlarının; kerajinin bağlı grupları ile potasyum iyonlarının yer değiştirmesi sağlanmış ve suda çözünmeyen çapraz bağlı küre şeklinde aljinat/ κ -kerajin hidrojel elde edilmiştir. 15 dk tuz çözeltisinde tutulan hidrojel küreler süzülüp birkaç kez distile su ile yıkama işlemi yapılarak fazla tuz iyonları yüzeyinden uzaklaştırılmış ve cam petri kaplarına alınmıştır. Hidrojeller sabit tartıma gelene kadar oda sıcaklığında kurutulmuş ve petri numune kaplarına alınarak bozulmaması için +4°C de buzdolabında saklanmıştır.

HAP katkılı hidrojellerin hazırlanmasında da aynı yöntem uygulanmıştır. 5 ml su içerisinde 24 saat bekletilmiş ve daha sonra ultrasonik banyoda tutularak su içerisinde dağıtılmış HAP, sodyum aljinat çözeltisine eklenmiş ve homojen bir karışım

elde edilene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Hazırlanan kompozit hidrojel kürelerin içerikleri Tablo 6.1’de verilmiştir.

Tablo 6.1 Sodyum aljinat ve κ -kerajin polisakkaritleriyle sentezlenen ve şişme davranışları incelenen kompozit hidrojel kürelerin özellikleri

Kompozit Hidrojel Küre	Sodyum Aljinat (%w/v)	κ -Kerajin (%w/v)	Hidroksiapatit (HAP) (%w/v)	Çapraz Bağlama Ajanı (%w/v)	
				CaCl ₂	KCl
C1	2	1	---	2	2
C2	2	1	---	4	4
C3	2	1	---	6	6
C4	2	1	---	10	10
C5	2	2	---	2	2
C6	2	2	---	4	4
C7	2	2	---	6	6
C8	2	2	---	10	10
C1-H1	2	1	0,05	2	2
C1-H2	2	1	0,1	2	2
C2-H1	2	1	0,05	4	4

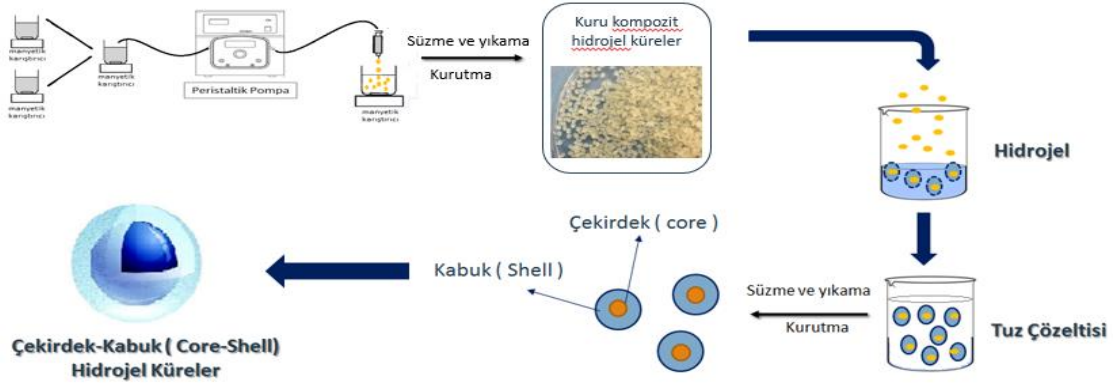
Kontrollü salım çalışmalarında kullanılacak ilaç yüklü hidrojel kürelerin hazırlanmasında ise, belirlenen miktardaki MT distile su içerisinde çözündürülüp sodyum aljinat çözeltisi içerisine eklenmiş ve iki saat manyetik karıştırıcıda tutularak homojen hale gelmesi sağlanmıştır. MT yüklü kompozit kürelerin içerikleri Tablo 6.2’de verilmiştir.

Tablo 6.2 Metoprolol tartarat enkapsüle edilmiş hidrojel küreler

Kompozit Hidrojel Küre	Sodyum Aljinat (%w/v)	κ -Kerajin (%w/v)	Hidroksiapatit (HAP) (%w/v)	Çapraz Bağlama Ajani (%w/v)	
				CaCl ₂	KCl
MT1	2	1	---	2	2
MT2	2	1	---	4	4
MT1-H1	2	1	0,1	2	2
MT1-H2	2	1	0,15	2	2
MT2-H1	2	1	0,1	4	4

** Her hidrojel sentezlenirken eklenen MT miktarı %1 (w/v) değerindedir.

Çekirdek-kabuk yöntemi iki basamakta gerçekleştirilmiştir. Şekil 6.6'da çekirdek-kabuk yöntemi ile hidrojel küre sentez aşamaları yer almaktadır. İlk basamak Şekil 6.5'te anlatılan yöntem ile elde edilen kuru hidrojel kürelerin elde edilmesidir. Bu basamakta elde edilen küreler çekirdek-kabuk yönteminin çekirdek kısmını oluşturmuştur. İkinci basamakta kabuk kısmını oluşturmak için hazırlanan hidrojel çözeltisine çekirdek hidrojeller eklenmiştir. Hidrojel küreler çapraz bağlarındaki iyonik güç sayesinde küre formunu koruyarak bir kabuk tabakasını yapılarına eklemişlerdir. Birkaç dakikada tamamlanan bu basamaktan sonra kabuk tabakasının çapraz bağlanması için 50 mL hacimce oranı 1:1 olan kalsiyum klorür (CaCl₂)/potasyum klorür (KCl) tuz çözeltisi içerisine atılan hidrojel küreler sırasıyla süzme, yıkama ve kurutma işlemlerinden sonra buzdolabında saklanmıştır.



Şekil 6.6 Çekirdek-kabuk yöntemi ile hidrojel küre sentezi

Hazırlanan çekirdek-kabuk hidrojellerin içerikleri Tablo 6.3'te, MT yüklü çekirdek-kabuk hidrojellerin içerikleri ise Tablo 6.4'te verilmiştir.

Tablo 6.3 Şişme davranışları incelenen çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin özellikleri

Çekirdek-Kabuk Hidrojel Küre	Çekirdek	Kabuk			
		Sodyum Aljinat (%w/v)	κ -Kerajin (%w/v)	Çapraz Bağlama Ajanı (%w/v)	
				CaCl ₂	KCl
CS1/C1	C1	2	1	4	4
CS2/C5	C5	2	---	6	---
CS3/C5	C5	---	1	6	6
CS4/C1-H2	C1-H2	2	1	4	4

Tablo 6.4 Metoprolol tartarat enkapsüle edilmiş çekirdek-kabuk hidrojel küreler

Çekirdek-Kabuk Hidrojel Küre	Çekirdek	Kabuk			
		Sodyum Aljinat (%w/v)	κ -Kerajin (%w/v)	Çapraz Bağlama Ajanı (%w/v)	
				CaCl ₂	KCl
MT1/CS1	MT1	2	1	4	4
MT1-H1/CS2	MT1-H1	2	1	4	4
MT1-H1/CS3	MT1-H1	1	---	2	---
MT1-H1/CS4	MT1-H1	2	---	2	---
MT1-H1/CS5	MT1-H1	1	---	4	---
MT1-H1/CS6	MT1-H1	2	---	4	---

6.4 Hidrojel Kürelerin Dinamik Şişme Deneyleri

Şişme davranışı gösteren ağ yapılı polimerlerin karakterizasyonunda şişme eğrilerinin oluşturulması ve böylece şişme kinetiğinin incelenmesi önemlidir. Çalışılmak istenen çözücü ortamına yerleştirilen hidrojellerin zamana karşı kütledeki ya da hacmindeki değişikliklerin tespit edilmesi ile bu eğriler oluşturulmaktadır.

Sentezlenen hidrojel kürelerin dinamik şişme deneyleri pH değeri 1,2 olan sentetik mide sıvısı (SGF) ve pH değeri 7,4 olan sentetik bağırsak sıvısı (SIF) ortamlarında ve 25 ± 1 °C oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. SGF ve SIF çözeltileri bölüm 6.1.5 de yer aldığı şekilde hazırlanmış ve pH değerleri her deney öncesinde kontrol edilmiştir. Şişme deneyleri için belirli miktardaki kuru hidrojeller (W_0) 50 ml'lik SGF ve SIF içeren beherlere ilave edilmiştir. Kuru hidrojellerin SGF ve SIF çözeltileri içerisine ilave edildikleri an $t=0$ olarak kaydedilmiş ve belirli aralıklarla bu çözeltilerin içinden çıkarılıp üzerlerindeki fazla yüzey suları kurutularak tartımları alınmış ve t anındaki kürelerin ağırlıkları (W_t) kaydedilmiştir. Kütle değerlerindeki değişim sonlanana kadar düzenli olarak tartıma devam edilmiş ve zamana karşı çizilen bu değerler ile şişme eğrileri elde edilmiştir. % şişme oranı Denklem 6.1 yardımı ile hesaplanmıştır;

$$\% \text{Şişme Oranı} = \left[\frac{W_t - W_0}{W_0} \right] \times 100 \quad (6.1)$$

Bu denklemdeki;

W_0 = Başlangıçtaki kuru hidrojelin kütlesi (g);

W_t = t zamanındaki şişmiş hidrojelin kütlesi (g) dir [214]

Denge durumunda şişmiş hidrojel en büyük şişme değerine ulaşmıştır. Bu durumda hidrojeller tarafından adsorbe edilen su miktarı denge su (sıvı) içeriği (DSİ) cinsinden tarif edilir. Şişmenin gerçekleştiği çözücüyle dengede bulunan hidrojeller için dengede sıvı içeriği, DSİ;

$$DSİ = \left[\frac{W_D - W_0}{W_D} \right] \quad (6.2)$$

W_D = Dengedeki şişmiş hidrojinin kütlesi (g);

W_0 = Başlangıçtaki kuru hidrojinin kütlesi (g); ifade etmektedir [234, 235].

6.5 Hidrojel Kürelere Enkapsüle Edilen Metoprolol Tartarat Tayini

MT'nin konsantrasyonunu belirlemek için UV spektrometrede MT'nin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyu 223 nm olarak tespit edilmiştir. Daha sonra çalışmada gerekli kalibrasyon grafiğini çizebilmek için farklı konsantrasyonlarda MT çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden alınan 1ml lik örnekler sırayla quvarz mikroküvetlere alınarak ilaç bulunmayan referans çözeltiye karşı okutulmuş absorbans değerlerine ulaşılmıştır. Ölçülen absorbans değerlerine karşılık MT konsantrasyonları grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrisi elde edilmiş ve R^2 değeri 0,9999 olarak bulunmuştur.

İlaç yüklü hidrojel Bölüm 6.3'te anlatıldığı gibi hazırlanmıştır. Çapraz bağlanmanın gerçekleştiği tuz çözeltisinde bekletilen hidrojel küreler yapısındaki ilacın bir kısmını bu sırada kaybetmektedir. Kaybedilen ilaç miktarının tespiti için çapraz bağlanma için kullanılan tuz çözeltisi ve yıkama suyundan alınan numunelerin, çizilen kalibrasyon eğrileri kullanılarak UV spektrometrede ilaç konsantrasyonları belirlenmiştir Aşağıdaki denklem kullanılarak MT % enkapsülasyon verimi (%EE) elde edilmiştir;

$$\%EE = \left[\frac{M_i - M_f}{M_i} \right] \times 100 \quad (6.3)$$

Burada,

M_i : başlangıçtaki sodyum aljinat- κ -kerajin karışımına eklenen MT miktarını (mg);

M_f : tuz çözeltisinde tayin edilen MT miktarını (mg) belirtmektedir.

İlaç yükleme kapasitesi (Q; mg. ilaç/g. küre) hidrojel karakterizasyonunda ve salım çalışmalarında kullanılan bir diğer önemli parametredir. Q değeri Denklem 6.4 ve Denklem 6.5 yardımıyla hesaplanmıştır;

$$\text{Yüklenen ilaç miktarı (mg)} = M_i - M_f \quad (6.4)$$

$$Q(\text{mg. ilaç/g. küre}) = \frac{\text{Yüklenen İlaç (mg)}}{\text{Toplam Küre Ağırlığı (g)}} \quad (6.5)$$

6.6 Hidrojel Kürelerden Metoprolol Tartarat Salım Deneyleri

İlaç yüklü hidrojel kürelerden MT salım deneyleri hazırlanan sentetik mide sıvısı (SGF) ve sentetik bağırsak sıvısı (SIF) ortamlarında gerçekleştirilmiştir. Salınan MT konsantrasyonu UV spektrometresinde belirlenmiştir. Öncelikle MT'ın SGF ve SIF çözeltilerindeki kalibrasyon eğrileri hazırlanmıştır. Belirlenen her bir pH değeri için ayrı ayrı hazırlanan 0,1 mg/mL stok MT çözeltileri ilgili tampon çözelti kullanılarak 0-2-4-6-8-10 µg/mL konsantrasyonlarına seyreltilmiştir. Çalışılan pH değerindeki tampon çözeltiler referans olarak kullanılarak 223 nm dalga boyunda absorbans değerleri okunmuş ve MT konsantrasyonlarına karşı absorbans değerleri ile kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Elde edilen kalibrasyon eğrilerinin R² değerleri pH 1,2 ve 7,4 için sırasıyla 0,9999 ve 0,9979 şeklindedir.

MT salım çalışmaları 25 mL'lik tampon çözeltilerde, 37°C'de ve 100 rpm'deki çalkalamalı su banyosunda yapılmıştır. Belirlenen miktarda kuru haldeki MT yüklü küreler salım ortamına ilave edilmiştir. Belirli zaman aralıklarında çözeltilerden mikro pipet yardımıyla 100 µL numuneler alınarak deney tüplerine konmuş ve UV analizine hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan kalibrasyon eğrileri kullanılarak UV spektrometresinde okunan absorbanslara karşılık gelen konsantrasyonlar ölçülmüştür. %Kümülatif MT salınımı (%KS) Denklem 6.6 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\%KS = \frac{M_t}{M_{\infty}} \times 100 \quad (6.6)$$

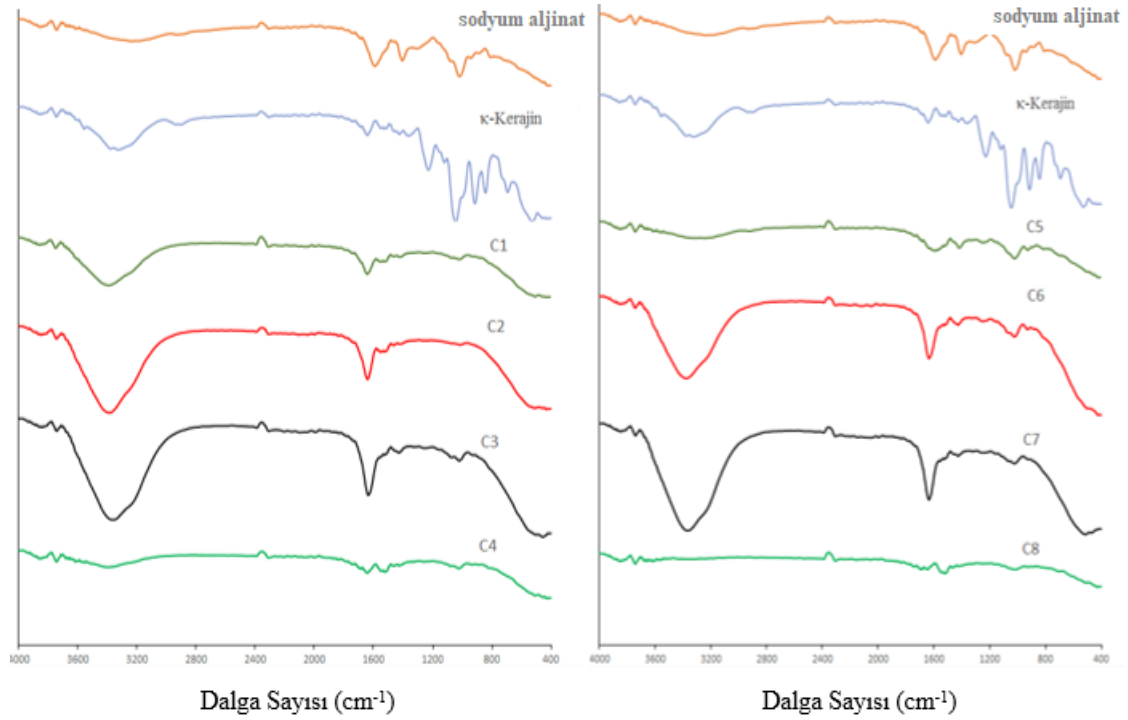
Burada; M_t: t zaman sonra salınan MT (mg) miktarını; M_∞: başlangıçta kürelere yüklenen MT (mg) miktarını göstermektedir.

7.1 Hidrojel Kürelerin Karakterizasyonu

7.1.1 Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrumları (FT-IR)

Sodyum aljinat, κ -kerajin ve hazırlanan kompozit hidrojellerin 400-4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında gerçekleştirilen FT-IR analizleri Şekil 7.1, Şekil 7.2 ve Şekil 7.3'te verilmiştir.

Şekil 7.1'de sodyum aljinat, κ -kerajin ve farklı konsantrasyonlarda çapraz bağlayıcı (CaCl_2 ve KCl) kullanılarak elde edilmiş kompozit hidrojellerin spektrumları görülmektedir. Sodyum aljinatın spektrumunda görülen 3100 cm^{-1} -3500 cm^{-1} arasındaki geniş bant -OH germe titreşimlerinden kaynaklanmaktadır [207, 236]. 1588 cm^{-1} 'de görülen pik karboksil (COO^-) grubunun asimetrik gerilme titreşimi; 1403 cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik ise yine karboksil grubunun simetrik gerilme titreşim modunu göstermektedir [237]. 2930 cm^{-1} 'de gözlenen pik alifatik grupların C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmakta iken 830 cm^{-1} 'de gözlenen pik ise eter gruplarının O-C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır [236, 238]. 1068 cm^{-1} 'de gözlenen pik C=O yapısının esneme titreşimlerinden oluşmaktadır. κ -kerajin'nin spektrumu incelendiğinde 3350-3550 cm^{-1} arasındaki geniş bandın polisakkaritlere özgü -OH hidroksil grubu germe titreşimlerinden kaynaklandığı görülmektedir. 2930 ve 2937 cm^{-1} 'de gözlenen pikler alifatik grupların C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmakta iken 1639 cm^{-1} 'de gözlenen pik karbonil fonksiyonel gruplarının (C=O) titreşiminden kaynaklanmaktadır [236]. Spektrumda 838 cm^{-1} , 913 cm^{-1} , 1042 cm^{-1} ve 1225 cm^{-1} noktalarında keskin pikler mevcuttur. Bu pikler sırası ile d-galaktos-4-sülfat; 3,6-anhidro-d-galaktos; glycosidic bağlar ve ester sülfat gerilme titreşimleri sonucu ortaya çıkmıştır [239-241].



Şekil 7.1 Kompozit hidrojel kürelerin FT-IR spektrumları a) %1 κ -kerajin b) %2 κ -kerajin

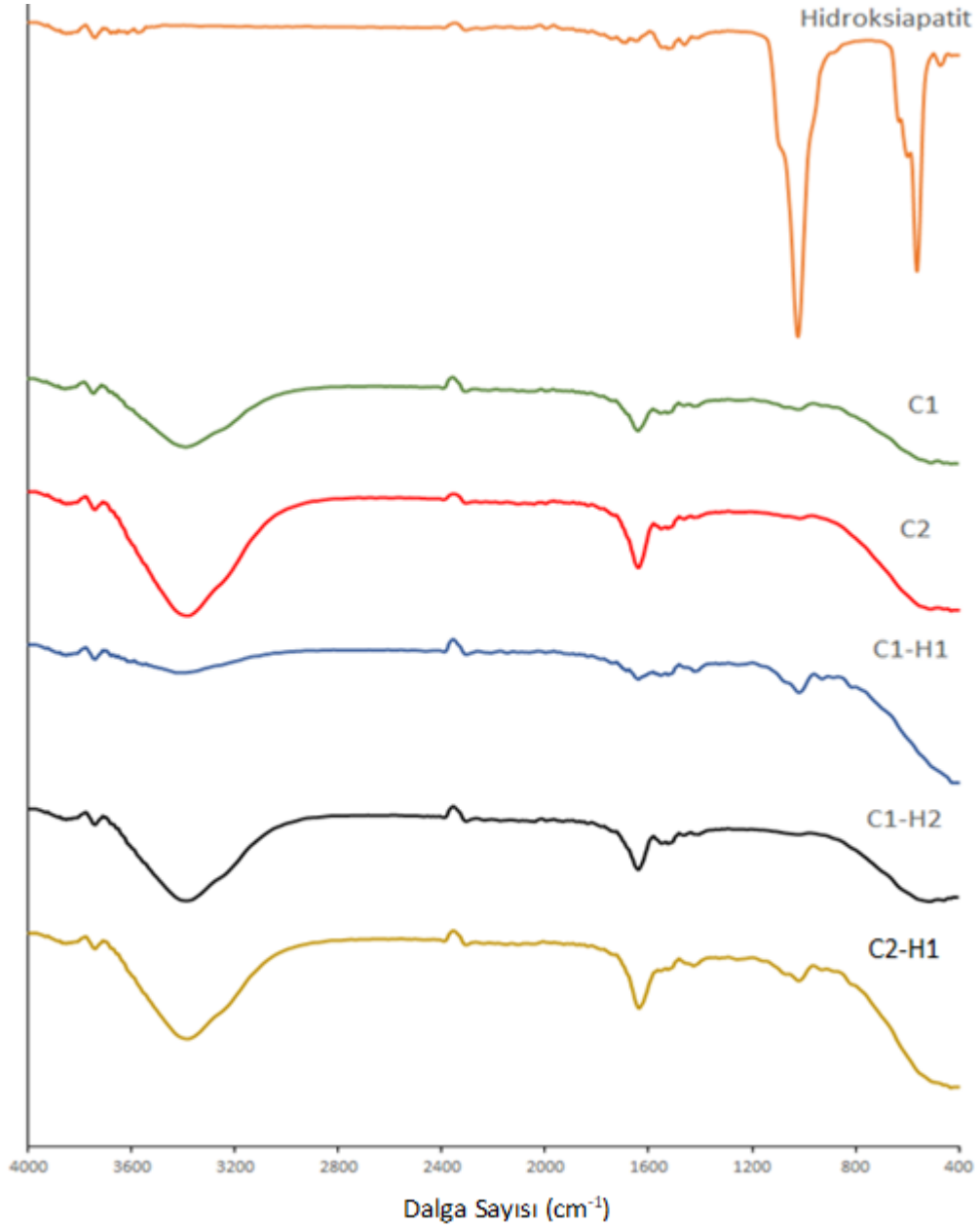
Şekil 7.1’de görülen C1, C2, C3 ve C4 numunelerinin spektrumları sırası ile %2, %4, %6 ve %10 konsantrasyonlardaki çapraz bağlayıcı CaCl_2 ve KCl tuzları ile çapraz bağlanmış sodyum aljinat/ κ -kerajin kompozit hidrojel kürelere aittir. Bu hidrojel kürelerin herbirinde 3100 cm^{-1} - 3500 cm^{-1} arasındaki polisakkaritlere özgü -OH hidroksil grubu germe titreşimlerinden kaynaklanan geniş bandın mevcut olduğu görülmektedir. Tuz konsantrasyonunun artışıyla birlikte C1, C2 ve C3 numunelerinde -OH’nın titreşiminin şiddetinde bir artış görülmekle birlikte en yüksek tuz konsantrasyonuna sahip C4 numunesinde bu pikin çok zayıf olduğu görülmektedir. Sodyum aljinatta 1588 cm^{-1} ’de görülen karboksil (COO^-) grubunun ve κ -kerajin’nin 1639 cm^{-1} ’de gözlenen karbonil fonksiyonel gruplarının (C=O) titreşimleri ile oluşan piklerin kompozit hidrojellerin spektrumlarında $1631\text{-}1641 \text{ cm}^{-1}$ bandına kaydığı görülmektedir. Artan tuz konsantrasyonu ile bu pik şiddetinde de artış görülmekle birlikte C4 numunesinde tam tersi olarak azalmıştır. 2930 cm^{-1} ’de gözlenen alifatik grupların C-H gerilme titreşiminden kaynaklanan pik ise kompozit hidrojellerde kaybolmuştur. Her hidrojinin spektrumunda görülen 1000 cm^{-1} - 1017 cm^{-1} aralığındaki pikler C-O-C gerilme titreşimlerinden kaynaklanmakta iken 1420

cm^{-1} –1455 cm^{-1} aralığındaki değerlerindeki pikler ise karboksilat gruplarının simetrik genişlemelerinden kaynaklanmaktadır ve değişen tuz konsantrasyonu ile değişiklik göstermediği görülmektedir [236]. Şekil 7.1’de a ve b’deki hidrojellerin spektrumları karşılaştırıldığında her bir hidrojin kompozit yapısındaki kerajinin konsantrasyonun değişmesi ile spektrum piklerinde değişiklik olmadığı görülmektedir.

Şekil 7.2’de katkı maddesi olarak kullanılan Hidroksiapatitin, katkı maddesiz kompozit hidrojellerin ve bu hidrojellerin katkı maddesi ilaveli hallerinin spektrumları yer almaktadır. Yapıya girmemiş saf toz HAP spektrumu incelendiğinde 3405 cm^{-1} ve 1632 cm^{-1} civarındaki zayıf pikler su moleküllerinden kaynaklanmaktadır. HAP kristallerindeki O-H grubunun varlığı 3571 cm^{-1} civarındaki zayıf pikler ile tespit edilmiştir. PO_4^{3-} grubunun oluşturduğu titreşimler 1090 cm^{-1} ve 1021 cm^{-1} arasında, 617 cm^{-1} , 579 cm^{-1} ve 477 cm^{-1} civarında mevcuttur. 962 cm^{-1} ve 875 cm^{-1} civarında görülen zayıf pikler ise HPO_4^{2-} grubunu göstermektedir. 629 cm^{-1} civarında OH- grubuna ait titreşimlerden oluşan pikler yer almaktadır. CO_3^{2-} gruplarının varlığını 1600 cm^{-1} ve 1452-1414 cm^{-1} civarında görülen zayıf titreşimler gösterir ve ortamdaki CO_2^{2-} ’nin tam olarak uzaklaştırılamadığının göstergesidir [242, 243].

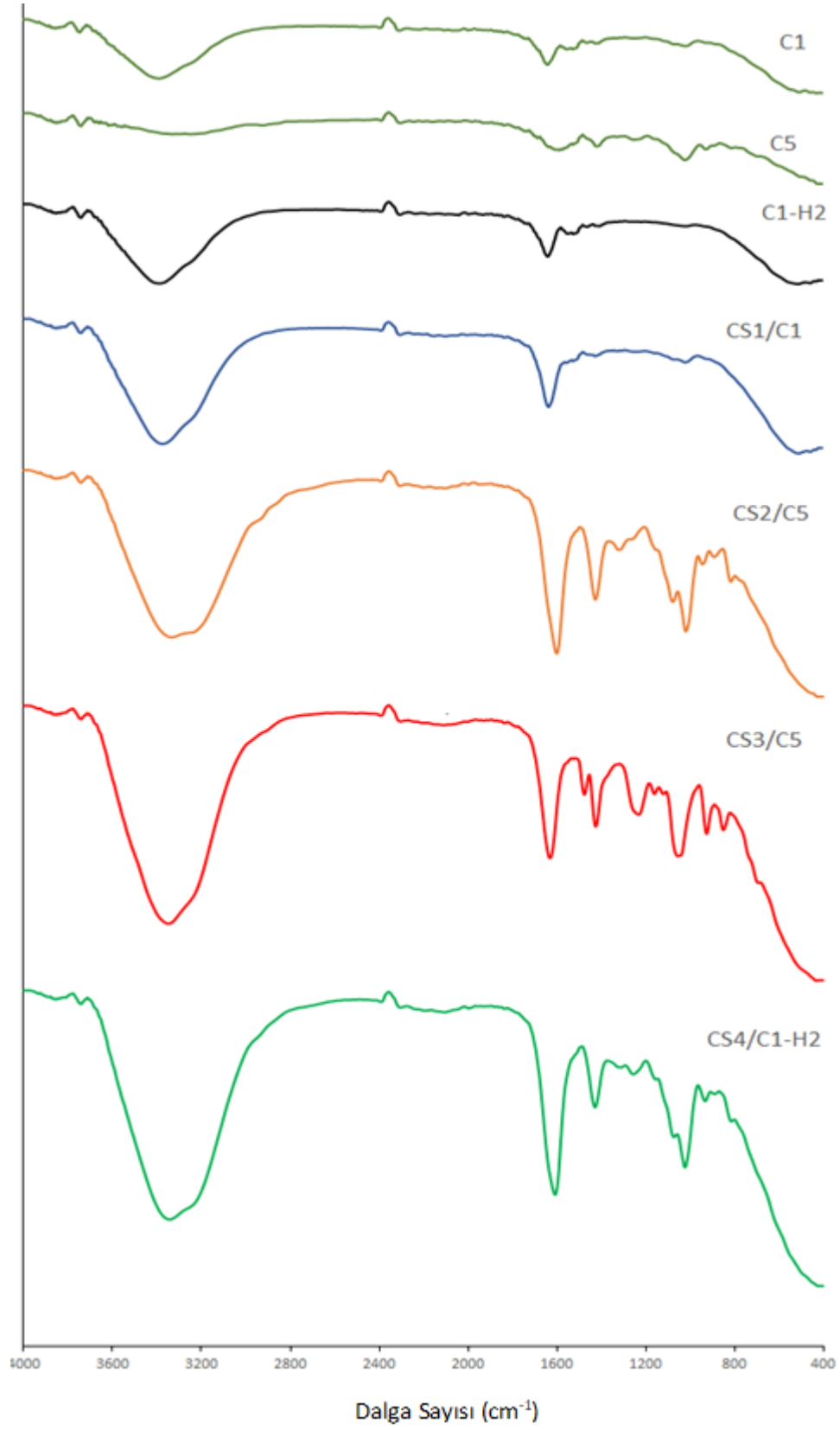
C1-H1, C1-H2 ve C2-H1 numunelerinin FT-IR spekturumları incelendiğinde spektrumlarda HAP’ın yapısında bulunan 1090 cm^{-1} ve 579 cm^{-1} civarındaki karakteristik keskin piklerin kompozit spektrumlarında tam olarak görülmemesi HAP’ın bileşikte zayıf kristalize olduğu şeklinde yorumlanmıştır [242].

Şekil 7.3’te çekirdek-kabuk yöntemiyle elde edilen hidrojellerin ve bu hidrojellerin çekirdek kısmında yer alan kompozit hidrojel kürelerin spektrumları karşılaştırmalı olarak birlikte verilmiştir. CS1/C1 çekirdek-kabuk hidrojel C1 hidrojel küreyi çekirdek kısmında barındırırken kabuk kısmı yine kompozit sodyum aljinat/ κ -kerajinden oluşmaktadır. Spektrumlar incelendiğinde polisakkaritlerin karakteristik özellikleri olan 3400 cm^{-1} civarındaki -OH grubunun germe titreşimleri ve 1639 cm^{-1} civarındaki karbonil fonksiyonel gruplarının ($\text{C}=\text{O}$) titreşim pikleri çekirdek-kabuk hidrojellerinde de mevcut olmakla birlikte şiddetinde bir artışın olduğu görülmektedir.



Şekil 7.2 Hidroksiapatit katkılı hidrojel kürelerin FT-IR spektrumları

Hidrojellerin spektrumlarında görülen 1000 cm⁻¹–1017 cm⁻¹ aralığındaki pikler C-O-C gerilme titreşimlerinden kaynaklanmakta iken 1420 cm⁻¹–1455 cm⁻¹ aralığındaki değerlerindeki pikler ise karboksilat gruplarının simetrik genişlemelerinden meydana gelmektedir ve ortak olduğu görülmektedir.



Şekil 7.3 Çekirdek-kabuk yöntemiyle hazırlanmış hidrojel kürelerin FT-IR spektrumları

C5 hidrojelinin çekirdek kısmında ve sodyum aljinatın kabuk kısmında kullanılması ile elde edilen CS2/C5 çekirdek-kabuk hidrojelinin spektrumu incelendiğinde, kompozit hidrojele ait karakteristik piklerin yanında sodyum aljinatın kompozit dışındaki piklerinin varlığı da görülmektedir. Sodyum aljinattan kaynaklı 1588 cm^{-1} 'de görülen pik karboksil (COO^-) grubunun asimetrik gerilme titreşimi; 1403 cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik ise yine karboksil grubunun simetrik gerilim titreşim modunu göstermektedir [237]. 2930 cm^{-1} 'de gözlenen zayıf pik alifatik grupların C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmakta iken 830 cm^{-1} 'de gözlenen pik ise eter gruplarının O-C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır [236, 238]. 1068 cm^{-1} 'de gözlenen pik C=O yapısının esneme titreşimlerinden oluşmaktadır. Kabuk kısmında kompozit dışında yalnız başına yer alan sodyum aljinatın varlığı spektrumdaki farklılık gösteren pikler ile kanıtlanmıştır.

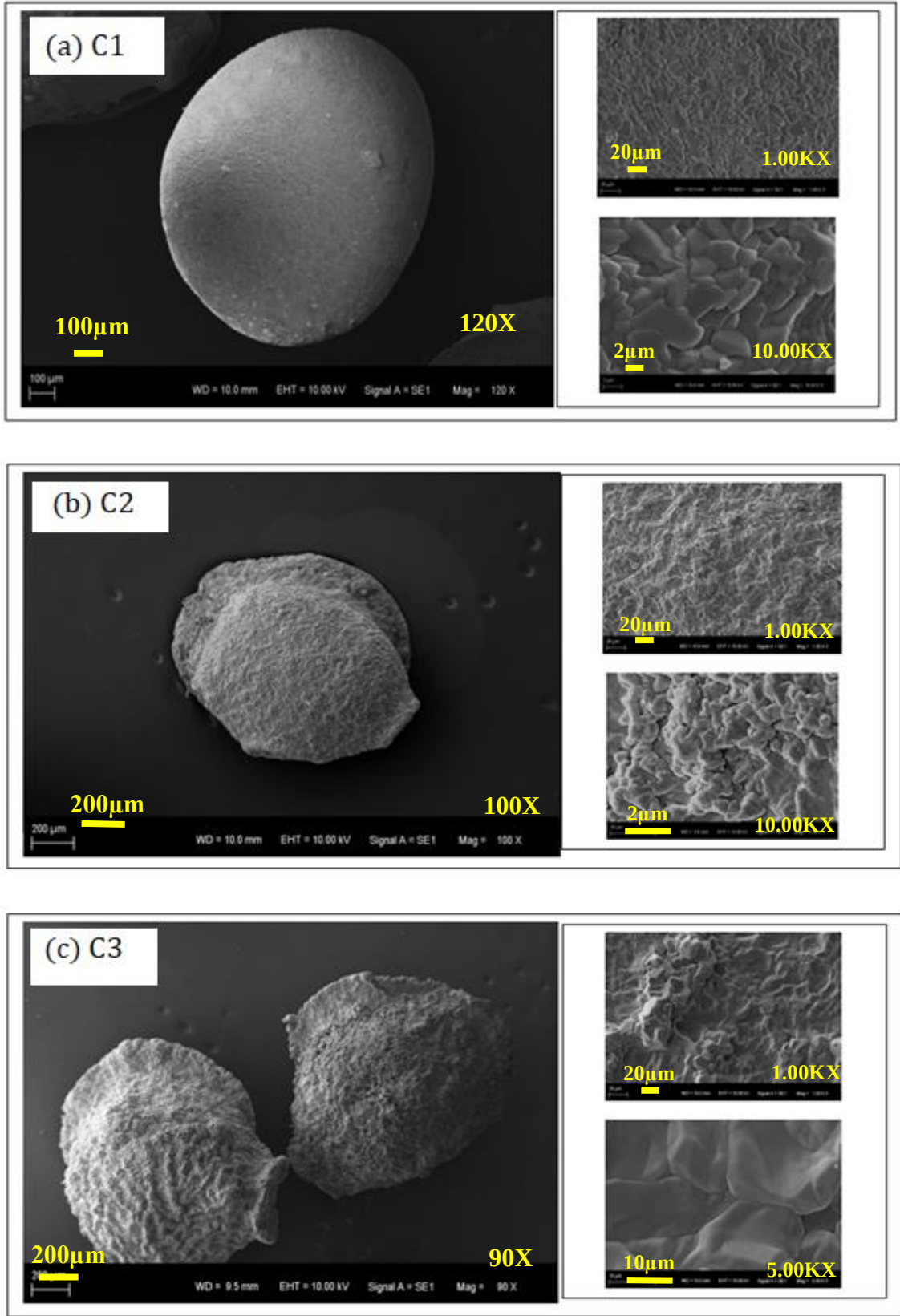
C5 hidrojelinin çekirdek kısmında ve κ -kerjinin kabuk kısmında kullanılması ile elde edilen CS3/C5 çekirdek-kabuk hidrojelinin spektrumu incelendiğinde, kompozit hidrojele ait karakteristik piklerin yanında κ -kerjinin kompozit dışındaki piklerinin varlığı da görülmektedir. Spektrumda 838 cm^{-1} , 913 cm^{-1} , 1042 cm^{-1} ve 1225 cm^{-1} noktalarında keskin pikler mevcuttur. Bu pikler sırası ile d-galaktos-4-sülfat; 3,6-anhidro-d-galaktos; glycosidic bağlar ve ester sülfat gerilme titreşimleri sonucu ortaya çıkmıştır ve κ -kerjin ile oluşturulmuş kabuk kısmından kaynaklanmaktadır [239-241]. Kabuk kısmında kompozit dışında yalnız başına yer alan κ -kerjinin varlığı spektrumdaki farklılık gösteren pikler ile kanıtlanmıştır.

7.1.2 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Görüntüleri

Çalışma kapsamında sentezlenen çapraz bağlı hidrojellerin yüzey gözenekliliği hakkında bilgi edinebilmek amacıyla yüzey ve kesit görüntüleri Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılarak alınmış ve Şekil 7.4, Şekil 7.5, Şekil 7.6'da sunulmuştur. Şekillerde yer alan farklı büyütme ölçekleri kullanılarak oluşturulmuş SEM mikrografları çapraz bağlanmalar sonucunda oluşan gözenek, kanal, boşluk ve yığılmalar hakkında görsel fikir vermektedir.

Elde edilen SEM fotoğraflarının tamamı sentezlenen hidrojellerin yıkanıp kurutulmasından sonra alınmıştır.

Farklı Tuz Konsantrasyonlarında Hazırlanan Hidrojellerin SEM Analizleri



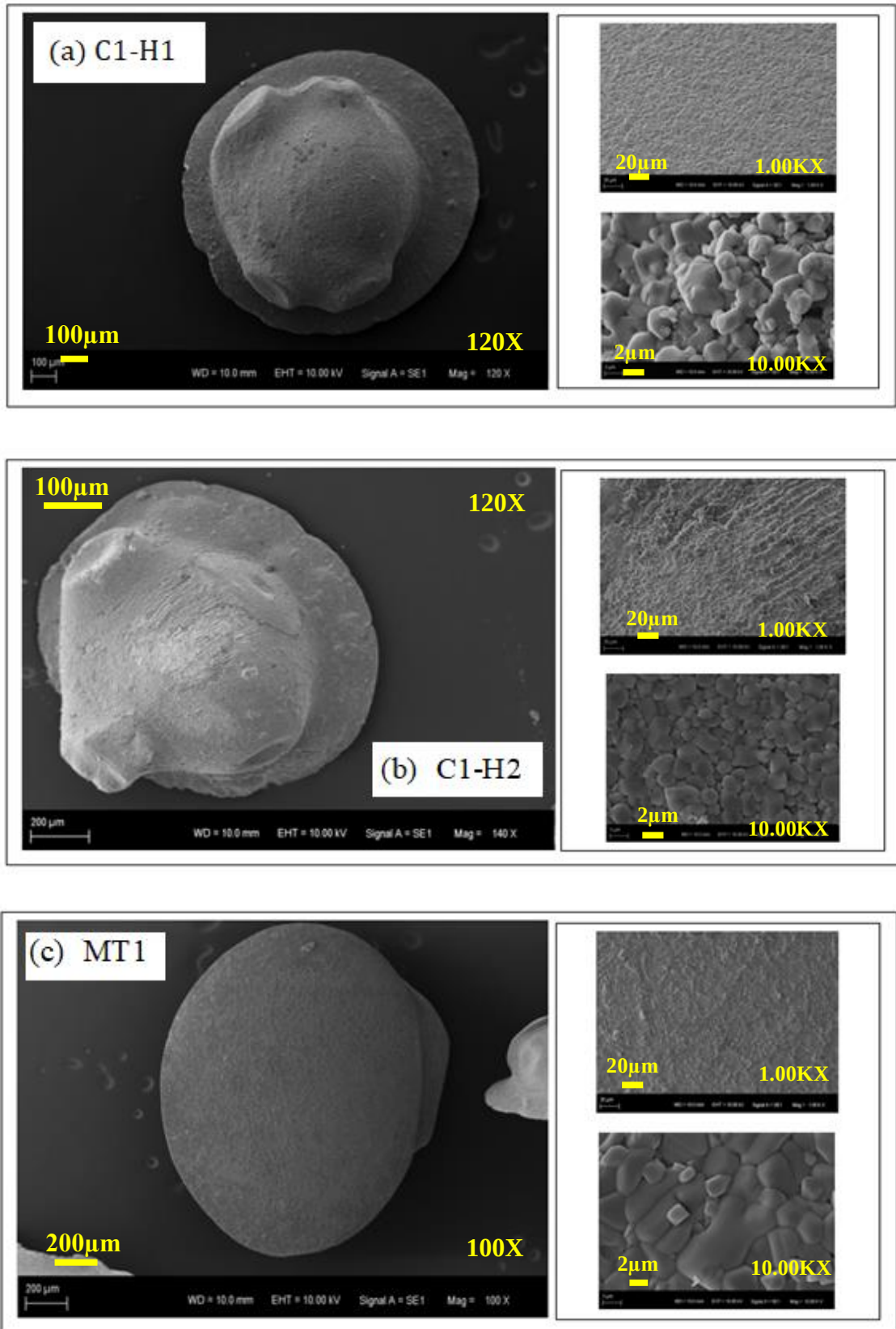
Şekil 7.4 Kompozit hidrojel kürelerin SEM mikrografları a) C1, b) C2, c) C3

Şekil 7.4 a, b, c’de k-kerajin-sodyum aljinat oranı aynı, sırasıyla %2, %4 ve %6 konsantrasyonlu tuz çözeltisinde çapraz bağlanmış hidrojel kürelerin SEM mikrografları yer almaktadır. Şekil 7.4.a incelendiğinde en düşük tuz konsantrasyonunda sentezlenmiş C1 hidrojelinin yüzeyinin diğerlerine göre daha pürüzsüz ve şeklinin küresel olduğu görülmektedir. Artan çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile yüzey pürüzlülüğünün arttığı ve küresel şeklinin hafif de olsa deformasyona uğradığı görülmektedir.

Farklı tuz konsantrasyonlarında sentezlenmiş hidrojel kürelerin 1.000X büyütme oranındaki SEM mikrografları incelendiğinde yüzeyin homojen yapıya sahip olduğu görülmektedir ve artan çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ile yüzeyin pürüzlülüğü daha net ortaya çıkmaktadır. 10.000X ve 5.000X büyütme ölçeğindeki SEM mikrografları incelendiğinde yüzeylerde gözenek ve içe doğru ilerleyen kanal ve boşluklar izlenmemiş aksine sıkı ve düzenli örgü oluşturduğu görülmüştür.

Hap Katkılı ve İlaç Yüklü Hidrojellerin SEM Analizleri

Şekil 7.5 a ve b’de sırası ile %0,05 ve %0,1 HAP katkı C1-H1 ve C1-H2 numunelerinin SEM mikrografları yer almaktadır. HAP katkısının hidrojel kürelerin yüzey pürüzsüzlüğü ve homojenliğine bir etkisinin olmadığı HAP katkısız sentezlenmiş C1 numunesinin (Şekil 7.4 a) SEM mikrografları ile karşılaştırıldığında görülmektedir. Ancak HAP katkısı hidrojellerin küresel şekillerinde deformasyona sebep olmuştur. Şekil 7.5 a’daki 10.000X büyütülmüş fotoğraflar incelendiğinde hidrojel kürelerin gözeneksizliğini korumakla birlikte yapısının gevşediği ve yığınlar arasında mikro ölçekli boşluklar oluştuğu görülmüştür.



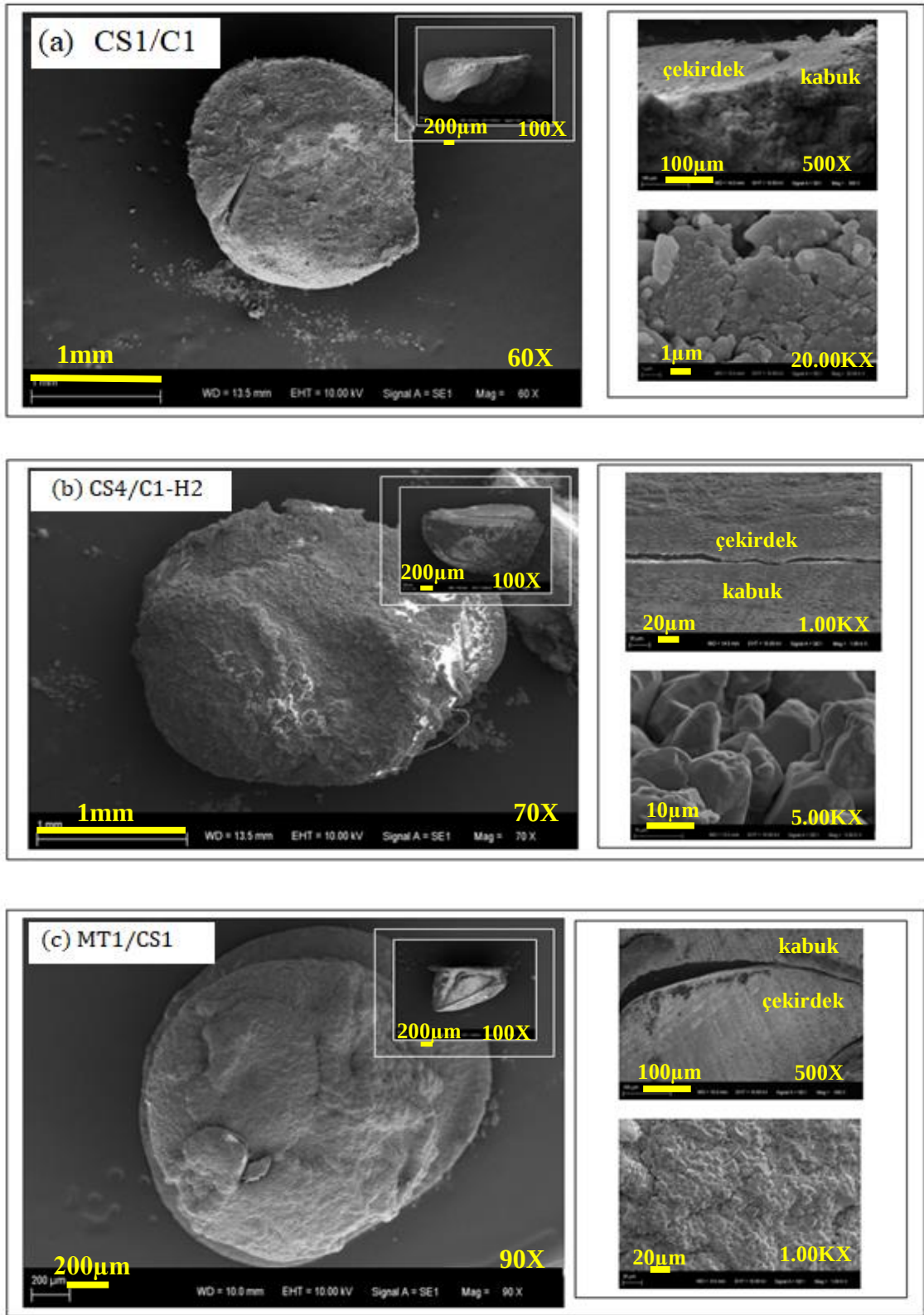
Şekil 7.5 HAP katkılı ve MT yüklü hidrojel kürelerin SEM mikrografları a) C1-H1, b) C1-H2, c) MT1

Şekil 7.5 c’de ilaç enkapsüle edilmiş MT1 hidrojel kürenin mikrografları yer almaktadır. MT1 numunesinin mikrograflarının Şekil 7.4 a’da yer alan C1 numunesine ait mikrograflar ile karşılaştırıldığında, ilacın hidrojel yüzeyinde bir değişikliğe neden olmadığı görülmektedir.

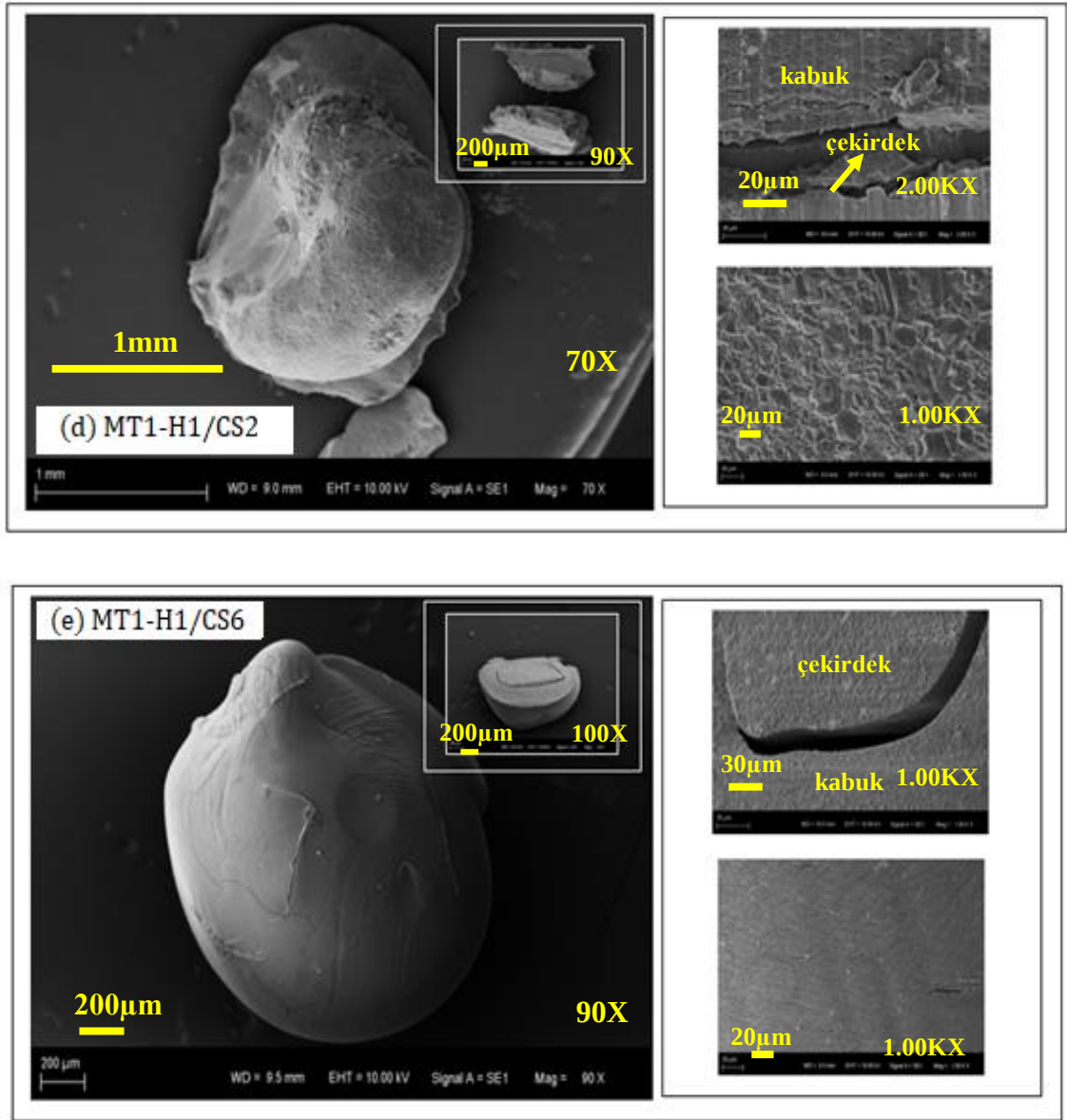
Çekirdek-Kabuk (Core-Shell) Hidrojellerin SEM Analizleri

Çekirdek-kabuk yöntemiyle elde edilmiş hidrojel kürelerin yüzey ve kesit SEM mikrografları Şekil 7.6’da verilmiştir. Özellikle numunelerin kesit mikrografları incelendiğinde, çekirdek-kabuk hidrojellerinin çekirdek ve kabuk arasındaki ara yüzeyleri SEM mikrografları ile tespit edilmiştir. Ahn ve arkadaşlarının (2014) yaptığı çalışmada çekirdek ve kabuk yapıları arasındaki arayüzü gözlemek için yapılan SEM analizi sonucu elde edilen migrograflar incelendiğinde tüm örneklerin kesit görüntülerinde çekirdek ve kabuk bileşenleri kolayca ayırt edilebilmektedir. Çekirdek ve kabuk bileşenleri arasındaki arayüzde gözlemlenen ayrılmayla oluşan alan minimaldir ve şişme durumunda tamamen kaybolmakta olup sorun teşkil etmediğini bildirmişlerdir [211]. Badruddoza ve arkadaşları (2016) çekirdek-kabuk hidrojeller üzerine yaptıkları çalışmada, değişen parametreler sonucu elde edilen farklı kabuk tabakaların kalınlıkları ve çekirdek ile kabuk kısımlarının birleşim durumunu örneklerin kesit SEM migrofları ile ortaya çıkarmışlardır [244]. Bu sonuçlar Şekil 7.6’da yer alan SEM migrograflarını da desteklemektedir.

Şekil 7.6 a, b, c ve d’de verilen mikrograflar, farklı çekirdek kompozit hidrojel içeren fakat aynı kabuk hidrojel katmanına sahip hidrojel kürelere aittir. Numunelerin kabuk kısmı %4 tuzda çapraz bağlanmış kompozit hidrojelden oluşmaktadır. Şekil 7.6 e’de çekirdek kısmında ilaç yüklü kompozit hidrojel (MT1-H1), kabuk kısmında ise sadece sodyum-aljinatın çapraz bağlandığı katmana sahip hidrojelin (MT1-H1/CS6) mikrografları yer almaktadır. Migrograflar incelendiğinde sodyum aljinat tabakanın homojen ve pürüzsüz yüzey yapısıyla birlikte yığın, örgü yapıdan uzak tek boyutlu stabil morfolojisi dikkat çekmektedir. Ayrıca bu hidrojel kürenin 1.000X ölçekli büyütülmüş migrografi incelendiğinde çok sayıda çatlak olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 7.6 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin SEM mikrografları a) CS1/C1, b) CS4/C1-H2, c) MT1/CS1, d) MT1-H1/CS2, e) MT1-H1/CS6



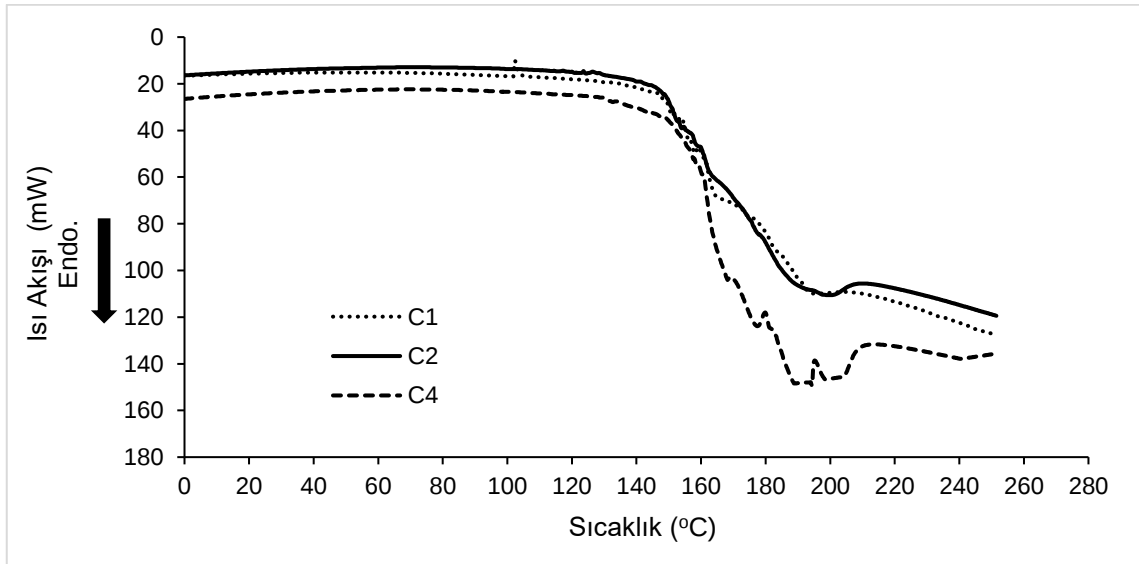
Şekil 7.6 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin SEM mikrografları a) CS1/C1, b) CS4/C1-H2, c) MT1/CS1, d) MT1-H1/CS2, e) MT1-H1/CS6 (Devamı)

Elnashar ve arkadaşları (2009) sodyum aljinatın CaCl_2 ile çapraz bağlayarak elde ettikleri hidrojel kürelerin kürelerin yüzey morfolojisini inceledikleri çalışmada, sodyum aljinat konsantrasyonunun arttırılmasıyla kürelerin yüzey morfolojisinin düzeldiğini SEM migrografları ile açıklamışlardır. Ancak sodyum aljinat konsantrasyonu %3 (w/v)'ün üzerinde alındığında hidrojel kürelerin hazırlanmasının zorlaştığını bildirmişlerdir [214].

7.1.3 Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analiz Sonuçları

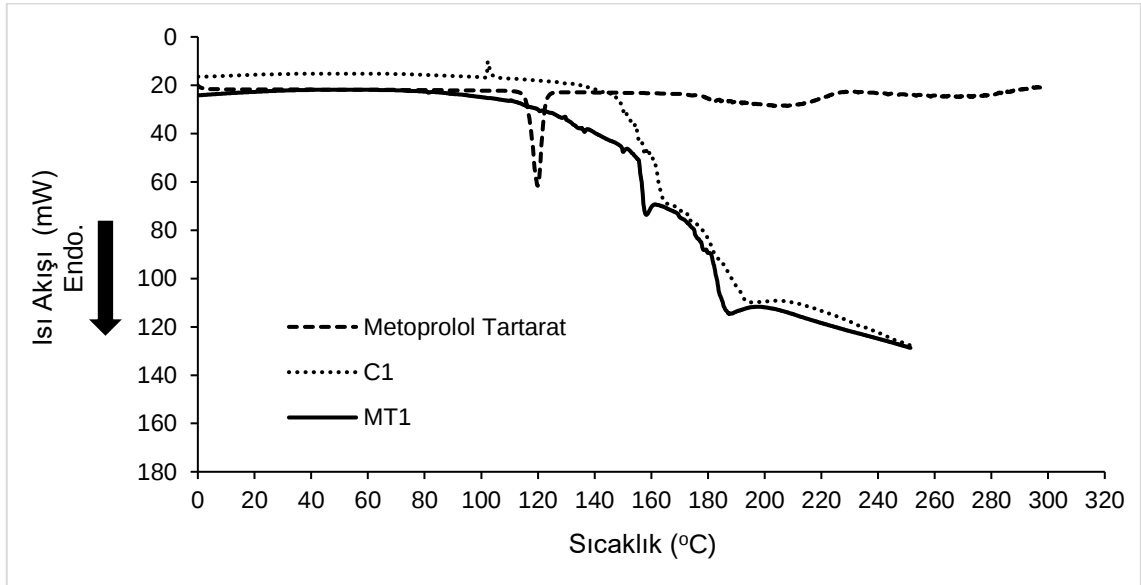
Sodyum aljinat/ κ -kerajin kompozitlerinin uyumluluğu, ortaya çıkan faz davranışının kontrol edilmesi için kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte faz davranışı fiziksel kimyayı etkileyebilmektedir. Kompozit biyopolimer sistemlerinin hareketliliğinin sınırının belirlenmesinde T_g önemli bir kriter olarak karşımıza çıkmaktadır [245].

Şekil 7.7 ve Şekil 7.8’de çalışmada sentezlenmiş hidrojel kürelerin T_g değrelerinin belirlendiği DSC diyagramları yer almaktadır. Şekil 7.7’de yer alan %2 konsantrasyon tuz çözeltisinde çapraz bağlanarak hazırlanmış C1 hidrojel için T_g değeri yaklaşık olarak 193°C iken %4 konsantrasyon tuz çözeltisinde çapraz bağlanarak hazırlanmış C2 hidrojelinin T_g değeri yaklaşık olarak 191°C olarak tespit edilmiştir. Tuz konsantrasyonunun %2’den %4’e çıkmasının T_g değeri üzerinde çok fazla etkisinin olmadığı görülmüştür. Şekil 7.7’de yer alan %10 konsantrasyon tuz çözeltisinde çapraz bağlanarak hazırlanmış C4 hidrojel DSC diyagramı incelendiğinde ise, diğerlerinden farklı olarak 3 geçiş sıcaklığının olduğu ($\sim 177^\circ\text{C}$, 189°C , 204°C) belirlenmiştir. DSC eğrisinde tek T_g değeri bulunmasının fazlardaki iç içe geçmenin daha iyi olduğunun göstergesi olabileceği düşünülmektedir. C4 hidrojelindeki birden fazla T_g değerinin varlığı ise fazlar arası ayrılamanın söz konusu olabileceğini gösterebilir [246].



Şekil 7.7 Farklı tuz konsantrasyonlarında hazırlanan kompozit hidrojel kürelerin DSC diyagramları

Şekil 7.8’de yer alan toz haldeki metoprolol tartaratın (MT) DSC termogramı incelendiğinde yaklaşık olarak 119°C’de keskin endotermik pik ile erime noktası görülmektedir. İlaç yüklü MT1 hidrojelinin DSC termogramında MT’nin karakteristik erime piki görülmemiştir. Bu durumun ilacın hidrojel ağ yapısı içerisinde amorf bir formda düzgün dağılım gösterdiği şeklinde yorumlanabilir [247, 248]. İlaç yüksüz C1 yaklaşık olarak 193°C sıcaklıkta T_g değerine sahipken aynı koşullarda sentezlenmiş ilaç yüklü MT1 hidrojeli yaklaşık olarak 157°C ve 187°C noktalarında T_g değerlerine sahiptir ve C1 hidrojelinin T_g değerinden daha düşüktür. Kulkarni ve arkadaşları (2011) yapmış oldukları çalışmada, ilaç yüklenmiş hidrojellerde ekstra boş alanların oluşmasının gevşek polimer ağ yapısına sebep olduğunu ve T_g sıcaklığının düştüğünü bildirmişlerdir [247].



Şekil 7.8 İlaç etkeni MT’nin, boş hidrojel küre C1’in ve MT enkapsüle edilmiş MT1 hidrojel kürenin DSC diyagramları

7.2 Hidrojellerin Dinamik Şişme Deney Sonuçları

Konrollü salım sisteminde kullanılmak üzere sentezlenen hidrojeller ile ilgili önemli karakterizasyon parametreleri içeren hidrojel kürelerin dinamik şişme deney sonuçları bu bölümde yer almaktadır. Hidrojel küreler farklı pH değerlerine sahip sentetik mide sıvısı (simulated gastric fluid, SGF) (pH 1,2) ve sentetik bağırsak sıvısı (simulated intestinal fluid, SIF) (pH 7,4) içinde şişme testlerine tabi tutulmuştur. Çapraz bağlama ajanı olan tuz çözeltilerinin farklı konsantrasyonu, kompozit

içindeki κ -kerajin konsantrasyonu, katkı maddesi olarak kullanılan HAP'ın etkisi ve çekirdek-kabuk yöntemiyle hazırlanan hidrojellerin şişme diyagramları aşağıda yer almaktadır.

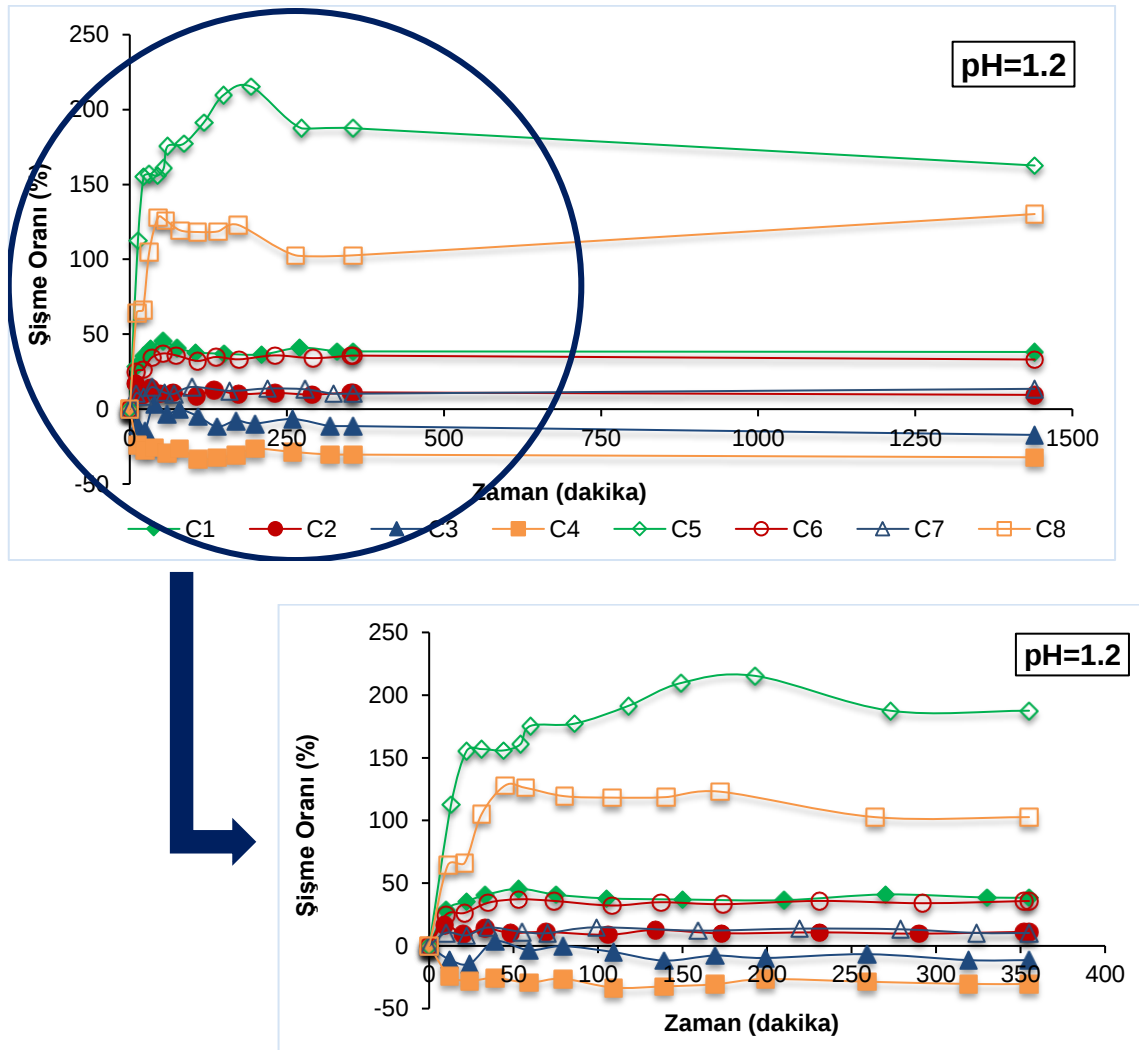
Hidrojellerin şişme eğrileri incelendiğinde tüm ortamlarda şişme işleminin başlangıcında şişme hızının yüksek olduğu görülmektedir. Çünkü şişme mekanizmasının kontrolü iyonik kimyasal potansiyel farkı ile gerçekleşmektedir ve hidrojel ile çözelti ortamının karşılaştığı ilk anlarda bu fark en yüksek seviyedir. Bundan sonra iç ve dış iyonlar denge durumlarına ulaşırlar ve iyonik kimyasal potansiyel farkından daha az olan polimer ve çözücü arasındaki etkileşimler ön plana çıkar. Sonuç olarak şişme oranı azalır ve dengeye ulaşılır [212].

İyonik özellikteki hidrojeller için çözücü ortamının pH değeri şişme dinamiğini etkileyen faktörlerden birisidir. Bunun için çalışmada asidik (pH 1,2) ve alkali (pH 7,4) olmak üzere iki ortamda hidrojellerin şişme davranışları incelenmiştir. Genel bir bakışla pH'a duyarlı anyonik hidrojellerin alkali ortamda asidik ortama göre daha fazla şişmesi durumu sentezlediğimiz hidrojellerde de görülmektedir. Kompozit hidrojinin yapısındaki karboksilik grupların protonasyonundan ve yapıdaki κ -kerajin hidroksil gruplarında daha fazla hidrojen bağının oluşmasıyla daha kompakt ağlara sebep olmasından dolayı asidik ortamda daha az şişme gerçekleşmektedir. Alkali ortamda ise hidrojen bağlarını kırarak ağı iten ve yapıya daha fazla suyun girmesine izin verecek şekilde genişleten karboksilik asit gruplarının iyonlaşmasına bağlı olarak polimer zincirlerinin elektrostatik olarak itilmesiyle gerçekleşen şişmenin oranı yüksektir [212].

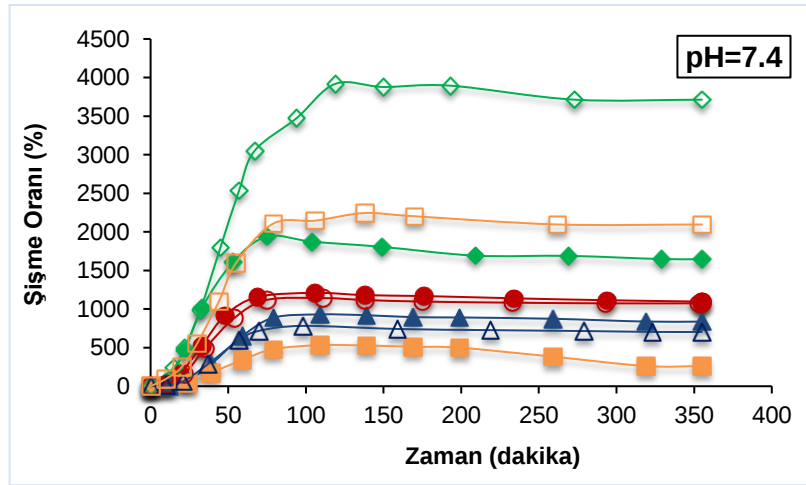
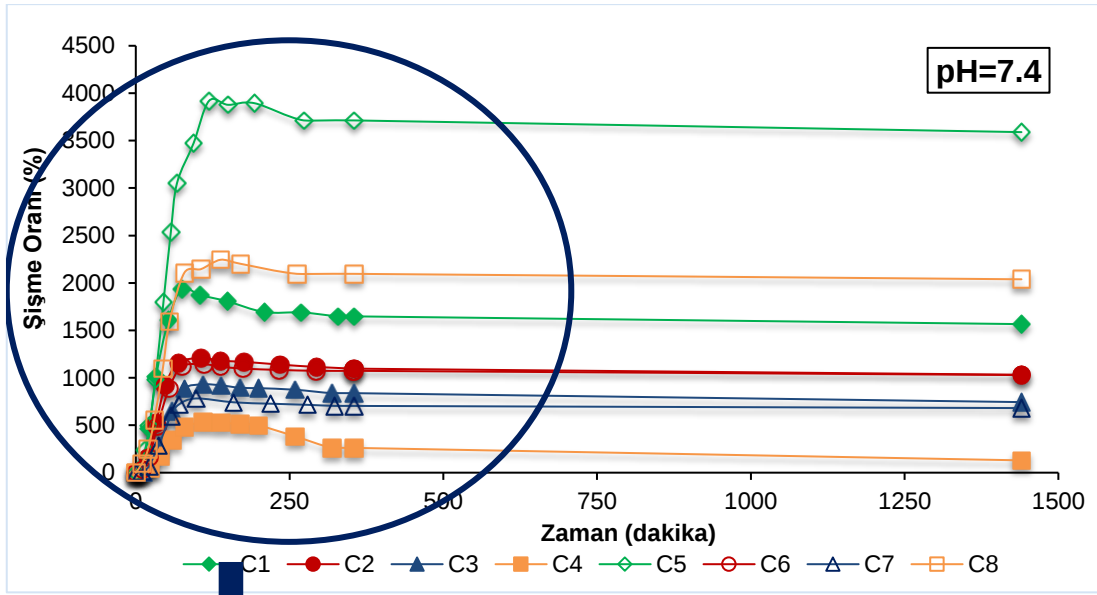
Yapısında %2 sodyum aljinat, %1 κ -kerajin içeren, sırasıyla %2, %4, %6 ve %10 tuz konsantrasyonlarında hazırlanmış C1, C2, C3 ve C4 hidrojellerinin dinamik şişme eğrileri Şekil 7.9 ve Şekil 7.10'da verilmiştir. Şekil 7.9 ve Şekil 7.10'dan da görüldüğü gibi hem asidik hem de alkali ortamda şişme derecelerinin artan tuz konsantrasyonu ile azaldığı görülmektedir. Bu durum, çapraz bağlayıcı olarak kullanılan tuz çözeltisindeki Ca^{+2} ve K^+ iyonlarının artan tuz konsantrasyonu ile artması sonucu çapraz bağlanma noktalarının artması ve kompozit hidrojinin ağ yapısının daha sıkı, kompakt olduğu şeklinde açıklanmıştır. Yüksek tuz konsantrasyonunda oluşturulan hidrojinin şişme derecesinin düştüğü

gözlemlenmiştir. Elnashar ve arkadaşları (2009) yapmış oldukları çalışmada, hidrojellerde artan tuz konsantrasyonunun daha sıkı çapraz bağlar ile daha kompakt ağ yapısına sahip yapılar oluşturduğunu ve bu durumun şişme derecesinde düşüşe neden olduğunu belirtmişlerdir [214].

Çalışmada asidik (pH 1,2) ve alkali (pH 7,4) olmak üzere iki ortamda şişme davranışları incelenen hidrojellerden C1 hidrojelinin asidik ortamdaki şişme oranı %45 civarında iken bu değer alkali ortamda %2000 civarına ulaşmıştır. C2 hidrojelinin hazırlanmasında tuz konsantrasyonu C1'e göre iki katına çıkarken asidik ve alkali ortamdaki şişme oranı sırası ile %16 ve %1200 civarına gerilemiştir.



Şekil 7.9 Hidrojel kürelerin sentetik mide sıvısı ortamındaki dinamik şişme sonuçları



Şekil 7.10 Hidrojel kürelerin sentetik bağırsak sıvısı ortamındaki dinamik şişme sonuçları

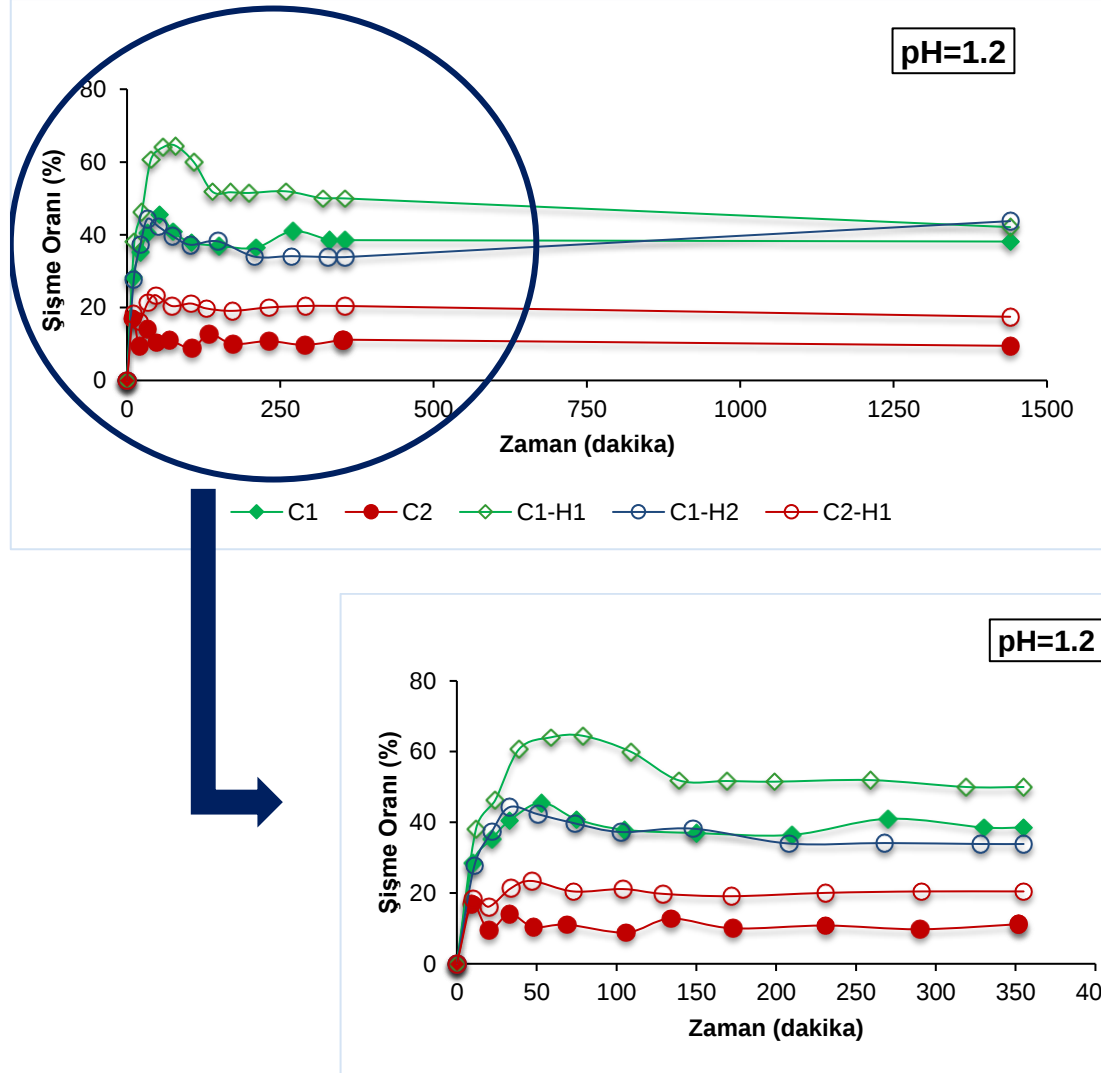
Daha yüksek tuz konsantrasyonlarında hazırlanan C3 ve C4 hidrojelleri asidik ortamda şişme davranışı yerine kütle kaybederek büzülme davranışı göstermişlerdir. Bu iki hidrojin sentez sırasında yoğun iyon etkileşimi ile bünyelerinde fazladan tuttıkları suyu asit ortamıyla karşılaşır karşılaşmaz serbest bıraktıkları düşünülmektedir. Aynı örneklerin alkali ortamındaki davranışı temelde önce bu fazla suyu bırakmak yönünde olsa da ortamın pH özelliğinden dolayı hızlıca şişme eğilimine geçmesiyle bu durum hacimsel değişimine yansımamıştır. Bununla birlikte bu hidrojellerin de artan pH değeri ile artan şişme derecesine sahip oldukları görülmektedir.

Yapısında %2 sodyum aljinat, %2 κ -kerajin içeren, sırasıyla %2, %4, %6 ve %10 tuz konsantrasyonlarında hazırlanmış C5, C6, C7 ve C8 hidrojellerinin dinamik şişme eğrileri Şekil 7.9 ve Şekil 7.10'da verilmiştir. κ -kerajin, sodyum aljinat polisakkaritine göre daha viskoz bir yapıya sahiptir ve kompozit içerisindeki miktarının şişme davranışı üzerinde etkili olduğu literatürdeki çalışmalarda da görülmüştür [212]. Bu hidrojellerden C5, C6 ve C7 artan tuz konsantrasyonu ile azalan şişme oranı davranışı sergilemişlerdir. En yüksek tuz konsantrasyonuna sahip olan C8 numunesi artan κ -kerajin oranı ile aksi bir davranış sergileyerek her iki ortam için de en yüksek şişme oranı olan sırası ile %130 ve %2240 değerlerine ulaşmıştır. Aynı tuz konsantrasyonlarına ve sırası ile %1 ve %2 κ -kerajin oranına sahip C1 ve C5 hidrojelleri karşılaştırıldığında şişme yüzdelerinin asidik ortamda sırası ile %45 ve %215 iken alkali ortamda %2000 ve %3918 olduğu görülmektedir. Artan κ -kerajin oranının hidrojel için her iki pH ortamında da şişme derecesini arttırdığı görülmüştür.

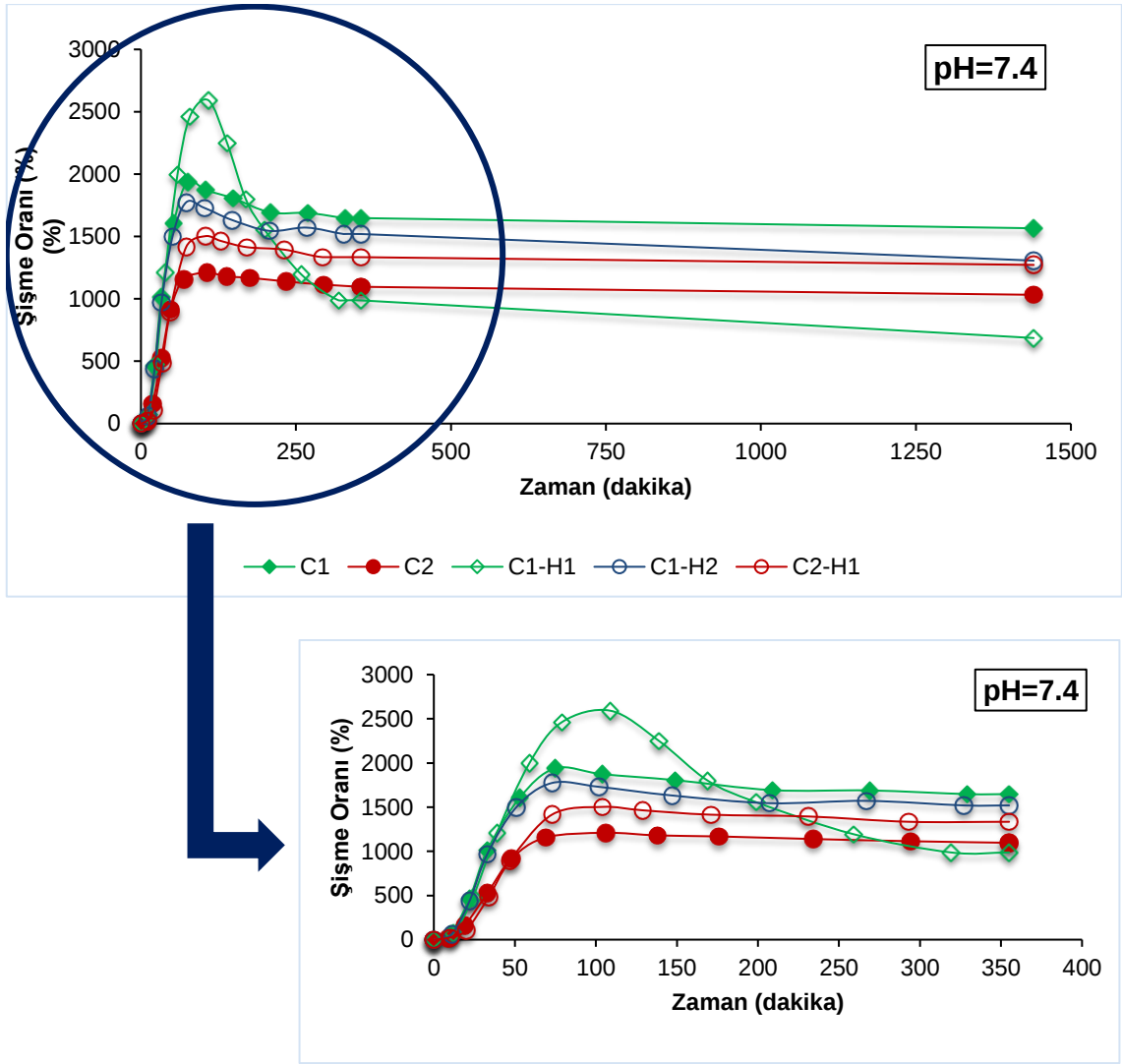
Çalışmada C1 ve C2 hidrojellerine değişen konsantrasyonlarda HAP ilave edilerek elde edilen C1-H1, C1-H2 ve C2-H1 örneklerinin şişme diyagramları Şekil 7.11 ve Şekil 7.12'de yer almaktadır. Anyonik hidrojellerin özelliği gereği alkali ortamda asidik ortama göre daha fazla şişme durumunun HAP katkı maddesi ilavesinden etkilenmediği görülmektedir. Katkı maddesiz C1 hidrojeli ile %0,05 oranında HAP katkılı hidrojel olan C1-H1 karşılaştırıldığında her iki pH ortamında da katkı maddesinin şişme değerini artırıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu örnekler için asidik ortamdaki artış %45'den %64' e iken alkali ortamda %2000'den %2560'a çıkmıştır. %0,1 oranında katkı maddesi ilavesiyle üretilen C1-H2 hidrojelinin şişme değerlerinin %0,05 oranında katkı maddesi ilavesiyle üretilen C1-H1 hidrojele göre belirli ölçüde düştüğü görülmektedir ancak mukavemetindeki artışla bozunmaya uğramadan stabilitesini sağladığı düşünülmektedir.

%4 tuz konsantrasyonunda hazırlanan C2 hidrojeli ile yine aynı tuz konsantrasyonunda hazırlanan %0,05 HAP katkılı C2-H1 hidrojelinin asidik ortamdaki şişme değerleri sırası ile %12 ve %23; alkali ortamdaki şişme değerleri ise sırası ile %1200 ve %1500'dir. Hidrojel numunelerinin şişme derecelerinin HAP katkısı ile arttığı görülmektedir. Bununla birlikte düşük tuz konsantrasyonda (%2)

hazırlanan C1-H1 örneğinin C2-H1 örneğinden daha fazla şiştiği tespit edilmiştir. HAP katkısız elde edilen hidrojel numunelerinde görülen tuz konsantrasyonunun artışıyla azalan şişme oranı HAP katkılı hidrojellerde de görülmüştür.



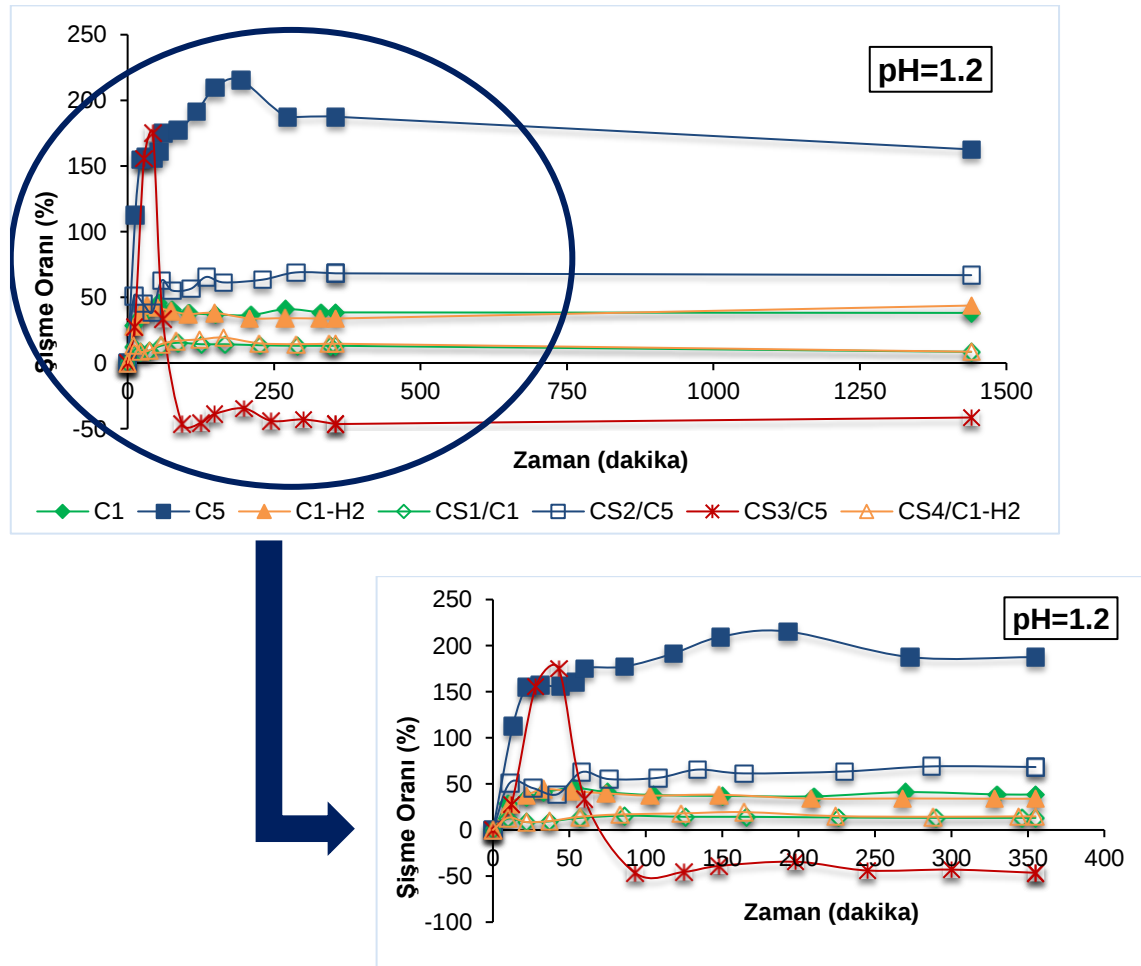
Şekil 7.11 HAP katkılı hidrojel kürelerin sentetik mide sıvısı ortamındaki dinamik şişme sonuçları



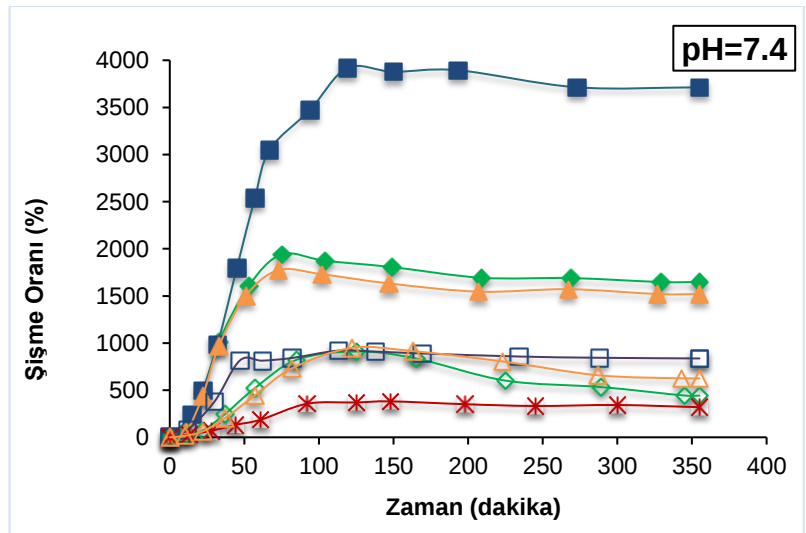
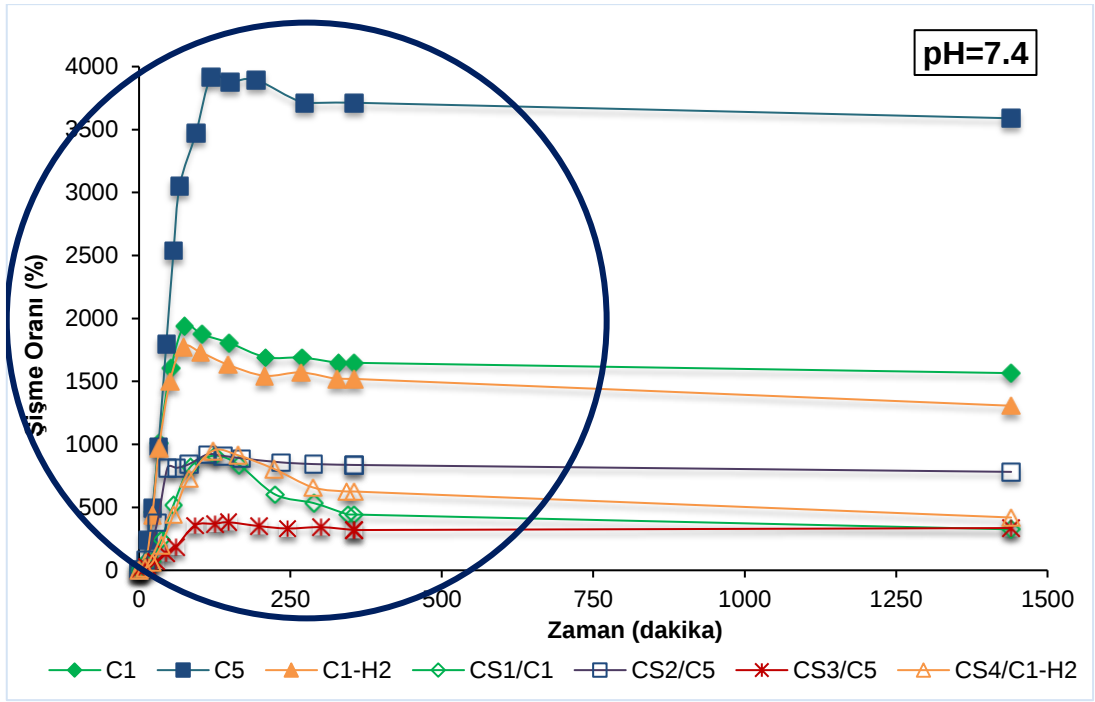
Şekil 7.12 HAP katkılı hidrojel kürelerin sentetik bağırsak sıvısı ortamındaki dinamik şişme sonuçları

İki basamaklı çekirdek-kabuk yöntemi ile sentezlenen hidrojellerin şişme grafikleri Şekil 7.13 ve Şekil 7.14'te yer almaktadır. C1 ve C1-H2 hidrojelleri çekirdek kısımda olmak üzere kabuk kısmında kompozit ve %4 tuz çözeltisi kullanılarak sentezlenen CS1/C1 ve CS4/C1-H2 hidrojellerinin şişme dereceleri iki ortam için de sadece çekirdek hidrojellerinin şişme derecelerinden düşük olmuştur. Bu düşüş C1 ve C1-H2 numuneleri için asidik ortamda sırası ile %66'dan %64'e iken, alkali ortamda %53'den %46'yadır. Çekirdek kısmında C5 hidrojel ile kabuk kısmında sadece sodyum aljinat kullanılarak sentezlenen CS2/C5 hidrojelinin şişme grafiği incelendiğinde, her iki ortam için de çekirdek-kabuk yöntemiyle sentezlenen numunenin şişme derecelerinde çekirdek numunesine (C5) göre oldukça düşüş

gözlenmiştir. Aynı çekirdek hidrojel üzerine sadece κ -kerajin ile kabuk oluşturulduğu CS3/C5 hidrojel ise asidik ortamda diğer hidrojellerden farklılık göstererek maksimum şişme noktasına kısa sürede ulaşmış ve kütle kaybına uğrayarak ağırlığı başlangıç ağırlığının altına düşmüştür. Bu durum kabuk kısmındaki κ -kerajinin yüksek konsantrasyondaki tuz çözeltisinde çapraz bağlansada hızlı ve fazla miktardaki su emiciliğiyle çapraz bağlarının açılması sonucu ağ formunu kaybetmesinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte CS3/C5 hidrojelinin aynı yüksek şişme oranı alkali ortamda da beklenirken tam tersi davranış sergileyerek CS2/C5'e göre düşük şişme derecesi elde edilmiştir. κ -kerajinin ağ yapısında yer aldığı kompozit durum ile tek başına kullanıldığı kabuk tabakasında farklı davranışlar sergilediği ortaya çıkmıştır.



Şekil 7.13 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin sentetik mide sıvısı ortamındaki dinamik şişme sonuçları



Şekil 7.14 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin sentetik bağırsak sıvısı ortamındaki dinamik şişme sonuçları

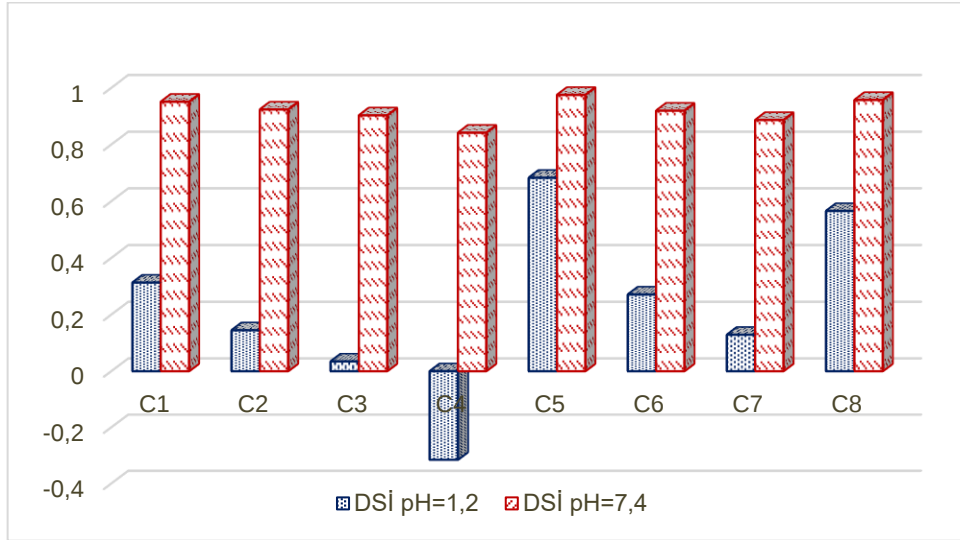
7.2.1 Denge Su İçeriği (DSİ) Değerleri

Çapraz bağlı hidrojeller hedeflenen çözücü ortamına bırakıldıkları andan itibaren yapılarına su almaya başlarlar ve belirli bir süre sonra dengeye ulaşırlar. Bu denge durumu çözücünün yapıya girme ve yapıdan salınma hızlarının eşit hale geldiğindeki durum olarak tanımlanabilir. Hidrojellerin bu davranışları göz önüne alınarak denge su içeriği (DSİ) değerleri hesaplanır. Biyomalzemeler alanında

benzersiz bir pozisyonda olan hidrojeller için DSİ değerleri biyoyumluluk için önemli bir parametredir [249-251]. Aynı zamanda DSİ değeri polimerin yüzeyi, mekanik ve taşıma özellikleri arasındaki etkileşimin bir göstergesidir [234].

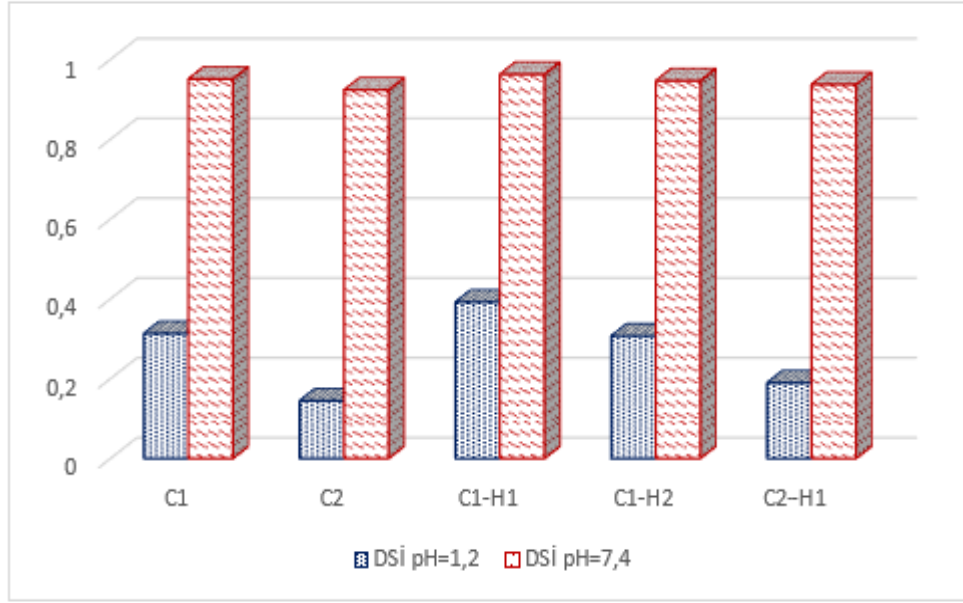
Hidrojellerin DSİ değerleri, şişme deneylerinde dengedeki hidrojel kürelerdeki su miktarının şişmiş kürelere bölünmesiyle elde edilmiş (Denklem 6.2) [252] ve grafiğe geçirilmiştir (Şekil 7.15). Grafikler incelendiğinde anyonik özellikteki hidrojellerden beklendiği gibi tamamının alkali ortamdaki DSİ değerlerinin asidik ortamdakinden yüksek olduğu görülmektedir.

Şekil 7.15 incelendiğinde sırasıyla %2, %4, %6 ve %10 tuz konsantrasyonlarında sentezlenen C1, C2, C3 ve C4 hidrojellerinin DSİ değerlerinin asidik ortamda keskin bir düşüş yaşadığı görülmekle birlikte alkali ortamdaki düşüşü daha azdır. %2 tuz konsantrasyonunda hazırlanmış %1 κ -kerajin içeren C1 ve %2 κ -kerajin içeren C5 hidrojellerini karşılaştıracak olursak, artan κ -kerajin konsantrasyonu ile asidik ortamdaki DSİ değerinin çok yükseldiği görülmektedir. %4 tuz konsantrasyonunda hazırlanmış %1 κ -kerajin içeren C2 ve %2 κ -kerajin içeren C6 ve %1 κ -kerajin içeren C3 ve %2 κ -kerajin içeren C7 numunelerinde de aynı durum gözlenmiştir. En yüksek tuz konsantrasyonu olan %10'luk çözeltide hazırlanmış %1 κ -kerajin içeren C4 ve %2 κ -kerajin içeren C8 numunelerinde ise tam tersi durum gözlenmiştir.



Şekil 7.15 Hidrojel kürelerin denge su içeriği (pH=1,2 ve pH=7,4 ortamlarında)

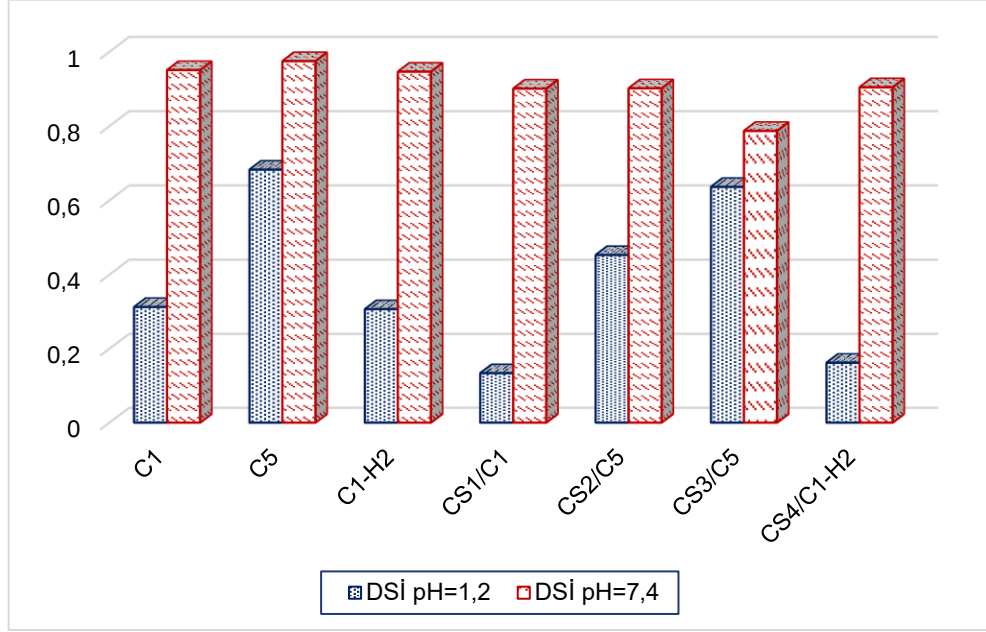
HAP katkısının hidrojellerin DSİ değerlerine etkisi Şekil 7.16'da görülmektedir. %2 tuz ortamında hazırlanan HAP katkısız C1, %0,05 HAP katkılı C1-H1 ve %0,1 HAP katkılı C1-H2 numuneleri karşılaştırıldığında artan HAP konsantrasyonunun alkali ve asidik ortamlarda numunelerin DSİ değerlerinde çok fazla değişikliğe sebep olmadığı görülmektedir. Aynı durum %4 tuz ortamında hazırlanan HAP katkısız C2 ve %0,1 HAP katkılı C2-H1 örnekleri için de geçerli olmakla birlikte asidik ortamda çok az artış olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 7.16 HAP katkılı hidrojel kürelerin denge su içeriği (pH=1,2 ve pH=7,4 ortamlarında)

Çekirdek-kabuk yöntemiyle sentezlenen hidrojellerin DSİ değerleri Şekil 7.17'de yer almaktadır. C1 ve CS1/C1 hidrojelleri karşılaştırıldığında çekirdek olan C1 hidrojelinin asidik ortamdaki DSİ değerinin ikinci bir işlemle kabuk kaplanarak elde edilen CS1/C1 hidrojelinin DSİ değerinden yüksek olduğu görülmektedir. Kaplanan kompozit kabuk tabakası ile asidik ortamda absorplanan su miktarının kayda değer bir azalma gösterdiği, alkali ortamda ise çok az bir düşüş yaşandığı görülmektedir. Aynı durum HAP katkılı çekirdeğe ve kompozit kabuk tabakasına sahip C1-H2 ve CS4/C1-H2 hidrojellerinde de gerçekleşmiştir. Çekirdeğinde C5 hidrojelini olan kabuk kısmında ise sadece aljinat olan CS2/C5 hidrojelinin asidik ortamdaki DSİ değerinin C5 hidrojeline göre oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak kabuk

kısımında sadece k-kerajin olan CS3/C5 hidrojelinde bu düşüşün çok az olduğu görülmektedir.



Şekil 7.17 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin denge su içeriği (pH=1,2 ve pH=7,4 ortamlarında)

DSİ, dinamik dengeye ulaşmış hidrojeller için hesaplanan bir değerdir. Bu değer yapının biyolojik uyumluluğu hakkında bilgi veren önemli bir parametredir [253]. Yara örtüsü ve implant materyalleri olarak kullanılabilecek hidrojellerin hazırlanmasına yönelik yapılan çalışmalarda, Corkhill ve arkadaşları (1990) selüloz ester ve N-içeren hidrofilik monomerlere dayanan yüksek DSİ (%70) değerine sahip yarı IPN hidrojelleri hazırlamışlardır. Benzer şekilde Lee ve arkadaşları (2000) %74–97 aralığında DSİ değerine sahip IPN hidrojellerini elde etmişlerdir. [250, 254]. Çalışmamızda sentezlenen hidrojellerin yüksek DSİ değerlerine sahip olması bu hidrojellerin uygun formlarda sentezlenerek yara örtüsü ve implant materyalleri olarak kullanım potansiyeline de sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca oküler sistemlerde hidrojellerin kullanıldığı kontakt lens çalışmalarında ölçülen DSİ değerlerinin silikon içeren hidrojellerde kırılma indeksi ile bağlantılı olduğu tespit edilmiş ve bu doğrultuda elde edilen sonuçların gelecekte yapılacak klinik çalışmalara ışık tutacağı sonucuna varılmıştır [255].

7.2.2 Hidrojel Kürelerin Şişme Kinetiği

Hidrojellerin şişme kinetikleri dinamik şişme verileri yardımıyla incelenmektedir. Hidrojellerde şişme dinamiği çözücü absorpsiyon hızını, denge şişme değerine ulaşma hızını ve çözücünün yapı içine ilerleme hızını kontrol eden taşınım mekanizmalarından oluşmaktadır. Birim zamanda hidrojel ağ yapısına alınan çözücü gösteren çözücü absorpsiyon hızı, polimerin denge şişme derecesi ile bağlantılıdır. Karakterizasyonda önem arz eden çapraz bağlı hidrojellerin şişme kinetiğini açıklamak için araştırmacılar tarafından çeşitli çalışmalar yapılmış, pek çok teori ve matematiksel model geliştirilmiştir [63, 256].

Çapraz bağlı, ağ yapılı hidrojellerin dinamik şişme davranışını tanımlamada kullanılan taşınım mekanizmasını açıklayan modellerden birisi Fick yasasıdır. Suyun hidrojel içerisindeki etkin difüzyon katsayısı bu modelden yararlanılarak hesaplanabilmektedir. Bu çalışmada hidrojellerin şişme verileri için öncelikli olarak bu model uygulanmıştır. Power law (Krosmayer-peppas) eşitliği olarak da bilinen ampirik denklem yardımıyla şişme kinetiği incelenmiştir [257]. Ancak çalışma kapsamında hazırlanan polisakkarit bazlı hidrojellerin yüksek oranda şişme özelliğine sahip olmaları sonucu kürelerin hacmindeki önemli derecede ve hızlı artış bu modelin uygulanabilirliğini kısıtlamıştır. Sonuç olarak suyun hidrojel içerisindeki etkin difüzyon katsayısı bu modelden yararlanılarak hesaplanamamıştır. Bunun üzerine yüksek-oranda şişen jellerin şişme prosesini açıklamak için Schott (1992) ve arkadaşlarının önerdiği matematiksel ifadelerden yalancı ikinci derece kinetik modeli çalışılmıştır [176]. Hidrojel kürelerin şişme davranışının ikinci derece şişme kinetiğine uyduğu görülmüştür ($R^2 \sim 1$, Tablo 7.1 ve Tablo 7.2). Paşcalau ve arkadaşları (2013) yaptıkları çalışmada sodyum aljinat/ κ -kerajin kompozit hidrojellerinin yüksek şişme derecelerine sahip olduğunu ve hidrojellerin şişme kinetiğinin ikinci derece kinetik modele uyduğunu bildirilmiştir. Süper emici hidrojel üzerine yapılan başka bir çalışmada Pourjavadi ve arkadaşları (2006), sentezledikleri hidrojellerin şişme kinetiğinin ikinci derece kinetik modele uyduğunu göstermişlerdir. [177, 258].

Tablo 7.1 Hidrojel kürelerin pH=1,2 ortamındaki şişme oranlarından hesaplanan ikinci-derece kinetik değerleri

pH=1,2					
Hidrojel Adı	R²	r₀ (g/g.dak⁻¹)	k_i (g/g.dak⁻¹)	W_{max,hesaplanan} (g/g)	W_{max,deneyisel} (g/g)
C1	0,9997	0,2703	1,8563	0,3816	0,3944
C2	0,9981	0,0081	0,8940	0,0950	0,1042
C3	0,0066	0,0002	0,0013	-0,4138	-0,0988
C4	0,9987	0,0282	0,2711	-0,3226	-0,3054
C5	0,9979	0,1643	0,0620	1,6276	1,8962
C6	0,9995	0,0796	0,7230	0,3318	0,3414
C7	0,9945	0,0101	0,5511	0,1354	0,1258
C8	0,9972	0,0692	0,0403	1,3099	1,2900
C1-H1	0,9922	0,0138	0,0789	0,4189	0,5634
C1-H2	0,9946	0,0233	0,1221	0,4371	0,4500
C2-H1	0,9989	0,0138	0,4517	0,1745	0,1967
CS1/C1	0,9878	0,0021	0,2861	0,0849	0,1318
CS2/C5	0,9972	0,0999	0,2183	0,6766	0,6640
CS3/C5	0,9894	0,0149	0,0907	-0,4051	-0,4256
CS4/C1-H2	0,9834	0,0018	0,2392	0,0858	0,1514

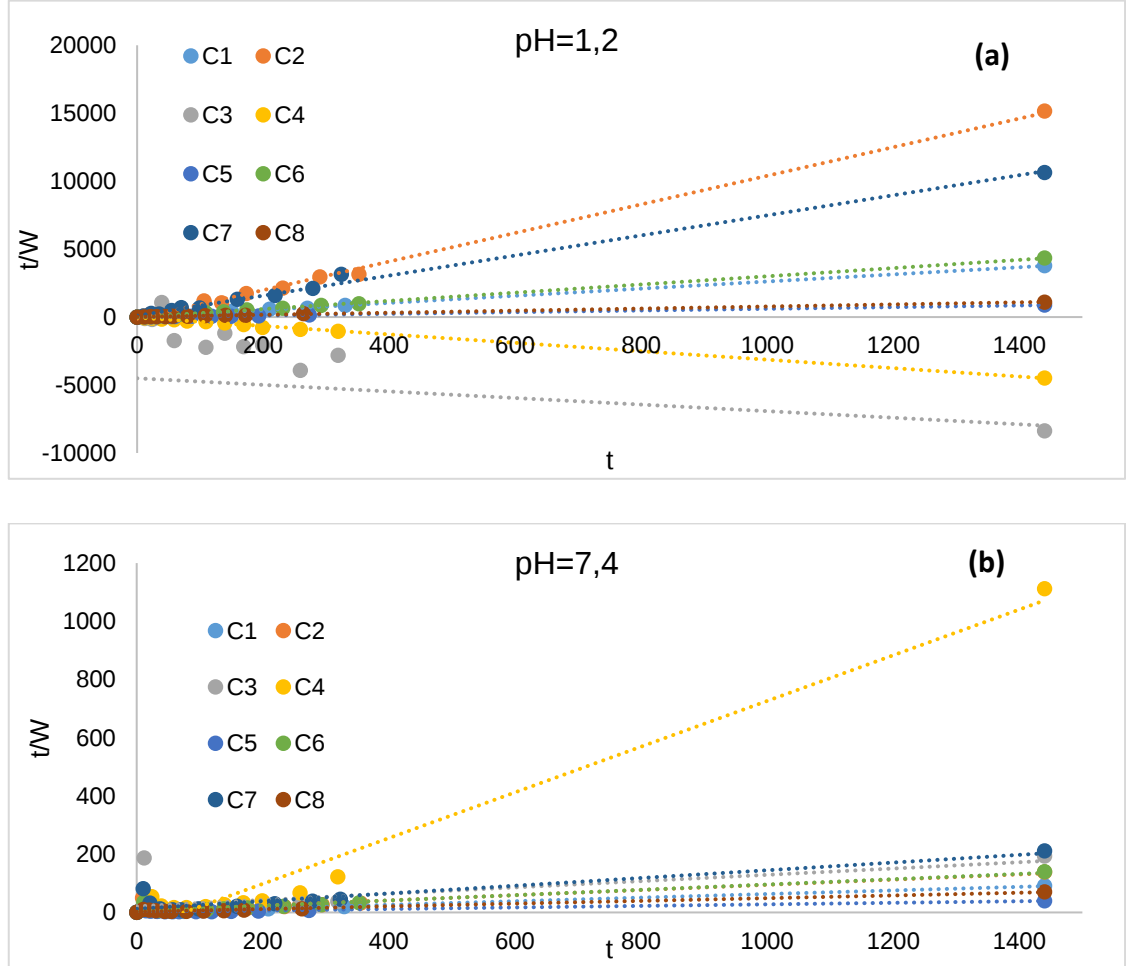
Tablo 7.2 Hidrojel kürelerin pH=7,4 ortamındaki şişme oranlarından hesaplanan ikinci-derece kinetik değerleri

pH=7,4					
Hidrojel Adı	R ²	r ₀ (g/g.dak ⁻¹)	k _i (g/g.dak ⁻¹)	W _{max,hesaplanan} (g/g)	W _{max,deneysel} (g/g)
C1	0,9652	0,6126	0,0023	16,2338	17,4487
C2	0,8643	0,1805	0,0014	11,1857	11,3433
C3	0,3925	0,0474	0,0006	9,2507	8,7025
C4	0,969	0,0170	0,0105	1,2736	4,0621
C5	0,969	0,7833	0,0006	37,7359	37,1716
C6	0,9259	0,2116	0,0018	10,9769	10,8790
C7	0,8325	0,0809	0,0014	7,5472	7,2410
C8	0,9695	0,4449	0,0010	21,4133	21,3894
C1-H1	0,9734	0,1460	0,0031	6,8446	15,8066
C1-H2	0,9672	1,0017	0,0055	13,4953	15,8269
C2-H1	0,8548	0,1658	0,0009	13,9470	13,9702
CS1/C1	0,9581	0,1561	0,0140	3,3333	6,3872
CS2/C5	0,9915	1,9569	0,0310	7,9428	8,6247
CS3/C5	0,9835	0,0968	0,0079	3,4928	3,4848
CS4/C1-H2	0,9285	1,7071	0,0877	4,4131	7,2896

İkinci dereceden şişme kinetiğini ifade eden model Denklem 3.27’de yer almaktadır. Çalışma kapsamında hazırlanan hidrojellerin farklı pH’larda elde edilen deneysel şişme değerlerinden faydalanılarak t/W değerleri zamana karşı grafiğe geçirilmiş ve lineer regresyon ile doğru eğimleri ve kesim noktaları bulunmuştur. Dinamik şişme deneylerinin gerçekleştirildiği ortamlarda hidrojellerin şişme hızını belirleyen şişme hız sabiti k_i, başlangıç şişme hızı r₀ ve teorik denge şişme değeri W_{max,hesaplanan} hesaplanmış ve Tablo 7.1 ve Tablo 7.2’de verilmiştir. Bu değerlerin

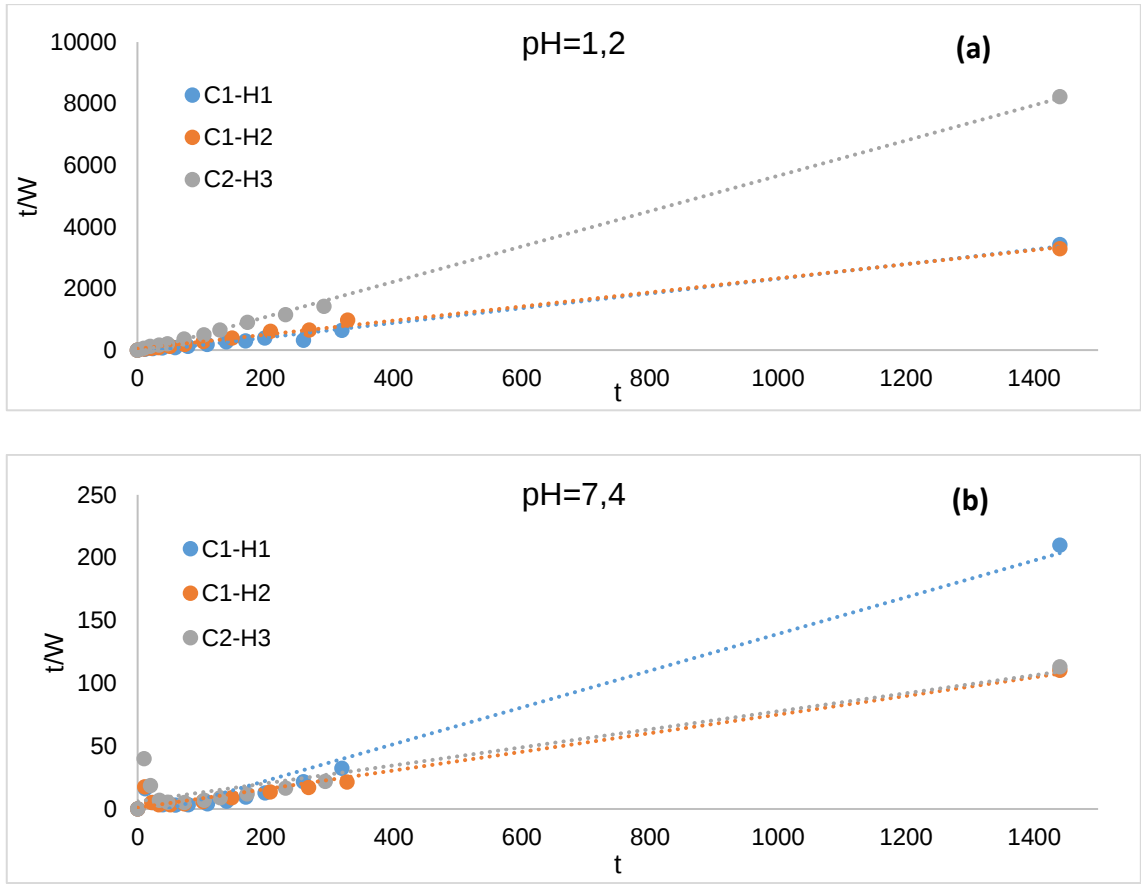
hesaplanmasında Şekil 7.18, Şekil 7.19 ve Şekil 7.20’de yer alan $t/W-t$ grafiklerinden elde edilen doğruların eğimleri ve kesim noktaları kullanılmıştır.

Şekil 7.18’de çapraz bağlayıcı konsantrasyonun ve kompozitteki κ -kerajin konsantrasyonunun etkisinin görüldüğü C1-C8 hidrojellerinin ikinci derece şişme kinetik grafikleri yer almaktadır.



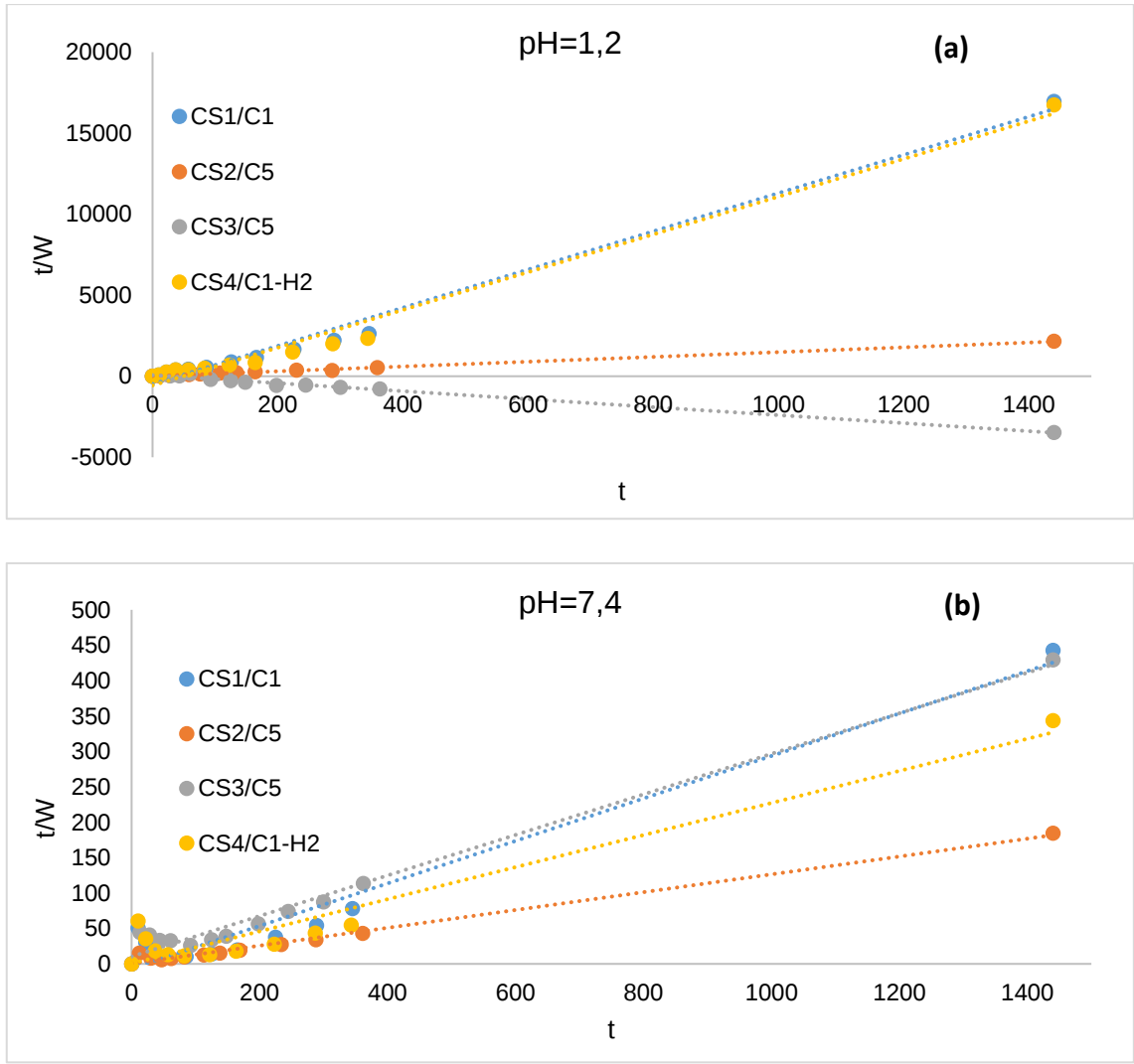
Şeki 7.18 Hidrojel kürlerin ikinci-derece kinetik verilerinden çizilen grafikler (t/W 'ye karşı t) (a) pH=1,2, (b) pH=7,4

Şekil 7.19’da hidroksiapatit katkılı hidrojel kürelerin ikinci derece şişme kinetik grafikleri yer almaktadır.



Şeki 7.19 Hidroksiapatit katkılı hidrojel kürlerin ikinci-derece kinetik verilerinden çizilen grafikler (t/W 'ye karşı t) (a) $pH=1,2$, (b) $pH=7,4$

Şekil 7.20'de çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin ikinci derece şişme kinetik grafikleri yer almaktadır.



Şeki 7.20 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin ikinci-derece kinetik verilerinden çizilen grafikler (t/W 'ye karşı t) (a) pH=1,2, (b) pH=7,4

7.3 Hidrojel Kürelerin Kontrollü Salım Deney Sonuçları

İlaç etken maddesi olarak MT ilavesi ile sentezlenen hidrojel kürelerin özellikleri Tablo 6.2 ve Tablo 6.4'te verilmiştir. Asidik ve alkali ortamlarda gerçekleştirilen salım çalışmalarında çapraz bağlayıcı tuz konsantrasyonunun, HAP katkı maddesi konsantrasyonunun ve çekirdek-kabuk yönteminin sentezlenen hidrojellerden MT salımına etkisi incelenmiştir.

7.3.1 Hidrojel Kürelerin Metoprolol Tartarat (MT) Enkapsilasyon Sonuçları

İlaç etken maddesi olan MT, hidrojellere sentez sırasında enkapsüle edilmiştir. Katkılı hidrojellerde etken madde öncelikle belirli bir miktar saf sudaki HAP katkı

maddesi ile manyetik karıştırıcıda ve belirli aralıklarla ultrasonik banyoda işlem gördükten sonra kompozit hidrojel çözeltisine eklenmiştir. Katkı maddesi olmaksızın sentezlenenlerde ise MT, sodyum aljinat çözeltisi ile yaklaşık 2 saat karıştırıldıktan sonra κ -kerajin çözeltisi içine karıştırılmıştır. Sudaki çözünürlüğü çok iyi olan MT kuru haldeki kompozitin içinde ağ yapısında sıkışarak hapsolmuştur. Çalışmada formülasyonları değiştirilerek sentezlenen hidrojel kürelerin MT enkapsilasyon verimi ve ilaç yükleme kapasitesi hesaplanmış ve sonuçları Tablo 7.3'te verilmiştir.

Tablo 7.3 Metoprolol enkapsilasyon verimi ve yükleme kapasitesi verileri tablosu

Hidrojel Küre	Enkapsilasyon Verimi (%)	İlaç Yükleme Kapasitesi (mg ilaç/g)
MT1	11	36
MT2	20	38
MT1-H1	20	63
MT1-H2	27	88
MT2-H1	13	32
MT1/CS1	26	2
MT1-H1/CS2	79	11
MT1-H1/CS3	60	18
MT1-H1/CS4	63	16
MT1-H1/CS5	56	11
MT1-H1/CS6	63	8

%2 ve %4 tuz konsantrasyonunda çapraz bağlanmış MT1 ve MT2 hidrojellerinin sırası ile 36 ve 38 olan ilaç yükleme kapasitelerinin birbirine oldukça yakın olduğu görülmektedir. Hidrojellerde artan tuz konsantrasyonunun daha sıkı çapraz bağlar ile daha kompakt ağ yapısı oluşturması sonucu ilaç yükleme kapasitesinde az da olsa artış sağlanmıştır. Bu hidrojellerin enkapsülasyon verimi de aynı şekilde artan çapraz bağlama ajanı konsantrasyonu ile kayda değer bir artış göstermiş %11 değerinden %20 değerine çıkmıştır.

Tablo 7.3'te görüldüğü üzere %0,1 HAP katkılı MT1-H1 hidrojelinin ilaç yükleme kapasitesi 63, %0,15 HAP katkılı MT1-H2 hidrojelinin ilaç yükleme kapasitesi 88 ve

%0,1 HAP katkılı MT2-H1 hidrojelinin ilaç yükleme kapasitesi 32 olarak saptanmıştır. Bu hidrojellerden MT1, MT1-H1 ve MT1-H2 hidrojelleri aynı tuz konsantrasyonunda çapraz bağlanmış, katkısız ve farklı konsantrasyonlarda HAP içeren hidrojellerdir ve katkı maddesinin ilaç yükleme kapasitesinde artış sağladığı görülmüştür. MT1, MT1-H1 ve MT1-H2 hidrojellerinin enkapsülasyon verimleri karşılaştırıldığında %11'den %20 ve %26 ya çıktığı, HAP katkısının artırıcı etkisinin olduğu Tablo 7.3'de görülmektedir. Aynı konsantrasyonda HAP içeren, sırasıyla %2 ve %4 tuz konsantrasyonunda sentezlenen MT1-H1 ve MT2-H1 karşılaştırıldığında artan tuz konsantrasyonunun ilaç yükleme verimini düşürdüğü görülmüştür.

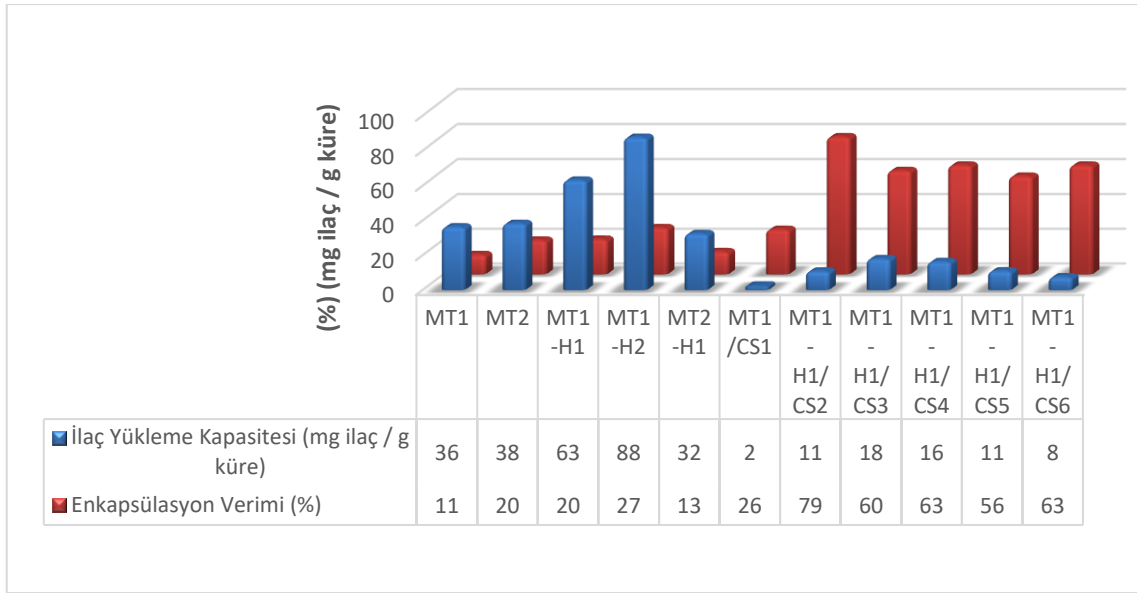
Çekirdek-kabuk hidrojelleri sadece çekirdek kısımlarında ilaç etken maddesi bulundurmaktadırlar. İlaç yükleme kapasiteleri çekirdek kısmındaki hidrojeller temel alınarak hesaplanmıştır. Tablo 3.1 incelendiğinde MT1/CS1 hidrojelinin 2 (mg MT/g çekirdek-kabuk küre) değeri ile en düşük ilaç yükleme kapasitesine sahip olduğu görülmüştür. Çekirdek kısmındaki MT1 hidrojeli ile karşılaştırıldığında bu değer oldukça düşük olduğu görülmektedir. Bunun başlıca sebepleri kabuk kısmının oluşturulması sırasında bir miktar MT'nin çapraz bağlama esnasında çözelti içerisindeyken yapıdan uzaklaşması ve kabuk kısmında ilaç bulunmaması ile yeni elde edilen kürenin ağırlığının artmasına rağmen MT'nin miktarının değişmemesi ya da azalması gösterilebilir. Bu durum bütün çekirdek-kabuk hidrojellerde benzer şekilde gerçekleşmiştir. Bununla birlikte bütün çekirdek-kabuk hidrojellerinin enkapsülasyon verimi, klasik hidrojel kürelerin enkapsülasyon veriminden oldukça yüksektir. Çekirdek-kabuk yönteminin ilaç enkapsülasyon verimini artırdığı görülmüştür. Sırası ile %11 ve %26 değerleri ile MT1 ve MT1/CS1 hidrojellerin enkapsülasyon verimindeki artış iki kattan fazladır.

MT1-H1/CS3 ve MT1-H1/CS4 hidrojelleri çekirdek kısımlarında aynı MT1-H1 hidrojelini içerirken, kabuk kısımları sırasıyla %1 ve %2 sodyum aljinat içeren ve %2 CaCl₂ ile çapraz bağlanmış katmanlardan oluşmaktadır. Bu numunelerin kabuk kısmındaki sodyum aljinatın artan konsantrasyonu ile ilaç yükleme kapasitelerinde azalma görülmüştür. Aynı durumun kabuk kısmının %4 CaCl₂ ile çapraz bağlandığı MT1-H1/CS5 ve MT1-H1/CS6 örnekleri için de (sırasıyla ilaç yükleme kapasiteleri %11 ve %8) gerçekleştiği görülmüştür. Bu hidrojel numunelerinin de

enkapsülasyon verim değerleri incelendiğinde, kabuk kısmında artan sodyum aljinat konsantrasyonu ile enkapsülasyon veriminin arttığı tespit edilmiştir. Artan sodyum aljinat konsantrasyonu ile çapraz bağlanma yoğunluğunun artmasıyla daha sıkı ve yoğun hidrojel ağ yapısının oluşması sonucu kabuki kısmı oluşturulurken çapraz bağlanma sırasında çözeltiye geçen ve kayıp olarak hesaplanan ilaç miktarını azalttığı düşünülmektedir. Elnashar ve arkadaşları (2009) çalışmalarında aljinat konsantrasyonunun arttırılmasının viskozite artışını sağladığı ve Ca^{+2} iyonları için daha fazla sayıda aljinat bağlanma noktası elde edildiğini bildirmişlerdir. Bu durum daha küçük gözenek boyutuna sahip daha kararlı ve kompakt hidrojellerin oluşmasına neden olmuştur. Bu da çözücü ortamının kürelere nüfuzunun gecikmesine ve salım oranının azalmasına neden olmuştur [214]. Rajinikanth ve arkadaşları (2008) yaptıkları çalışmada, aljinat konsantrasyonundaki artışın ilacın daha fazla miktarını içine alan daha büyük mikrokürelerin oluşumuyla sonuçlandığını bildirmişlerdir [216].

Kabuk kısmında sadece sodyum aljinat kullanılan hidrojellerde artan tuz oranının gram küre başına düşen mg ilaç miktarını azalttığı MT1-H1/CS3 ve MT1-H1/CS5 örnekleri karşılaştırıldığında görülmektedir. Kabuk katmanının oluşturulması esnasında kullanılan tuz konsantrasyonun artışı %2 oranında sodyum aljinat içeren numunelerde enkapsülasyon verimini etkilememekle birlikte (MT1-H1/CS4 için %63, MT1-H1/CS6 için 63), %1 oranında sodyum aljinat içeren numunelerde (MT1-H1/CS3 için %60, MT1-H1/CS5 için 56) düşürdüğü görülmüştür.

En yüksek enkapsülasyon verimine %79 değeri ile MT1-H1/CS2 hidrojelinin, en yüksek MT yükleme kapasitesine 88 mg MT/g küre değeri ile MT1-H2 hidrojelinin sahip olduğu Şekil 7.21’de görülmektedir.



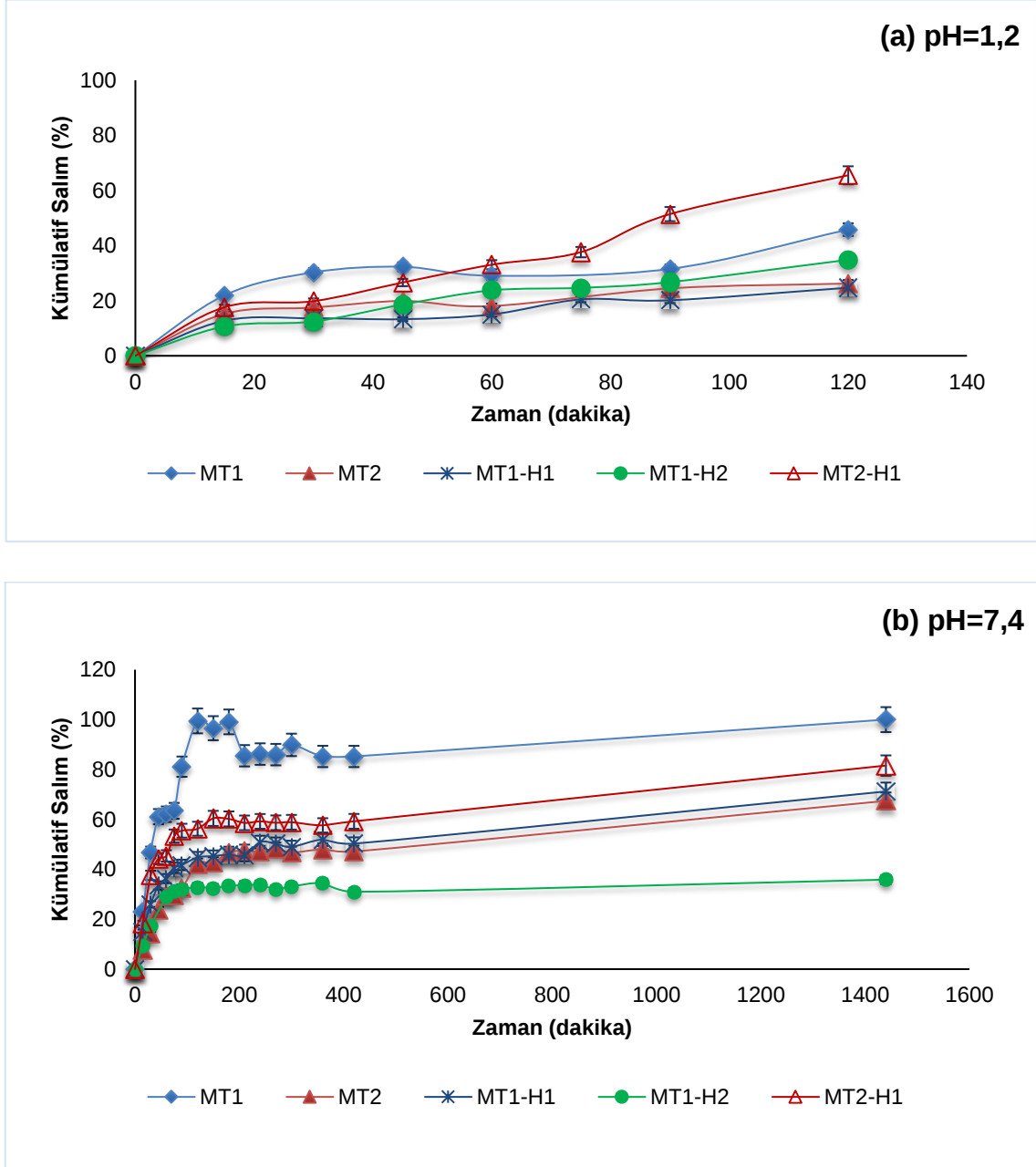
Şekil 7.21 Hidrojel kürelerin maksimum ilaç yükleme kapasitesi ve enkapsilasyon verimi

7.3.2 Hidrojel Kürelerin Kontrollü Salım Sonuçları

MT yüklü ve sırası ile %2 ve %4 tuz konsantrasyonunda çapraz bağlanmış MT1 ve MT2 hidrojel kürelerinin; HAP katkılı %2 tuz konsantrasyonunda çapraz bağlanmış MT1-H1(%0,1HAP katkılı), %2 tuz konsantrasyonunda çapraz bağlanmış MT1-H2 (%0,15HAP katkılı) ve %4 tuz konsantrasyonunda çapraz bağlanmış MT2-H1(%0,1HAP katkılı) hidrojel kürelerinin zamana karşı %kümülatif salım değerleri ile oluşturulan salım profilleri Şekil 7.22’de yer almaktadır. MT1 ve MT2 hidrojellerinin %kümülatif salım değerleri karşılaştırıldığında artan çapraz bağlayıcı tuz konsantrasyonunun her iki pH ortamında da MT salımını azaltıcı etki gösterdiği görülmüştür. Rajinikanth ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında, MT yüklü sodyum aljinat hidrojel küreler sentezlenmiş ve salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmada CaCl₂ konsantrasyonundaki artış ile sodyum aljinatın MM/GG blokları ile kalsiyum iyonu arasındaki sıkı bağların oluşumu sonucu ilaç salım oranının önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir [216].

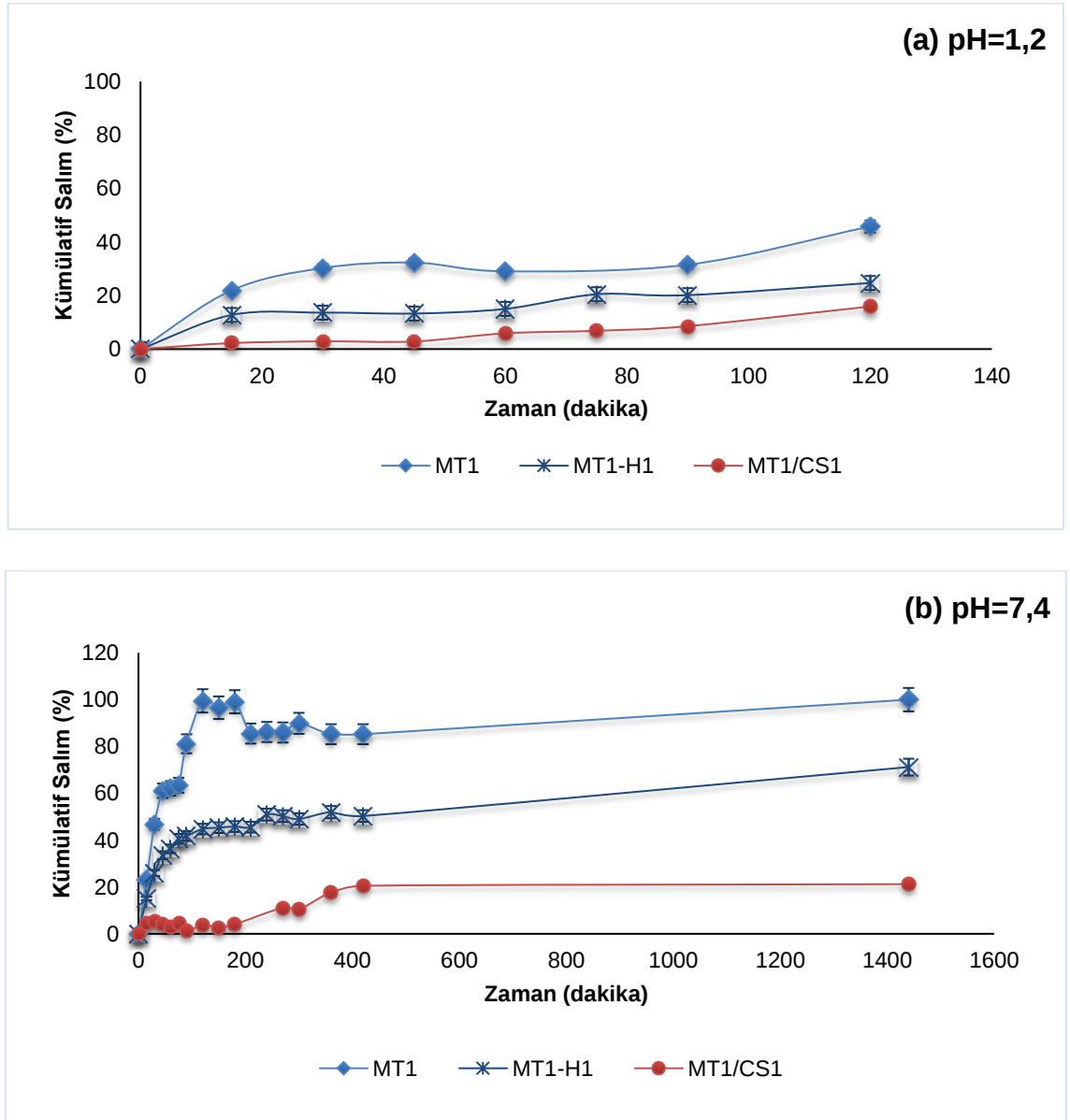
%2 tuz konsantrasyonunda sentezlenmiş MT1, MT1-H1 ve MT1-H2 hidrojellerinin eğrileri incelendiğinde hidrojelde HAP oranının artışıyla asidik ve bazik ortamların her ikisinde de %kümülatif salımı azalttığı görülmüştür. %4 tuz konsantrasyonunda sentezlenmiş MT2, ve MT2-H1 hidrojellerinin eğrileri incelendiğinde HAP katkısının

asidik ve bazik ortamların her ikisinde de %kümülatif salımı artırdığı görülmüştür. Tuz konsantrasyonu ile HAP katkısının etkisi birlikte incelendiğinde ise, çapraz bağlayıcı konsantrasyonunun artışı ile HAP'ın ilaç salımı üzerinde artırıcı etkisinin olduğu MT1-H1 ve MT2-H1 hidrojellerinin eğrileri incelendiğinde ortaya çıkmaktadır.



Şekil 7.22 Kompozit hidrojel kürelerin %kümülatif salım eğrileri a) pH=1,2, b) pH=7,4

%2 tuz konsantrasyonunda çapraz bağlanmış MT1, HAP katkılı MT1-H1 ve çekirdek kısmında MT1 hidrojeline sahip kabuk kısmında ise %4 tuz konsantrasyonunda çapraz bağlanmış kompozit hidrojel bulunan çekirdek-kabuk MT1-H1 hidrojelinin salım profilleri Şekil 7.23’de yer almaktadır. Çekirdek-kabuk yöntemiyle hazırlanan hidrojin asidik ve alkali ortamların her ikisinde de ilaç salımını azalttığı görülmüştür. HAP katkılı MT1-H1 hidrojelinin asidik ve alkali ortamlardaki kümülatif salım değerlerinin MT1 ve MT1/CS1 hidrojellerinin kümülatif salımlarının arasında bir değerde olduğu görülmüştür.

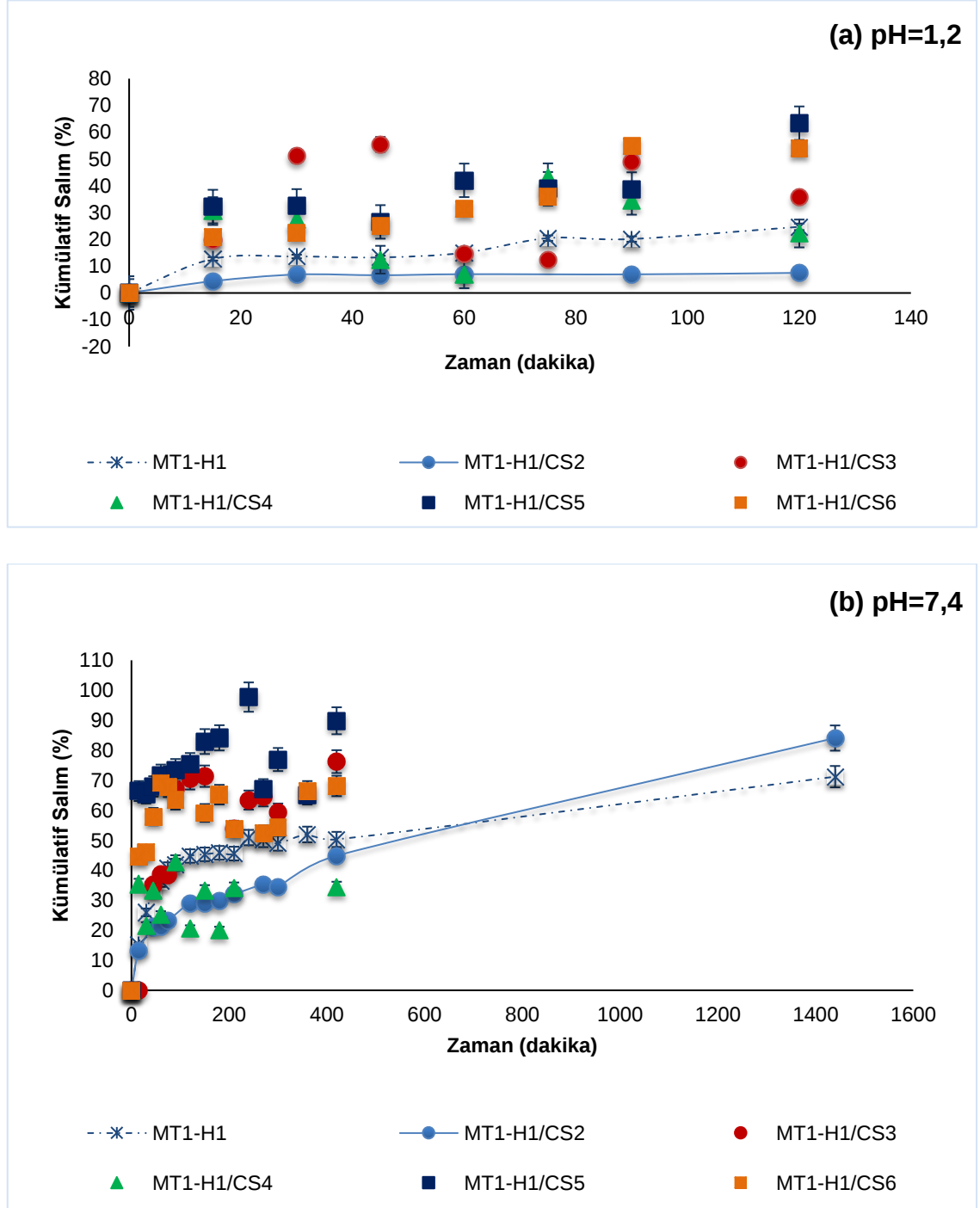


Şekil 7.23 Çekirdek-kabuk ve HAP katkılı hidrojel kürelerin salım eğrileri a) pH=1,2, b) pH=7,4

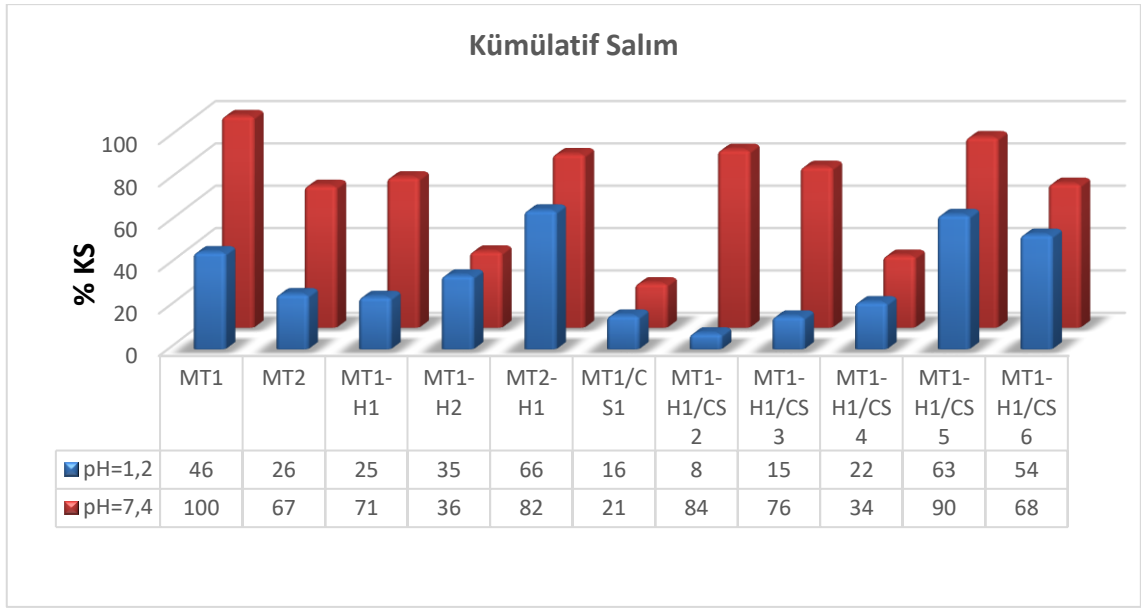
%2 tuz konsantrasyonunda çapraz bağlanmış HAP katkılı MT1-H1 ve çekirdek kısmında MT1-H1 hidrojeline sahip kabuk kısmında ise farklı formülasyonlarda, farklı tuz konsantrasyonlarında çapraz bağlanmış hidrojel bulunan çekirdek-kabuk MT1-H1 hidrojellerinin salım profilleri Şekil 7.24’de yer almaktadır. MT1-H1/CS3, MT1-H1/CS4, MT1-H1/CS5 ve MT1-H1/CS6 çekirdek-kabuk hidrojellerinin kabuk kısmı farklı konsantrasyonlarda sodyum aljinatların farklı tuz konsantrasyonlarında çapraz bağlanmasıyla elde edilmiştir. Kabuk kısmında sadece sodyum aljinat olan çekirdek-kabuk hidrojellerin (MT1-H1/CS3, MT1-H1/CS4, MT1-H1/CS5 ve MT1-H1/CS6) her iki pH ortamında da, sürekli olarak ortamdaki suyu bünyelerine alıp-bırakma eğilimi gösterdikleri ve bu nedenle dengeli bir salım grafiği vermedikleri görülmüştür. Çalışılan bazik pH ortamında ise bu hidrojellerin kabuk ve çekirdek kısımlarının birbirinden ayrıldığı, yıkıma uğradığı gözlenmiştir ve salım çalışmalarında 420. dakikadan sonra UV analizinde sağlıklı veriler alınamamıştır. Bu durum ile kabuk kısmında sadece sodyum aljinatın kullanıldığı çekirdek-kabuk hidrojellerinin hedeflenen salıma uygun olmadığı görülmüştür (Şekil 7.24). Kabuk kısmı kompozit olan hidrojel (MT1-H1/CS2) ise her iki pH ortamında da dengeli bir salım profili göstermiştir (Şekil 7.24). MT1-H1 hidrojel kürenin asidik ortamdaki %kümülatif salım değeri %25 iken, çekirdek-kabuk yöntemi ile oluşturulan ve çekirdek kısmını MT1-H1 hidrojel kürenin, kabuk kısmını ise sodyum aljinat- κ -kerajin kompozit hidrojelinin oluşturduğu MT1-H1/CS2 hidrojelinin %kümülatif salım değeri %8’dir. Çekirdek-kabuk yöntemi ile asidik ortamda ilaç salımının %68 oranında azalması sağlanmıştır. Bu değerler bazik ortamda MT1-H1 ve MT1-H1/CS2 için sırası ile %71 ve %84 olup ilaç salımında çekirdek-kabuk hidrojelinin %18 artış sağladığı görülmüştür. Ayrıca çekirdek-kabuk hidrojelinin başlangıç salım hızını etkilediği görülmüştür. Başlangıç ilaç salım hızları başlangıç ilaç salım hızları MT1-H1/CS2 çekirdek-kabuk hidrojeli ile sadece çekirdek hidrojel olan MT1-H1’den dah düşük bulunmuştur.

Şekil 7.25’de hidrojellerin her iki pH ortamında elde edilen maksimum %kümülatif salım değerleri yer almaktadır. Bazik ortamda %100 ilaç salımına MT1 kompozit hidrojeli ile ulaşılmıştır. Ancak bu hidrojelin asidik ortamdaki ilaç salımı da oldukça yüksektir (%46). Grafik incelendiğinde pH 1,2 ortamında en az salımı %8 değeri ile MT1-H1/CS2 çekirdek-kabuk hidrojelinin gerçekleştirdiği görülmektedir. Bu

hidrojelin pH 7,4 ortamındaki salımı %84 olarak bulunmuştur. Asidik ortamda en az salımın gerçekleştiği, aynı zamanda asidik ve bazik ortamlardaki salım farkının en fazla olduğu hidrojel MT1-H1/CS2 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 7.24 Çekirdek-kabuk hidrojel kürelerin salım eğrileri a) pH=1,2, b) pH=7,4



Şekil 7.25 Hidrojel kürelerin maksimum kümülatif salım değerleri

Çalışılan her iki pH ortamında da dengeli salım profili gösteren hidrojellerin salım kinetik verileri kullanılarak modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiş ve hidrojellerin çoğunluğunun ilaç salım kinetiğinin Korsmeyer-Peppas kinetik modeline uygunluk gösterdiği belirlenmiştir. Tablo 7.4 ve Tablo 7.5'te hidrojel kürelerin Korsmeyer-peppas modeli uygulanarak elde edilen kinetik parametreleri yer almaktadır. Tablodaki n değerleri, etken maddenin polimerden salım davranışını açıklayan önemli bir parametredir. Hidrojellerin asidik ortamdaki n değerleri incelendiğinde MT1/CS1 hidrojelinin 0,85'den büyük olan 1,5003 değeri ile özel durum II (supercase II) difüzyon davranışı gösterdiği; MT2-H1 ve MT1-H2 hidrojellerinin Fick tipi olmayan Durum III difüzyon davranışı gösterdiği tespit edilmiştir. Bunların dışındaki hidrojellerin tamamının ise 0,43'den küçük değerleri ile Fick tipi difüzyon davranışı gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Hidrojellerin bazik ortamdaki n değerleri incelendiğinde ise sadece MT1/CS1 hidrojelinin 0,5288 olan n değeri ile Fick tipi olmayan Durum III difüzyon davranışı gösterdiği, geriye kalan hidrojellerin tamamının Fick tipi difüzyon davranışı gösterdiği tespit edilmiştir.

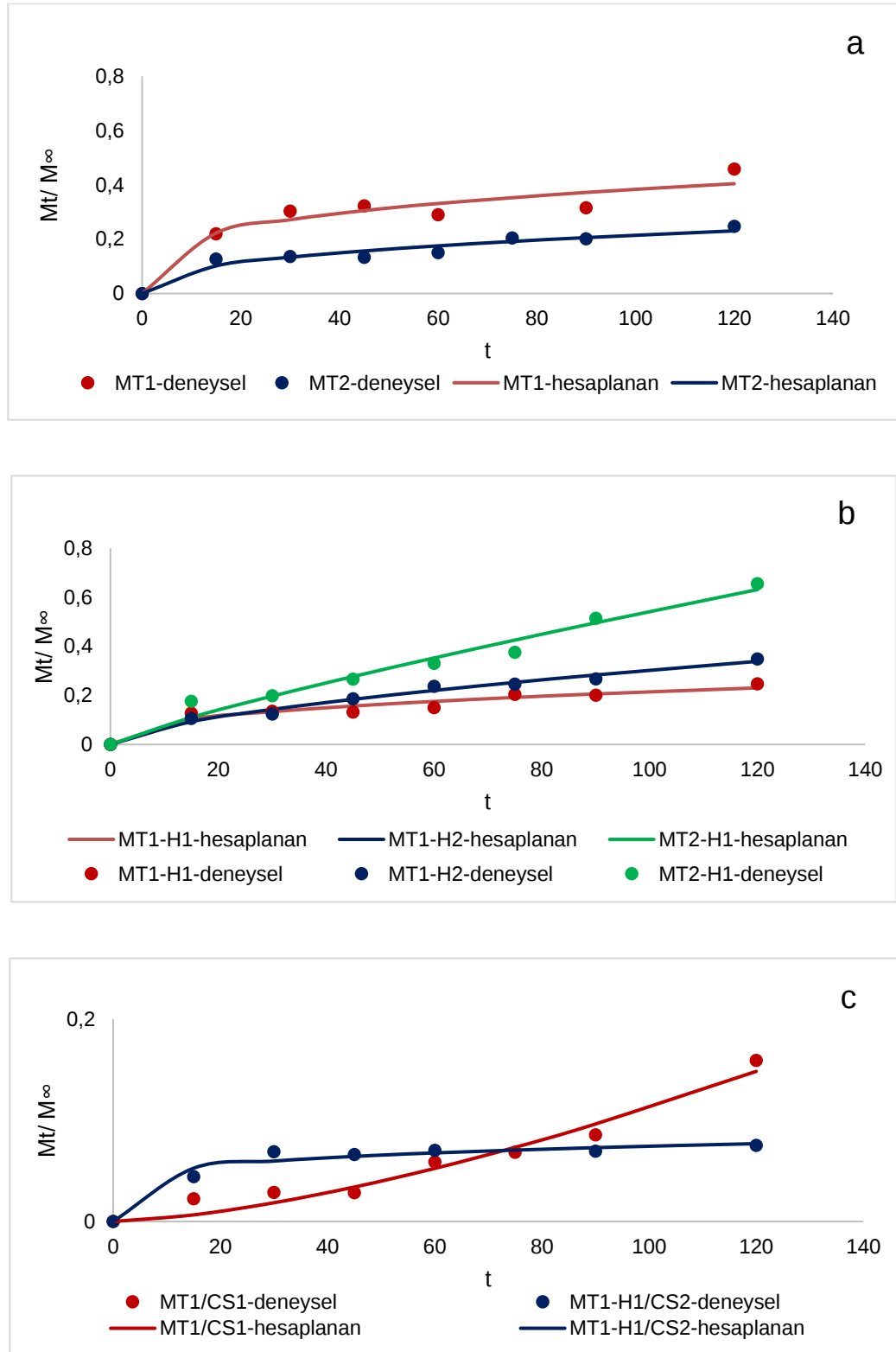
Tablo 7.4 Hidrojel kürelerin pH=1,2 ortamındaki salım değerleriyle hesaplanan Korsmeyer-Peppas modeli kinetik değerleri

pH=1,2				
Hidrojel	k	n	s	R²
Adı	(g/g.dak⁻¹)			
MT1	0,1024	0,2869	0,0427	0,9603
MT2	0,0679	0,2765	0,0151	0,9871
MT1-H1	0,0350	0,3941	0,0198	0,9691
MT1-H2	0,0172	0,6229	0,0143	0,9927
MT2-H1	0,0113	0,8403	0,0373	0,9857
MT1/CS1	0,0001	1,5003	0,0107	0,9801
MT1-H1/CS2	0,0321	0,1824	0,0060	0,9787

Tablo 7.5 Hidrojel kürelerin pH=7,4 ortamındaki salım değerleriyle hesaplanan Korsmeyer-Peppas modeli kinetik değerleri

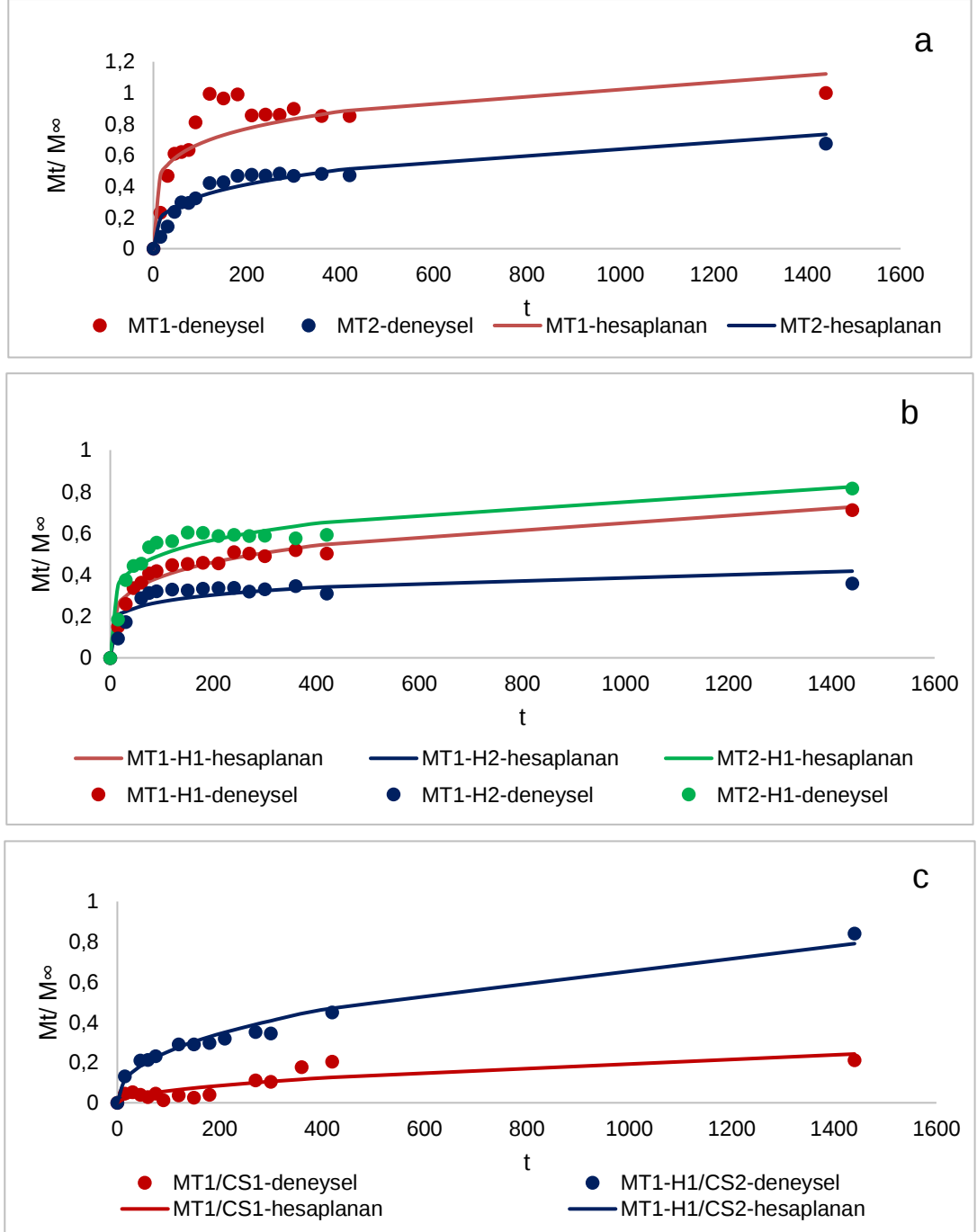
pH=7,4				
Hidrojel	k	n	s	R²
Adı	(g/g.dak⁻¹)			
MT1	0,2930	0,1866	0,1143	0,9218
MT2	0,0876	0,2922	0,0553	0,9509
MT1-H1	0,1348	0,2315	0,0368	0,9749
MT1-H2	0,1278	0,1627	0,0514	0,9066
MT2-H1	0,2081	0,1891	0,0591	0,9506
MT1/CS1	0,0052	0,5288	0,0380	0,8517
MT1-H1/CS2	0,0298	0,4539	0,0299	0,9893

Şekil 7.26'da hidrojel kürelerin salım deneysel verileri ile Korsmeyer-Peppas kinetik modeliyle hesaplanan verilerin karşılaştırmalı grafikleri yer almaktadır.



Şekil 7.26 Hidrojel kürelerin deneysel ve KormeyerPeppas modeli ile hesaplanan M_t / M_∞ değerlerinin zamana karşı karşılaştırmalı grafikleri (pH=1,2) a) Tuz etkisi, b) HAP etkisi, c)Çekirdek-kabuk etkisi

Şekil 7.27’de hidrojel kürelerin salım deneysel verileri ile Korsmeyer-Peppas kinetik modeliyle pH 7,4 ortamı için hesaplanan verilerin karşılaştırmalı grafikleri yer almaktadır.



Şekil 7.27 Hidrojel kürelerin deneysel ve KormeyerPeppas modeli ile hesaplanan M_t / M_{∞} değerlerinin zamana karşı karşılaştırmalı grafikleri (pH=7,4) a) Tuz etkisi, b) HAP etkisi, c)Çekirdek-kabuk etkisi

Polisakkarit bazlı kompozit hidrojel küreler, çapraz bağlayıcı CaCl_2/KCl tuz çözeltisinde iyonik jelasyon yöntemiyle tek basamaklı ve iki basamaklı çekirdek-kabuk şeklinde sentezlenmiştir. Hidrojellerin şişme davranışları ve ilaç yüklü hidrojellerin ilaç salım davranışları sentetik mide sıvısı ve sentetik bağırsak sıvısı ortamlarında incelenmiştir.

- Hidrojellerin karakterizasyonu FT-IR, SEM ve DSC analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Çapraz bağlayıcı tuz konsantrasyonunun, kompozit bileşiminin ve katkı maddesinin hidrojel özelliklerini etkilediği görülmüştür.
- Hidrojel kürelerin şişme eğrileri incelendiğinde SGF ve SIF ortamlarının her ikisinde de şişme işleminin başlangıcında şişme hızının yüksek olduğu tespit edilmiştir. İyonik kimyasal potansiyel farkın kontrolündeki şişme mekanizmasında hidrojel ve çözeltinin karşılaştığı ilk anlarda potansiyel fark en fazladır. Sonrasında iç ve dış iyonların dengeye ulaşması ile şişme hızının ve oranının azalarak dengeye ulaştığı sonucuna varılmıştır.
- Çalışmada sentezlenen pH'ya duyarlı anyonik hidrojellerin alkali ortamda asidik ortama göre daha fazla şişme oranına sahip olduğu görülmüştür. Bu durum literatürdeki çalışmalarla da desteklenmiştir.
- Asidik ve alkali ortamların her ikisinde de en yüksek şişme oranı, yapısında %2 sodyum aljinat, %2 κ -kerajin bulunan ve %2 tuz konsantrasyonunda çapraz bağlanmış C5 hidroجلي ile elde edilmiştir.
- Asidik ve alkali ortamların her ikisinde de en düşük şişme oranı, yapısında %2 sodyum aljinat, %1 κ -kerajin bulunan ve %10 tuz konsantrasyonunda çapraz bağlanmış C4 hidroجلي ile elde edilmiştir.
- Çapraz bağlayıcı tuz konsantrasyonunun ve kompozit bileşiminin şişme oranı üzerinde etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

- Anyonik hidrojellerin özelliği gereği alkali ortamda asidik ortama göre daha fazla şişme durumunun HAP katkı maddesi ilavesinden etkilenmediği görülmüştür. Her iki pH ortamında da katkı maddesinin şişme değerini artırıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir.
- Kabuk kısmında sadece κ -kerajinin kullanıldığı CS3/C5 çekirdek-kabuk hidrojel asidik ortamda diğer hidrojellerden farklılık göstererek maksimum şişme noktasına kısa sürede ulaşmış ve kütle kaybına uğrayarak ağırlığı başlangıç ağırlığının altına düşmüştür. Alkali ortamda da yine farklılık göstererek çok az şişme oranına sahip olduğu görülmüştür.
- Kabuk kısmında sadece sodyum aljinatın kullanıldığı CS2/C5 çekirdek-kabuk hidrojel için her iki ortamda da çekirdek hidrojel olan C5'in şişme oranlarının altında değerlerde kaldığı görülmüştür.
- Kabuk kısmında kompozit hidrojinin kullanıldığı çekirdek-kabuk örnekleri için de her iki ortamda da şişme derecesinde düşüş gözlenmiştir. Ancak kabuk kısmında kompozit hidrojel kullanımının şişme derecesindeki azaltıcı etkisinin, kabuk kısmında sadece sodyum aljinat veya sadece κ -kerajin kullanıldığı durumlardan daha az olduğu sonucuna varılmıştır.
- Hidrojellerin deneysel şişme verileri ile şişme kinetiği çeşitli modeller yardımıyla incelenmiştir. Çalışılan her iki pH ortamında da (pH 1,2 ve 7,4) hidrojellerin şişme verilerinin çoğunlukla ikinci derece kinetik modele uyduğu görülmüştür.
- Hidrojellerin DSİ değerleri hesaplanmıştır. Asidik ortamdaki en yüksek DSİ değerine 0,68 ile C5 hidrojel, en düşük DSİ değerine 0,03 ile C3 hidrojel sahiptir. Alkali ortamdaki en yüksek DSİ değerine 0,98 C5 hidrojel, en düşük DSİ değerine 0,79 CS3/C5 hidrojel sahiptir.

İlaç salım çalışmaları, karakterizasyon sonuçlarından ve şişme davranışlarından yola çıkılarak optimize edilip belirlenen hidrojel küreler ile 37°C sıcaklıkta, asidik ve bazik ortamlarda gerçekleştirilmiştir. Salım çalışmalarında kolon hedefli metoprolol tartarat model ilaç olarak kullanılmıştır.

- En yüksek enkapsülasyon verimine %79 değeri ile MT1-H1/CS2 hidrojelinin, en yüksek ilaç yükleme kapasitesine 88 mg ilaç/g değeri ile MT1-H2 hidrojelinin sahip olduğu görülmüştür.
- Çekirdek-kabuk yöntemi enkapsilasyon verimini artırırken ilaç yükleme kapasitesini azaltmıştır. HAP katkısı %2 tuz konsantrasyonunda sentezlenen hidrojellerde her iki parametre için de artırıcı etki göstermiştir. HAP katkısı %4 tuz konsantrasyonunda sentezlenen hidrojelde her iki parametre için de azaltıcı etki göstermiştir.
- İlaç yüklü kompozit hidrojel kürelerde çapraz bağlayıcı tuz konsantrasyonunun artışı her iki ortamda da salımın azalmasına neden olmuştur. HAP katkısının konsantrasyonundaki artış %2 tuz konsantrasyonunda sentezlenen hidrojellerde asidik ve bazik ortamlarda salımın düşmesi ile sonuçlanırken, %4 tuz konsantrasyonunda sentezlenen hidrojeller de ise ters etki sonucu salımın artmasına neden olmuştur.
- Kabuk kısmında sadece sodyum aljinatın kullanıldığı farklı tuz konsantrasyonlarında sentezlenmiş çekirdek-kabuk hidrojellerinin ilaç salımının her iki ortamda da dengesiz bir salım profili gösterdiği görülmüştür.
- Çalışmada pH kontrollü hidrojel sistemiyle kolon hedefli ilacın asidik ortam yerine bazik ortamda salınması hedeflenmiştir. Bunun için tuz konsantrasyonu, kompozitteki bileşen kompozisyonu, katkı maddesi gibi parametrelerin etkisi yanında çekirdek-kabuk yönteminin etkinliği üzerinde durulmuştur. Sadece çekirdek hidrojelinin (MT1-H1) asidik ortamdaki %kümülatif salım değeri %25 iken, çekirdek-kabuk hidrojelinin (MT1-H1/CS2) %kümülatif salım değeri %8'dir. Çekirdek-kabuk yöntemi ile asidik ortamda ilaç salımının %68 oranında azalması sağlanmıştır. Bu değerler bazik ortamda MT1-H1 ve MT1-H1/CS2 için sırası ile %71 ve %84 olup çekirdek-kabuk hidrojelinin %18 fazla salım yaptığı tespit edilmiştir. MT-H1/CS2 hidrojeli ile hedeflenen kolona özgü ilaç salımının gerçekleştiği görülmüştür.

- Salım kinetik verileri kullanılarak modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiş ve hidrojellerin çoğunluğunun ilaç salım kinetiğinin Korsmeyer-Peppas kinetik modeline uygunluk gösterdiği belirlenmiştir.

Çalışmada model ilaç olarak kullanılan MT'nin hedeflenen bazik pH ortamında salımı önerilen çekirdek-kabuk hidrojeli ile sağlanmıştır. Bu sonuçlar temel alınarak aşağıdaki öneriler sunulabilir:

- Sentezlenen hidrojeller küre formunda ve belirli bir boyutta hazırlanmıştır. Şişme ve salım davranışlarının taşıyıcı sistemin fiziksel özellikleri ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülürse farklı boyut ve şekillerde hazırlanmış hidrojellerle çalışılarak bu parametrelerin etkileri gözlemlenebilir. Bu sayede yara örtüsü, implant üzerine kaplama gibi farklı formlardaki hidrojellerle farklı çalışmalar gerçekleştirilebilir.
- Çalışmada çekirdek-kabuk hidrojeller iki basamaklı bir prosedür izlenerek hazırlanmıştır. Hidrojin çekirdek ve kabuk kısmının tek seferde oluşturulduğu bir sistemin gerekli parametreleri üzerine çalışılabilir.
- Kompozitte yer alan sodyum aljinat ve κ -kerajinin pH'ın yanında sıcaklık duyarlılığı ile de öne çıktığı literatürde yapılan çalışmalarda görülmektedir. Farklı sıcaklıklarda şişme ve salım çalışmaları gerçekleştirilebilir.

- [1] K. Park, "The Controlled Drug Delivery Systems: Past Forward and Future Back," *Journal of Controlled Release*, vol. 190, pp. 3-8, 2014.
- [2] Y. H. Yun, B. K. Lee, K. Park, "Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation," *Journal of Controlled Release*, vol. 219, pp. 2-7, 2015.
- [3] D. Bhowmik, H. Gopinath, B. P. Kumar, S. Duraivel, K. P. S. Kumar, "Controlled Release Drug Delivery Systems," *The Pharma Innovation*, vol. 1, no. 10, pp. 24-32, 2012.
- [4] M. A. Qureshi, F. Khatoon, "Different types of smart nanogel for targeted delivery," *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, vol. 4, no. 2, pp. 201-212, 2019.
- [5] D. Liu, F. Yang, F. Xiong, N. Gu, "The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential," *Ivyspring International Publisher*, vol. 6, no. 9, pp. 1306-1323, 2016
- [6] J. S. Patil, "Hydrogel System: An Approach for Drug Delivery Modulation," *Advances in Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, vol. 4, no. 5, 2015.
- [7] H. S. Samanta, S. K. Ray, "Synthesis, characterization, swelling and drug release behavior of semi-interpenetrating network hydrogels of sodium alginate and polyacrylamide," *Carbohydrate Polymers*, vol. 99, pp. 666-678, 2014.
- [8] P. Gupta, K. Vermani, S. Garg, "Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery," *National Institute of Pharmaceutical Education and Research*, vol. 7, no. 10, pp. 569-579, 202.
- [9] M. McKenzie, D. Betts, A. Suh, K. Bui, L. D. Kim, H. Cho, "Hydrogel-Based Drug Delivery Systems for Poorly Water-Soluble Drugs," *Molecules*, vol. 20, pp. 0397-20408, 2015.
- [10] G. R. Mahdavinia, A. Mosallanezhad, M. Solaymani, M. Sabzica, "Magnetic- and pH-responsive κ -carrageenan/chitosan complexes for controlled release of methotrexate anticancer drug," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 97, pp. 209-217, 2017.
- [11] M. González-Alvarez, I. González-Alvarez, M. Bermejo, "Hydrogels: an interesting strategy for smart drug delivery," *Future Science*, vol. 4, no.2, pp. 157-160, 2013.
- [12] S. Vishnubhaktula, R. Elupula, E. F. Durán-Lara, "Recent Advances in Hydrogel-Based Drug Delivery for Melanoma Cancer Therapy: A Mini Review," *Journal of Drug Delivery*, pp.9, 2017.
- [13] M. Mahinroosta, Z. J. Farsangi, A. Allahverdi, Z. Shakoori, "Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications," *Materials Today Chemistry*, vol. 8, pp. 42-55, 2018.

- [14] C. K. Kuo, P. X. Ma, "Maintaining dimensions and mechanical properties of ionically crosslinked alginate hydrogel scaffolds in vitro," *Journal of Biomedical Materials Research*, vol. 84A, no. 4, pp. 899-907, 2008.
- [15] S.B. Mishra, A.K. Mishra, "Polymeric Hydrogels: A Review of Recent Developments," *Polymeric Hydrogels as Smart Biomaterials*, pp. 1-17, 2016.
- [16] M. Hamidi, A. Azadi, P. Rafiei, "Hydrogel nanoparticles in drug delivery," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 60, no. 14, pp. 1638-1649, 2008.
- [17] C. C. Lin, A. T. Metters, "Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 58, no. 12-13, pp. 1379-1408, 2006.
- [18] N. Chirani, L. Yahia, L. Gritsch, F. L. Motta, S. Chirani, S. Faré, "History and Applications of Hydrogels," *Journal of Biomedical Sciences*, vol. 4, no. 2:13, pp. 1-23, 2015.
- [19] J. Li, D. J. Mooney, "Designing hydrogels for controlled drug delivery," *Nature Reviews Materials*, vol. 1(12), 2016.
- [20] M. Rizwan, R. Yahya, A. Hassan, M. Yar, A. D. Azzahari, V. Selvanathan, F. Sonsudin, C. N. Abouloula, "pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications," *Polymers*, vol. 9, no. 137, pp. 2-37, 2017.
- [21] B. Mishra, M. Upadhyay, S. K. Reddy Adena, B. G. Vasant, M. S. Muthu, "Hydrogels: An Introduction to a Controlled Drug Delivery Device, Synthesis and Application in Drug Delivery and Tissue Engineering," *Austin Journal of Biomedical Engineering*, vol. 4, no. 1, 2017.
- [22] D. Sahoo, S. Sahoo, P. Mohanty, S. Sasmal, P. L. Nayak, "Chitosan: a New Versatile Bio-polymer for Various Applications," *Designed Monomers and Polymers*, vol. 12, no. 5, pp. 377-404, 2012.
- [23] M. L. Tan, P.F.M. Choong, C.R. Dass, "Recent developments in liposomes, microparticles and nanoparticles for protein and peptide drug delivery," *Peptides*, vol. 31, no. 1, pp. 184-193, 2010.
- [24] D. Buenger, F. Topuz, J. Grollb, "Hydrogels in sensing applications" *Progress in Polymer Science*, vol. 37, no. 12, pp. 1678- 1719, 2012.
- [25] J. A. Khan, F. Pervaiz, N. M. Ranjha, M. Naeem, N. Khalid, Z. Javaid "Design and Characterization of PVA-Methacrylic Acid Based Smart Polymeric System for Controlled Release of Metoprolol" *CrossMark*, vol. 25, no. 3, pp. 556-568, 2017.
- [26] J. A. Rowley, G. Madlambayan, D. J. Mooney, "Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials" *Biomaterials*, vol. 20, no. 1, pp. 45-53, 1999.
- [27] Q. Liu, E. L. Hedberg, Z. Liu, R. Bahulekar, R. K. Meszlenyi, A. G. Mikos, "Preparation of macroporous poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels by enhanced phase separation" *Biomaterials*, vol. 21, no. 21, pp. 2163-2169, 2000.
- [28] S. Amin, S. Rajabnezhad, K. Kohli, "Hydrogels as potential drug delivery systems" *Scientific Research and Essay*, vol. 3, no. 11, pp. 1175-1183, 2009.

- [29] T. M. Aminabhavi, A. S. Deshmukh, "Polysaccharide-Based Hydrogels as Biomaterials" *Polymeric Hydrogels as Smart Biomaterials*, Springer Series on Polymer and Composite Materials, pp. 45-71, 2016.
- [30] K. Y. Lee, D. J. Mooney, "Hydrogels for Tissue Engineering", *Chemical Reviews*, vol. 101, no. 7, pp. 1869-1879, 2001.
- [31] J. Zhu, R. E. Marchant, "Design properties of hydrogel tissue-engineering scaffolds", *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 8, no. 5, pp. 607–626, 2011.
- [32] T. Iizawa, H. Taketa, M. Maruta, T. Ishido, T. Gotoh, S. Sakohara, "Synthesis of Porous Poly(N-isopropylacrylamide) Gel Beads by Sedimentation Polymerization and Their Morphology", *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 104, no. 2, pp. 842–850, 2007.
- [33] L. Yang, J. S. Chu, J.A. Fix, "Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 235, no. 1-2, pp. 1-15, 2002.
- [34] Z. Maolin, L. Jun, Y. Min, H. Hongfei, "The swelling behavior of radiation prepared semi-interpenetrating polymer networks composed of polyNIPAAm and hydrophilic polymers", *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 58, no. 4, pp. 397-400, 2000.
- [35] J. Shina, P. V. Braunb, W. Leea, "Fast response photonic crystal pH sensor based on templated photo-polymerized hydrogel inverse opal", *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 150, no. 1, pp. 183–190, 2010.
- [36] B. Jeong, A. Gutowska, "Lessons from nature: stimuli-responsive polymers and their biomedical applications", *TRENDS in Biotechnology*, vol. 20, no. 7, pp. 305-311, 2002.
- [37] C. H. Alarco'n, S. Pennadam, C. Alexander, "Stimuli responsive polymers for biomedical applications", *Chemical Society Reviews*, vol. 34, no. 3, pp. 276–285, 2005.
- [38] S. Thakur, V. K. Thakur, O. A. Arotiba, "History, Classification, Properties and Application of Hydrogels: An Overview", *Hydrogels*, pp. 29-50, 2018.
- [39] J. K. Bhatia, B. S. Kaith, S. Kalia, "Polysaccharide Hydrogels: Synthesis, Characterization, and Applications", *Polysaccharide Based Graft Copolymers*, pp. 271-290, 2013.
- [40] E. M. Ahmed, "Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review", *Journal of Advanced Research*, vol. 6, no. 2, pp. 105–121, 2015.
- [41] N. A. Peppas, Y. Huang, M. Torres-Lugo, J. H. Ward, J. Zhang, "Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology", *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 2, pp. 9–29, 2000.
- [42] W.E. Hennink, C.F. van Nostrum, "Novel crosslinking methods to design hydrogels", *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 54, pp. 13–36, 2002.
- [43] M. Paidikondala, S. Wang, J. Hilborn, S. Larsson, O. P. Varghese, "Impact of Hydrogel Cross-Linking Chemistry on the in Vitro and in Vivo Bioactivity of

- Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2", ACS Appl. Bio Mater, vol. 2, no. 5, pp. 2006-2012, 2019.
- [44] F. Ullah, M. B. H. Othman, F. Javed, Z. Ahmad, H. Md. Akil, "Classification, processing and application of hydrogels: A review", Materials Science and Engineering C, vol. 57, pp. 414-433, 2015.
- [45] H. U. Zaman, J.M.M. Islam, M. A. Khan, R. A. Khan, "Physico-mechanical properties of wound dressing material and its biomedical application", J Mech Behav Biomed Mater., vol. 4, no. 7, pp. 1369 – 1375, 2011.
- [46] K. Pal, A. K. Banthia, D. K. Majumdar, "Polymeric Hydrogels: Characterization and Biomedical Applications" Designed Monomers and Polymers, vol. 12, no. 3, pp. 197-220, 2012.
- [47] M. Ebara, "Smart Hydrogels" Smart Biomaterials, Springer, pp. 9-65, 2014.
- [48] W.E. Hennink, C.F. van Nostrum, "Novel crosslinking methods to design hydrogels", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 64, pp. 223–236, 2012.
- [49] H. Omidian, K. Park, "Introduction to Hydrogels, In Biomedical Applications of Hydrogels Handbook; Ottenbrite, R.; Park, K.; Okano, T., Eds.", Springer: New York, p. 1-17, 2010.
- [50] X. Zhang, D. Wu, C. C. Chu, "Synthesis and characterization of partially biodegradable, temperature and pH sensitive Dex-MA/PNIPAAm hydrogels" Biomaterials, vol. 25, no. 19, pp. 4719–4730, 2004.
- [51] G. Frutos, A. Prior-Cabanillas, R. París, I. Quijada-Garrido, "A novel controlled drug delivery system based on pH-responsive hydrogels included in soft gelatin capsules" Acta Biomaterialia, vol. 6, no. 12, pp. 4650–4656, 2010.
- [52] P. Gacesa, "Alginates" Carbohydrate Polymers, vol. 8, pp. 161-182, 1988.
- [53] K. Y. Lee, D. J. Mooneya, "Alginate: Properties and biomedical applications" Progress in Polymer Science, vol. 37, no. 1, pp. 106– 126, 2012.
- [54] M. F. A. Goosen, G. M. OShea, H. M. Gharapetian, S. Chou, "Optimization of Microencapsulation Parameters: Semipermeable Microcapsules as a Bioartificial Pancreas", Biotechnology and Bioengineering, vol. 27, no. 2, pp. 146-150, 1985.
- [55] W. R. Gombotz, S. F. Wee, "Protein release from alginate matrices", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 31, pp. 267–285, 1998.
- [56] B. Balakrishnana, M. Mohanty, P.R. Umashankarc, A. Jayakrishnana, "Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin", Biomaterials, vol. 26, no. 32, pp. 6335–6342, 2005.
- [57] S. Dumitriu, P. Magny, D. Montane, P. F. Vidal, E. Chornet, "Polyionic Hydrogels Obtained by Complexation between Xanthan and Chitosan: Their Properties as Supports for Enzyme Immobilization", Journal of Bioactive and Compatible Polymers, vol. 9, pp. 184-209, 1994.
- [58] S. K. H. Gulrez, S. Al-Assaf, G. O. Phillips, "Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications", Progress in Molecular and Environmental

Bioengineering – From Analysis and Modeling to Technology Applications, pp. 117-150, 2011.

- [59] E. H. Schacht, "Polymer chemistry and hydrogel systems", *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 3, no. 1, pp. 22-28, 2004.
- [60] L. García, M. Rosa Aguilar, J. San Román, "Biodegradable Hydrogels for Controlled Drug Release", *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook*, pp. 147-155, 2010.
- [61] T. R. Hoare, D. S. Kohane, "Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges", *Polymer*, vol. 49, no. 8, pp. 1993-2007, 2008.
- [62] A. M. Wilson, G. Justin, A. Guiseppi-Elie, "Electroconductive Hydrogels", *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook*, Springer, pp. 319-336, 2010.
- [63] F. Ganji, S. Vasheghani-Farahani, E. Vasheghani-Farahani, "Theoretical Description of Hydrogel Swelling: A Review", *Iranian Polymer Journal*, vol. 19, no. 5, pp. 375-398, 2010.
- [64] A. K. Bajpai, J. Shrivastava, "In vitro enzymatic degradation kinetics of polymeric blends of crosslinked starch and carboxymethyl cellulose", *Polymer International*, vol. 54, no. 11, pp. 1524-1536, 2005.
- [65] D. Gupta, C. H. Tator, M. S. Shoichet, "Fast-gelling injectable blend of hyaluronan and methylcellulose for intrathecal, localized delivery to the injured spinal cord", *Biomaterials*, vol. 27, no. 11, pp. 2370-2379, 2006.
- [66] J. Liu, S. Lin, L. Li, E. Liu, "Release of theophylline from polymer blend hydrogels", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 298, no. 1, pp. 117-125, 2005.
- [67] S. Roy, K. Pal, A. Anis, K. Pramanik, B. Prabhakar, "Polymers in Mucoadhesive Drug-Delivery Systems: A Brief Note" *Designed Monomers and Polymers*, vol. 12, no. 6, pp. 483-495, 2009.
- [68] D. Eagland, N. J. Crowther, C. J. Butler, "Complexation Between Polyoxyethylene and Polymethacrylic Acid--The Importance Of The Molar Mass Of Polyoxyethylene", *Pergamon*, vol. 30, no. 7, pp. 767-773, 1994.
- [69] C. L. Bell, N. A. Peppas, "Modulation of drug permeation through interpolymer complexed hydrogels for drug delivery applications", *Journal of Controlled Release*, vol. 39, no. 2-3, pp. 201-207, 1996.
- [70] B. O. Haglund, R. Joshi, K. J. Himmelstein, "An in situ gelling system for parenteral delivery", *Journal of Controlled Release*, vol. 41, no. 3, pp. 229-235, 1996.
- [71] H. Tsuji, F. Horii, M. Nakagawa, Y. Ikada, H. Odani, R. Kitamard, "Stereocomplex Formation between Enantiomeric Poly(lactic acid)s. 7. Phase Structure of the Stereocomplex Crystallized from a Dilute Acetonitrile Solution As Studied by High-Resolution Solid-state ¹³C NMR Spectroscopy", *Macromolecules*, vol. 25, no. 16, pp. 4114-4118, 1992.
- [72] S. J. de Jong, S. C. De Smedt, M. W. C. Wahls, J. Demeester, J. J. Kettenes-van den Bosch, W. E. Hennink, "Novel Self-assembled Hydrogels by Stereocomplex

Formation in Aqueous Solution of Enantiomeric Lactic Acid Oligomers Grafted To Dextran”, *Macromolecules*, vol. 33, no. 10, pp. 3680-3686, 2000.

- [73] D. W. Lim, T. G. Park, “Stereocomplex Formation between Enantiomeric PLA-PEG-PLA Triblock Copolymers: Characterization and Use as Protein-Delivery Microparticulate Carriers”, *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 75, no. 13, pp. 1615-1623, 2000.
- [74] J. S. Mohammed and W. L. Murphy, “Bioinspired Design of Dynamic Materials”, *Advanced Materials*, vol. 21, no. 23, pp. 2361-2374, 2009.
- [75] P. A. Kollman, “Noncovalent Interactions”, *Accounts of Chemical Research*, vol. 10, pp. 365-371, 1977.
- [76] W. A. Petka, J. L. Harden, K. P. McGrath, D. Wirtz, D. A. Tirrell, “Reversible Hydrogels from Self-Assembling Artificial Proteins”, *Science*, vol. 281, no. 5375, pp. 389-392, 1998.
- [77] M. W. West, W. Wang, J. Patterson, J. D. Mancias, J. R. Beasley, M. H. Hecht, “De novo amyloid proteins from designed combinatorial libraries”, *Biochemistry*, vol. 96, no. 20, pp. 11211-11216, 1999.
- [78] N. L. Ogihara, G. Ghirlanda, J. W. Bryson, M. Gingery, W. F. DeGrado, D. Eisenberg, “Design of three-dimensional domain-swapped dimers and fibrous oligomers”, *PNAS*, vol. 98, no. 4, pp. 1404-1409, 2001.
- [79] B. Ye, W. Maret, B. L. Vallee, “Zinc metallothionein imported into liver mitochondria modulates respiration”, *PNAS*, vol. 98, no. 5, pp. 2317-2322, 2001.
- [80] T. Miyata, N. Asami, T. Uragami, “Areversibly antigen-responsive hydrogel”, *Nature*, vol. 399, pp. 766-769, 1999.
- [81] S. J. Lee, K. Park, “Synthesis and Characterization of Sol-Gel Phasereversible Hydrogels Sensitive to Glucose”, *Journal of Molecular Recognition*, vol. 9, no. 5-6, pp. 549-557, 1996.
- [82] A. A. Obaidat, K. Park, “Characterization of protein release through glucose-sensitive hydrogel membranes”, *Biomaterials*, vol. 18, no. 11, pp. 801-806, 1997.
- [83] A. A. Obaidat, K. Park, “Characterization of Glucose Dependent Gel-Sol Phase Transition of the Polymeric Glucose-Concanavalin A Hydrogel System”, *Pharmaceutical Research*, vol. 13, no. 7, pp. 989-995, 1996.
- [84] E. S. Matsuo, T. Tanaka, “Patterns in shrinking gels”, *Nature*, vol. 358, pp. 482-485, 1992.
- [85] R. Yoshida, K. Uchida, Y. Kaneko, K. Sakai, A. Kikuchi, Y. Sakurai, T. Okano, “Comb-type grafted hydrogels with rapid de-swelling response to temperature changes”, *Nature*, vol. 374, pp. 240-242, 1995.
- [86] T. Tanaka, “Collapse of Gels and the Critical Endpoint”, *Physical Review Letters*, vol. 40, no. 12, pp. 820-823, 1978.
- [87] T. Tanaka, S. Sun, Y. Hirokawa, S. Katayama, J. Kucera, Y. Hirose, T. Amiya, “Mechanical instability of gels at the phase transition”, *Nature*, vol. 325, pp. 796-798, 1987.

- [88] P. Edman, R. Ekman, I. Sjöholm, "Immobilization of Proteins in Microspheres of Biodegradable Polyacryldextran", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 69, no. 7, pp. 838-842, 1980.
- [89] K. Park, "Enzyme-digestible hydrogels as platforms for long-term oral drug delivery: synthesis and characterization", *Biomaterials*, vol. 9, no. 5, pp. 435-441, 1988.
- [90] J. Heller, S. H. Pangburn, K. V. Roskos, "Development of enzymatically degradable protective coatings for use in triggered drug delivery systems: derivatized starch hydrogels", *Biomaterials*, vol. 11, no. 5, pp. 345-350, 1990.
- [91] G. Giammona, G. Pitarresi, G. Cavallaro, S. Buscemi, F. Saiano, "New biodegradable hydrogels based on a photocrosslinkable modified polyaspartamide: synthesis and characterization", *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1428, no. 1, pp. 29-38, 1999.
- [92] P. Martens, K. S. Anseth, "Characterization of hydrogels formed from acrylate modified poly (vinyl alcohol) macromers", *Polymer*, vol. 41, no. 21, pp. 7715-7722, 2000.
- [93] Y. Jin, J. Yamanaka, S. Sato, I. Miyata, C. Yomota, M. Yonemura, "Recyclable characteristics of hyaluronate-polyhydroxyethyl acrylate blend hydrogel for controlled releases", *Journal of Controlled Release*, vol. 73, no. 2-3, pp. 173-181, 2001.
- [94] M. Doycheva, E. Petrova, R. Stamenova, C. Tsvetanov, G. Riess, "UV-Induced Cross-Linking of Poly (ethylene oxide) in Aqueous Solution", *Macromol. Mater. Eng.*, vol. 289, no. 7, pp. 676-680, 2004.
- [95] N. E. Fedorovich, M. H. Oudshoorn, D. Geemen, W. E. Hennink, J. Alblas, W. J. A. Dhert, "The effect of photopolymerization on stem cells embedded in hydrogels", *Biomaterials*, vol. 30, no. 3, pp. 344-353, 2009.
- [96] M. R. Rodrigues, D. Gassetta, "Hydrogels Produced by Photocrosslinking of Dextran Chain: Characterization and Properties", *Journal of Carbohydrate Chemistry*, vol. 26, no. 8-9, pp. 439-453, 2007.
- [97] W. S. Dai, T. A. Barbari, "Hydrogel membranes with mesh size asymmetry based on the gradient crosslinking of poly (vinyl alcohol)", *Journal of Membrane Science*, vol. 156, no. 1, pp. 67-79, 1999.
- [98] N. A. Peppas, Jr. R. E. Benner, "Proposed method of intracordal injection and gelation of poly (vinyl alcohol) solution in vocal cords: polymer considerations", *Biomaterials*, vol. 1, no. 3, pp. 159-162, 1980.
- [99] S. R. Jameela, A. Jayakrishnan, "Glutaraldehyde cross-linked chitosan microspheres as a long acting biodegradable drug delivery vehicle: studies on the in vitro release of mitoxantrone and in vivo degradation of microspheres in rat muscle", *Biomaterials*, vol. 16, no. 10, pp. 769-775, 1995.
- [100] K. Varaprasad, G. M. Raghavendra, T. Jayaramudu, M. M. Yallapu, R. Sadiku, "A mini review on hydrogels classification and recent developments in

- miscellaneous applications”, *Materials Science and Engineering C*, vol. 79, pp. 958-971, 2017.
- [101] N. A. Peppas, E. W. Merrill, “Crosslinked Poly (vinyl Alcohol) Hydrogels as Swollen Elastic Networks”, *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 21, no. 7, pp. 1763-1770, 1977.
- [102] P. Kofinas, V. Athanassiou, E. W. Merrill, “Hydrogels prepared by electron irradiation of poly (ethylene oxide) in water solution: unexpected dependence of cross-link density and protein diffusion coefficients on initial PEO molecular weight”, *Biomaterials*, vol. 17, no. 15, pp. 1547-1550, 1996.
- [103] A. K. Bajpai, S. K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane, “Responsive polymers in controlled drug delivery”, *Progress in Polymer Science*, vol. 33, no. 11, pp. 1088-1118, 2008.
- [104] L. Chen, Z. Tian, Y. Du, “Synthesis and pH sensitivity of carboxymethyl chitosan-based polyampholyte hydrogels for protein carrier matrices”, *Biomaterials*, vol. 25, no. 17, pp. 3725-3732, 2004.
- [105] A. K. Bajpai, J. Bajpai, R. Saini, R. Gupta, “Stimuli-Responsive Polymers: Design and Applications”, *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*, 2010.
- [106] A. K. Bajpai, S. K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane, “Responsive polymers in controlled drug delivery”, *Progress in Polymer Science*, vol. 33, no. 11, pp. 1088-1118, 2008.
- [107] N. A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa, “Hydrogels in pharmaceutical formulations”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 50, no. 1, pp. 27-46, 2000.
- [108] N. A. Peppas, J. Z. Hilt, A. Khademhosseini, R. Langer, “Hydrogels in Biology and Medicine: From Molecular Principles to Bionanotechnology”, *Advanced Materials*, vol. 18, no. 11, pp. 1345-1360, 2006.
- [109] Y. Qiu, K. Park, “Environment-sensitive hydrogels for drug delivery”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 53, no. 3, pp. 321-339, 2001.
- [110] A. Serres, M. Baudys, S. W. Kim, “Temperature and pH-sensitive Polymers for Human Calcitonin Delivery”, *Pharmaceutical Research*, vol. 13, no. 2, pp. 196-201, 1996.
- [111] S. K. Vakkalanka, C. S. Brazel, N. A. Peppas, “Temperature and pH-sensitive terpolymers for modulated delivery of streptokinase”, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, vol. 8, no. 2, pp. 119-129, 1996.
- [112] H. Katono, A. Maruyama, K. Sanui, N. Ogata, T. Okano, Y. Sakurai, “Thermo-responsive swelling and drug release switching of interpenetrating polymer networks composed of poly (acrylamide-co-butyl methacrylate) and poly (acrylic acid)”, *Journal of Controlled Release*, vol. 16, no. 1-2, pp. 215-228, 1991.
- [113] E. Ruel-Gariepy, J. C. Leroux, “In situ-forming hydrogels—review of temperature-sensitive systems”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 58, no. 2, pp. 409-426, 2004.

- [114] T. Bartil, M. Bounekhel, C. Cedric, R. Jeerome, "Swelling behavior and release properties of pH-sensitive hydrogels based on methacrylic derivatives", *Acta Pharm.*, vol. 57, no. 3, pp. 301-314, 2007.
- [115] L. B. Peppas, N. A. Peppas, "Equilibrium Swelling Behavior of Ph-Sensitive Hydrogels", *Chemical Engineering Science*, vol. 46, no. 3, pp. 715-722, 1991.
- [116] P. S. Stayton, M. E. El-Sayed, N. Murthy, V. Bulmus, C. Lackey, C. Cheung, A. S. Hoffman, "Smart delivery systems for biomolecular therapeutics", *Orthod Craniofacial Res.*, vol. 8, no. 3, pp. 219-225, 2005.
- [117] A. Katchalsky, I. Michaeli, "Polyelectrolyte Gels in Salt Solutions", *Journal Of polymer Science*, vol. 15, pp. 69-86, 1955.
- [118] S. J. Kim, C. K. Lee, Y. M. Lee, I. Y. Kim, S. I. Kima, "Electrical / pH-sensitive swelling behavior of polyelectrolyte hydrogels prepared with hyaluronic acid-poly (vinyl alcohol) interpenetrating polymer networks", *Reactive & Functional Polymers*, vol. 55, no.3, pp. 291-298, 2003.
- [119] A. Richter, G. Paschew, S. Klatt, J. Lienig, K. F. Arndt, H. J. P. Adler, "Review on Hydrogel-based pH Sensors and Microsensors", *Sensors*, vol. 8, no. 1, pp. 561-581, 2008.
- [120] J. Ricka, T. Tanaka, "Novel crosslinking methods to design hydrogels", *Macromolecules*, vol. 17, no. 12, pp.2916-2921, 1984.
- [121] B. A. Firestone, R. A. Siegel, "Kinetics and Mechanisms of Water Sorption in Hydrophobic, Ionizable Copolymer Gels", *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 43, no. 5, pp.901-914, 1991.
- [122] V. R. Patel, M. M. Amiji, "Preparation and Characterization of Freeze-dried Chitosan-Poly (Ethylene Oxide) Hydrogels for Site-Specific Antibiotic Delivery in the Stomach", *Pharmaceutical Research*, vol. 13, no. 4, pp. 588-593, 1996.
- [123] M. Morishita, A. M. Lowman, K. Takayama, T. Nagai, N. A. Peppas, "Elucidation of the mechanism of incorporation of insulin in controlled release systems based on complexation polymers", *Journal of Controlled Release*, vol. 81, no. 1-2, pp. 25-32, 2002.
- [124] B. T. Nguyen, T. Nicolai, L. Benyahia, C. Chassenieux, "Synergistic effects of mixed salt on the gelation of κ -carrageenan", *Carbohydrate Polymers*, vol. 112, pp. 10-15, 2014.
- [125] S. Ramanathana, L. H. Blockb, "The use of chitosan gels as matrices for electrically-modulated drug delivery", *Journal of Control Release*, vol. 70, no. 1-2, pp. 109-123, 2001.
- [126] R. Goldbart, J. Kost, "Calcium responsive bioerodible drug delivery system", *Pharmaceutical Research*, vol. 16, no. 9, pp. 1483-1486, 1999.
- [127] A. Suzuki, T. Tanaka, "Phase transition in polymer gels induced by visible light", *Nature*, vol. 346, pp.345-347, 1990.
- [128] K. Kajiwar, S. B. Ross-Murphy, "Synthetic gels on the move", *Nature*, vol. 355, pp. 208-209, 1992.

- [129] I. Nishio, S. Sun, S. Ueno-Nishio, T. Tanaka, "Collapse of gels in an electric field", *Science*, vol. 218, pp. 467-469, 1982.
- [130] T. G. Park, A. S. Hoffman, "Sodium Chloride-Induced Phase Transition in Nonionic Poly(N4sopropylacrylamide) Gel", *Macromolecules*, vol. 26, pp. 5045-5048, 1993.
- [131] Y. Suzuki, M. Tanihara, Y. Nishimura, K. Suzuki, Y. Kakimaru, Y. Shimizu, "A new drug delivery system with controlled release of antibiotic only in the presence of infection", *Journal of Biomedical Materials Research*, vol. 42, no. 1, pp. 112-116, 1998.
- [132] M. Q. Guo, Xi. Hu, C. Wang, L. Ai, "Polysaccharides: Structure and Solubility", *Intech*, pp. 7-21, 2017.
- [133] R. Mundargi, V. R. Babu, V. Rangaswamy, P. Patel, T. M. Aminabhavi, "Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly (D, L-lactide-co-glycolide) and its derivatives", *Journal of Control Release*, vol. 125, no. 3, pp. 193-209, 2008.
- [134] L. Robert, A. M. Robert, G. Renard, "Biological effects of hyaluronan in connective tissues, eye, skin, venous wall. Role in aging.", *Pathology Biology*, vol. 58, no. 3, pp. 187-198, 2010.
- [135] M. K. Cowmana, S. Matsuokab, "Experimental approaches to hyaluronan structure.", *Carbohydrate Research*, vol. 340, no. 5, pp. 791-809, 2005.
- [136] Y. Luo, S. Wang, M. Shen, R. Qic, Y. Fang, R. Guo, H. Cai, X. Cao, H. Tomás, M. Zhu, X. Shi, "Carbon nanotube-incorporated multilayered cellulose acetate nanofibers for tissue engineering applications", *Carbohydrate Polymers*, vol. 91, no. 1, pp. 419-427, 2013.
- [137] S. P. Hoo, Q. L. Loh, Z. Yue, J. Fu, T. T. Y. Tan, C. Choong, P. P. Y. Chan, "Preparation of a soft and interconnected macroporous hydroxypropyl cellulose methacrylate scaffold for adipose tissue engineering", *Journal of Materials Chemistry B*, RSC Publishing, 2013.
- [138] N. A. Ramlia, T. W. Wonga, "Sodium carboxymethylcellulose scaffolds and their physicochemical effects on partial thickness wound healing", *Int J Pharm.*, vol. 403, no. 1-2, pp. 73-82, 2011.
- [139] S. Hirano, K. Nagamura, M. Zhang, S. K. Kim, B. G. Chung, M. Yoshikawa, T. Midorikawa, "Chitosan staple fibers and their chemical modification with some aldehydes", *Carbohydrate Polymers*, vol. 38, no. 4, pp. 293-298, 1999.
- [140] J. Yu, K. T. Du, Q. Fang, Y. Gu, S. S. Mihardja, R. E. Sievers, J. C. Wu, R. J. Lee, "The use of human mesenchymal stem cells encapsulated in RGD modified alginate microspheres in the repair of myocardial infarction in the rat", *Biomaterials*, vol. 31, no. 27, pp. 7012-7020, 2010.
- [141] Y. Man, P. Wang, Y. Guo, L. Xiang, Y. Yang, Y. Qu, P. Gong, L. Deng, "Angiogenic and osteogenic potential of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cell laden alginate microspheres", *Biomaterials*, vol. 33, no. 34, pp. 8802-8811, 2012.

- [142] K. Nishinari, R. Takahashi, "Interaction in polysaccharide solutions and gels", *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, vol. 8, no. 4-5, pp. 396-400, 2003.
- [143] H. Grasdalen, B. Larsen, O. Smidsrød, "A p.m.r. study of the composition and sequence of uronate residues in alginates", *Carbohydrate Research*, vol.68, no. 1, pp. 23-31, 1979.
- [144] H. Grasdalen, B. Larsen, O. Smidsrød, "¹³C-n m-r. studies of monomeric composition and sequence in alginate", *Carbohydrate Research*, vol. 89, no. 2, pp. 179-191, 1981.
- [145] O. Smidsrød, R. M. GloverStuart, G. Whittington, "The Relative Extension of Alginates Having Different Chemical Composition", *Carbohydrate Research*, vol. 27, no. 1, pp. 107-118, 1973.
- [146] K. Alba, V. Kontogiorgos, "Seaweed Polysaccharides (Agar, Alginate Carrageenan)", *Reference Module in Food Science Encyclopedia of Food Chemistry*, vol. 111, no. 10, pp. 240-250, 2019.
- [147] I. Braccini, S. Perez, "Molecular Basis of Ca²⁺-Induced Gelation in Alginates and Pectins: The Egg-Box Model Revisited", *Journal of Phys. Chem. B.*, vol. 2, no. 4, pp. 1089-1096, 2001.
- [148] S. Ikeda, H. Kumagai, T. Sakiyama, C. H. Chu, K. Nakamura, "Method for Analyzing pH-Sensitive Swelling of Amphoteric Hydrogels—Application to a Polyelectrolyte Complex Gel Prepared from Xanthan and Chitosan", *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, vol. 59, no. 8, pp. 1422-1427, 1995.
- [149] N. Emmerichs, J. Wingender, H. C. Flemming, C. Mayera, "Interaction between alginates and manganese cations: identification of preferred cation binding sites", *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 34, no. 1-2, pp. 73-79, 2004.
- [150] Z. Wang, Q. Zhang, M. Konno, S. Saito, "Sol-gel transition of alginate solution by addition of calcium ions: alginate concentration dependence of gel point", *Journal de Physique II, EDP Sciences*, vol. 36, no. 1, pp.1-7, 1993.
- [151] C. M. DeRamos, A. E. Irwin, J. L. Nauss, B. E. Stout, "¹³C NMR and molecular modeling studies of alginic acid binding with alkaline earth and lanthanide metal ions", *Inorganica Chimica Acta*, vol. 256, no. 1, pp. 69-75, 1997.
- [152] Y.A. Morch, I. Donati, B. L. Strand, G. Skjak-Braek, "Effect of Ca²⁺, Ba²⁺, and Sr²⁺ on Alginate Microbeads", *Biomacromolecules*, vol. 7, no. 5, pp. 1471-1480, 2006.
- [153] J. Sun, H. Tan, "Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications", *Materials*, vol. 6, no. 4, pp. 1285-1309, 2013.
- [154] W. R. Gombotz, S. F. Wee, "Protein release from alginate matrices", *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, no. 3, pp. 194-205, 2012.
- [155] A. P. D. Moreira, M. S. Sader, G. D. A. Soares, M. H. M. R. Leão, "Strontium Incorporation on Microspheres of Alginate/ β -tricalcium Phosphate as Delivery Matrices", *Materials Research*, vol. 17, no. 4, pp. 967-973, 2014.

- [156] L. Agüero, D. Zaldivar-Silva, L. Peña, M. L. Dias, "Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review", *Carbohydrate Polymers*, vol. 168, pp. 32-43, 2017.
- [157] F. van de Velde, H. S. Rollema, N. V. Grinberg, T. V. Burova, V. Ya. Grinberg, R. H. Tromp, "Coil-Helix Transition of κ -Carrageenan as a Function of Chain Regularity", *Biopolymers*, vol. 65, no. 4, pp. 299-312, 2002.
- [158] A. K. Khan, A. U. Saba, S. Nawazish, F. Akhtar, R. Rashid, S. Mir, B. Nasir, F. Iqbal, S. Afzal, F. Pervaiz, G. Murtaza, "Carrageenan Based Bionanocomposites as Drug Delivery Tool with Special Emphasis on the Influence of Ferromagnetic Nanoparticles", *Hindawi, Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2017, pp. 13, 2017.
- [159] F. V. Velde, S. H. Knutsen, A. L. Usov, H.S. Rollema, A. S. Cerezo, " ^1H and ^{13}C high resolution NMR spectroscopy of carrageenans: application in research and industry", *Trends in Food Science & Technology*, vol. 13, no. 3, pp. 73-92, 2002.
- [160] C. Rochas, M. Rinaudo, "Mechanism of gel formation in κ -carrageenan", *Biopolymers*, vol. 23, no. 4, pp. 735-745, 1984.
- [161] L. Masaro, X. X. Zhu, "Physical models of diffusion for polymer solutions, gels and solids", *Progress in Polymer Science*, vol. 24, no. 5, pp. 731-775, 1999.
- [162] J. Höpfner, T. Richter, P. Košován, C. Holm, M. Wilhelm, "Seawater Desalination via Hydrogels: Practical Realisation and First Coarse Grained Simulations", *Intelligent Hydrogels, Progress in Colloid and Polymer Science*, vol. 140, pp. 247-263, 2013.
- [163] S. T. Moe, G. SkjHk-Braek, A. Elgsaeter, O. Smidsrad, "Swelling of Covalently Crosslinked Alginate Gels: Influence of Ionic Solutes and Nonpolar Solvents", *Macromolecules*, vol. 26, no. 14, pp. 3589-3591, 1993.
- [164] B. Kang, Y. Dai, X. Shen, D. Chen, "Dynamical modeling and experimental evidence on the swelling/deswelling behaviors of pH sensitive hydrogels", *Materials Letters*, vol. 62, no. 19, pp. 3444-3446, 2008.
- [165] P.J. Flory, "Principles of Polymer Chemistry", Cornell University Press, 1953.
- [166] P. J. Flory, J. Rehner, "Statistical Mechanics of Cross-Linked Polymer Networks I. Rubberlike Elasticity", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 11, pp. 512-520, 1943.
- [167] M. Illavsky, "Effect of electrostatic interactions on phase transition in the swollen polymeric network", *Polymer*, vol. 22, no. 12, pp. 1687-1691, 1981.
- [168] T. Tanaka, D. Fillmore, S. Sun, I. Nishio, G. Swislow, A. Shah, "Phase Transitions in Ionic Gels", *Physical Review Letters*, vol. 45, no. 20, pp. 1636-1639, 1980.
- [169] E. Vasheghani-Farahani, J. H. Vera, D. G. Cooper, M. E. Weber, "Swelling of Ionic Gels in Electrolyte Solutions", *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 29, no. 4, pp. 554-560, 1990.
- [170] Z. Alexandrowicz, "Results of Osmotic and of Donnan Equilibria Measurements in Polymethacrylic Acid-Sodium Bromide Solutions. Part II", *Journal Of Polymer Science*, vol. 43, no. 142, pp. 337-349, 1960.

- [171] A. Katchalskry, R. E. Cooper, J. Upadhyaya, A. Wassermann, "Counter-ion Fixation in Alginates", *Journal Of Polymer Science*, vol. 1028, pp. 5198-5204, 1961.
- [172] N. A. Peppas, J. J. Sahlin, "A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 57, no. 2, pp. 169-172, 1989.
- [173] J. Siepmann, N.A. Peppas, "Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)", *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 48, no. 2-3, pp. 139-157, 2001.
- [174] H. C. Chiu, Y. F. Lin, S. H. Hung, "Equilibrium Swelling of Copolymerized Acrylic Acid-Methacrylated Dextran Networks: Effects of pH and Neutral Salt", *Macromolecules*, vol. 35, no. 13, pp. 5235-5242, 2002.
- [175] A. R. Berens, H. B. Hopfenberg, "Diffusion and relaxation in glassy polymer powders: 2. Separation of diffusion and relaxation parameters", *Polymer*, vol. 19, no. 5, pp. 489-496, 1978.
- [176] H. Schott, "Swelling Kinetics Of Polymers", *Journal of Macromolecular Science, Part B Physics*, vol. 31, no. 1, pp. 1-9, 1992.
- [177] V. PaGcalsu, V. Popescu, G. L. Popescu, M. C. Dudescu, G. Borodi, A. M. Dinescu, M. Moldovan, "Obtaining and Characterizing Alginate/k-Carrageenan Hydrogel Cross-Linked with Adipic Dihydrazide", *Advances in Materials Science and Engineering*, Hindawi, vol. 2013, pp. 12, 2013.
- [178] L. Illum, "Nasal drug delivery: new developments and strategies", *Drug Discovery Today Research Focus*, vol. 7, no. 23, pp. 1184-1189, 2002.
- [179] N. R. Mathias, M. A. Hussain, "Non-invasive Systemic Drug Delivery: Developability Considerations for Alternate Routes of Administration", *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, vol. 99, no. 1, pp. 1-20, 2010.
- [180] H. Li, Y. Yu, S. F. Dana, B. Li, C. Lee, L. Kang, "Novel engineered systems for oral, mucosal and transdermal drug delivery", *Journal Of Drug Target*, vol. 21, no. 7, pp. 611-629, 2013.
- [181] C. T. Huynh, D. S. Lee, "Controlled Release", *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials*, pp. 12, 2014.
- [182] L. Brannon-Peppas, "Polymers in Controlled Drug Delivery", *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, 1997.
- [183] W. R. Gombotz, D. K. Pettit, "Biodegradable Polymers for Protein and Peptide Drug Delivery", *Bioconjugate Chem.*, vol. 6, no. 4, pp. 332-351, 1995.
- [184] A. S. Hoffman, "Controlled drug delivery systems: An overview of the field." Lecture. BioEn 491: Controlled Release. University of Washington, Seattle, WA. 04 October 2004.
- [185] V. R. Sinha, L. Khosla, "Bioabsorbable Polymers for Implantable Therapeutic Systems", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 24, no. 12, pp. 1129-1138, 1998.

- [186] N. A. Peppas, A. R. Khare, "Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release", *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 11, no. 1-2, pp. 1-35, 1995.
- [187] N. A. Peppas, Y. Huang, M. Torres-Lugo, J. H. Ward, J. H. Zhang, "Physicochemical Foundations And Structural Design Of Hydrogels In Medicine and Biology", *Annu. Rev. Biomed. Eng*, vol. 2, no. 1-2, pp. 9-29, 2000.
- [188] N. Bhattarai, J. Gunn, M. Zhang, "Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery", *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 62, no. 1, pp. 83–99, 2010.
- [189] N. A. Peppas, "Physiologically Responsive Hydrogels", *Journal Of Bioactive And Compatible Polymers*, vol. 6, pp. 241-246, 1992.
- [190] Z. She, C. Jin, Z. Huang, B. Zhang, Q. Feng, Y. Xu, "Silk fibroin/chitosan scaffold: preparation, characterization, and culture with HepG2 cell", *J. Mater Sci: Mater Med.*, vol. 19, no. 12, pp. 3545–3553, 2008.
- [191] H. Tian, Z. Tang, X. Zhuang, X. Chen, X. Jing, "Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application", *Progress in Polymer Science*, vol. 37, no. 2, pp. 237– 280, 2012.
- [192] Y. W. Chien, "Novel Drug Delivery Systems", *Informa Healthcare*, pp. 1-81, (1991)2008.
- [193] R. P. Batycky, J. Hanes, R. Langer, D. A. Edwards, "A Theoretical Model of Erosion and Macromolecular Drug Release from Biodegrading Microspheres", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 86, no. 12, pp. 1464-1477, 1997.
- [194] C. S. Brazel, N. A. Peppas, "Modeling of drug release from swellable polymers", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 49, no. 1, pp. 47-58, 2000.
- [195] P. Kumar, A. Hasan, J. Srivastava, "Oral Controlled Drug Delivery", *International Academy of Engineering and Medical Research*, vol. 2, no. 7, 2017.
- [196] R. A. Siegel, M. J. Rathbone, "Overview of Controlled Release Mechanisms", *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, Springer, pp. 19-43, 2012.
- [197] J. Heller, A.S. Hoffman, "Drug delivery systems", *Biomaterials Science*, pp. 628–648, 1996.
- [198] R. K. Verma, D. M. Krishna, S. Garg, "Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems", *Journal of Controlled Release*, vol. 79, no. 1-3, pp. 7–27, 2002.
- [199] R. Langer, "Implantable controlled release systems", *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 21, no. 1, pp. 35-51, 1983.
- [200] J. Kost, T. A. Horbett, B. D. Ratner, M. Singh, "Glucose-sensitive membranes containing glucose oxidase: Activity, swelling, and permeability studies", *Journal of Biomedical Materials Research*, vol. 19, no. 9, pp. 1117-1133, 1985.

- [201] M. K. Samanta, R. Dube, B. Suresh, "Transdermal Drug Delivery System of Haloperidol to Overcome Self-Induced Extrapyramidal Syndrome", *Drug Development And Industrial Pharmacy*, vol. 29, no. 4, pp. 405-415, 2003.
- [202] S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, "Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems", *Acta Poloniae Pharm.* 67, pp. 217-223, 2010.
- [203] M. E. B. Rao, S. Swain, C. N. Patra, J. Sruti, S. Patra, "Development and in vitro evaluation of floating multiparticulate system of Repaglinide", *FABAD J. Pharm. Sci*, vol. 36, no. 2, pp. 75-92, 2011.
- [204] K.H. Ramteke, P.A Dighe, A. R. Kharat, S.V. Patil, "Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review", *Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP)*, vol. 3, no. 5, pp. 388-396, 2014.
- [205] W. I. Higuchi, "Diffusional Models Useful in Biopharmaceutics, Drug Release Rate Processes", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 56, no. 3, pp. 315-324, 1967.
- [206] R. Gouda, H. Baishya, Z. Qing, "Application of Mathematical Models in Drug Release Kinetics of Carbidopa and Levodopa ER Tablets", *Journal of Developing Drugs*, vol. 6, no. 2, pp. 8, 2017.
- [207] K.L. Deng, Y.B. Gou, L.R. Dong, Q. Li, L.B. Bai, T. Gao, C.Y. Huang, S.L. Wang, "Drug release behaviors of a pH/temperature sensitive core-shelled bead with alginate and poly (N-acryloyl glycinate)", *Front. Mater. Sci. China*, vol. 4, no. 4, pp. 353-358, 2010.
- [208] A.J. Almeida, P. F. Almeida, "Cross-linked alginate-gelatine beads: a new matrix for controlled release of pindolol", *Journal of Controlled Release* vol. 97, no. 3, pp. 431- 439, 2004.
- [209] A. Lohani, G. Singh, S. S. Bhattacharya, R. R. Hegde, A. Verma, "Tailored-interpenetrating polymer network beads of k-carrageenan and sodium carboxymethyl cellulose for controlled drug delivery", *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 31, pp. 53-64, 2016.
- [210] A. S. Hoffman, "Hydrogels for biomedical applications", *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, pp. 18-23, 2012.
- [211] G. Ahn, J. Y. Moon, I. Lee, S. Yoon, D. Lee, "Core-shell type complex gelatin scaffold systems for controlled drug release", *Macromolecular Research*, vol. 22, no. 9, pp. 1024-1031, 2014.
- [212] H. Hezaveh, I. I. Muhamad, "Modification and swelling kinetic study of kappa-carrageenan-based hydrogel for controlled release study," *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, vol. 44, no. 2, pp. 182-191, 2012.
- [213] A. Pourjavadi, B. Farhadpour, F. Seidi, "Synthesis and investigation of swelling behavior of grafted alginate/alumina superabsorbent composite", *Starch/Staerke*, vol. 60, no. 9, pp. 457-466, 2008.

- [214] M. M. Elnashar, M. A. Yassin, A. E. A. Moneim, E. M. A. Bary, "Surprising Performance of Alginate Beads for the Release of Low-Molecular Weight Drugs", *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 116, pp. 3021–3026, 2010.
- [215] Y. N. Dai, P. Li, J. P. Zhang, A. O. Wang, Q. Wei, "Swelling Characteristics and Drug Delivery Properties of Nifedipine-Loaded pH Sensitive Alginate–Chitosan Hydrogel Beads", *Journal of Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, vol. 86B, no. 2, pp. 493-500, 2007.
- [216] P. S. Rajinikanth, C. Sankar, B. Mishra, "Sodium Alginate Microspheres of Metoprolol Tartrate for Intranasal Systemic Delivery: Development and Evaluation", *Drug Delivery*, vol. 10, no. 1, pp. 21-28, 2008.
- [217] Z. Mohamadnia, M. J. Zohuriaan-Meh, K. Kabiri, A. Jamshihi, H. Mobedi, "pH Sensitive IPN Hydrogel Beads of Carrageenan-Alginate for Controlled Drug Delivery" *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, vol. 22, pp. 342–356, 2007.
- [218] J. Shi, N. M. Alves, J. F. Mano, "Drug Release of pH/Temperature-Responsive Calcium Alginate/Poly (N-isopropylacrylamide) Semi-IPN Beads", *Macromolecular Bioscience*, vol. 6, pp. 358-363, 2006.
- [219] I. Kolesnyk, V. Konovalova, A. Burban, "Alginate/ κ -Carrageenan Microspheres and their Application for Protein Drugs Controlled Release", *Chemistry & Chemical Technology*, vol. 9, no. 4, pp. 485-492, 2015.
- [220] Doğan Ö., Bodur B., "Investigation of hydroxyapatite morphology at different experimental conditions", *Bulgarian Chemical Communications*, vol.49, pp.122-127, 2017.
- [221] Va. L. Campo, D. F. Kawano, D. B. Silva Jr., I. Carvalho, "Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis – A review", *Carbohydrate Polymers*, vol. 77, no. 2, pp. 167-180, 2009.
- [222] T. Bera, A. N. Vivek, S. K. Saraf, P. Ramachandrarao, "Characterization of biomimetically synthesized Hap–Gel nanocomposites as bone substitute", *Biomedical Materials*, vol. 3, no. 2, pp. 8, 2008.
- [223] H. Kim, J. C. Knowles, H. Kim, "Porous Scaffolds of Gelatin–Hydroxyapatite Nanocomposites Obtained by Biomimetic Approach: Characterization and Antibiotic Drug Release", *Journal Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, vol. 74B, no. 2, pp. 686-698, 2005.
- [224] T. P. Hoepfner, E. D. Case, "Physical Characteristics of Sintered Hydroxyapatite", *Bioceramics: Materials and Applications III*, *Ceramic Transactions*, vol. 110, pp. 53-54, 2000.
- [225] R. Murugan, S. Ramakrishna, "Development of nanocomposites for bone grafting", *Composites Science and Technology*, vol. 65, pp. 2385-2406, 2005.
- [226] F. H. Jones, "Teeth and Bones: Application of Surface Science to Dental Materials and Related Biomaterials", *Surface Science Reports*, vol. 42, pp. 75-205, 2001.

- [227] S. Lazic, S. Zec, N. Miljevic, S. Milonjic, "The Effect of temperature on the properties of hydroxyapatite precipitated from calcium hydroxide and phosphoric acid", *Thermochimica Acta*, vol. 374, pp. 13-22, 2001.
- [228] L. Ochiuz, G. Popa, I. Stoleriu, A. M. Tomoiagă, M. Popa, "Microencapsulation of Metoprolol Tartrate into Chitosan for Improved Oral Administration and Patient Compliance", *Ind. Eng. Chem. Res*, vol. 52, pp. 17432–17441, 2013.
- [229] B. Kostova, E. Kamenska, D. R. S. Simeonova, G. Georgiev, K. Balashev, "Polyzwitterionic copolymer nanoparticles loaded in situ with metoprolol tartrate: synthesis, morphology and drug release properties", *J Polym Res*, vol. 20, no. 60, 2012.
- [230] C. Narendra, M. S. Srinath, G. Babu, "Optimization of Bilayer Floating Tablet Containing Metoprolol Tartrate as a Model Drug for Gastric Retention", *AAPS Pharm Sci Tech*, vol. 2, no. 2, pp. E34, 2006.
- [231] S. C. Dadarwal, S. Madan, S. S. Agrawal, "Formulation and evaluation of delayed-onset extended-release tablets of metoprolol tartrate using hydrophilic-swelling polymers", *Acta Pharm.*, vol. 62, pp. 105–114, 2012.
- [232] S. M. Al-Saidana, Y. S. R. Krishnaiah, V. Satyanarayanab, P. Bhaskar, R. S. Karthikeyan, "Pharmacokinetic evaluation of guar gum-based three-layer matrix tablets for oral controlled delivery of highly soluble metoprolol tartrate as a model drug", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 58, pp. 697–703, 2004.
- [233] S. R. Kumar, T. Piyush, R. Suman, T. Akanksha, "Preparation and Characterization of Cross-Linked Guar Gum Microspheres: Optimization Using Factorial Design", *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 59, no. 2, pp. 185-190, 2011.
- [234] P. H. Corkhil, A. S. Trevett, B. J. Tighe, "The potential of hydrogels as synthetic articular cartilage", *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, vol 204, no. 2, 1990.
- [235] W. Yanga, H. Xuea, L. R. Carra, J. Wangb, S. Jianga, "Zwitterionic poly(carboxybetaine) hydrogels for glucose biosensors in complex media", *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 26, pp. 2454–2459, 2011.
- [236] R. V. Kulkarni, V. V. Baraskar, C. M. Setty, B. Sa, "Interpenetrating polymer network matrices of sodium alginate and carrageenan for controlled drug delivery application", *Fibers and Polymers*, vol. 12, no. 3, pp. 352–358, 2011.
- [237] G. Lawrie, I. Keen, B. Drew, A. C. Temple, L. Rintoul, P. Fredericks, L. Grøndahl, "Interactions between Alginate and Chitosan Biopolymers Characterized Using FTIR and XPS", *Biomacromolecules*, vol. 8, pp. 2533-2541, 2007.
- [238] A. Rashidzadeh, A. Olad, D. Salari, A. Reyhanitabar, "On the preparation and swelling properties of hydrogel nanocomposite based on Sodium alginate-g-Poly (acrylic acid-co-acrylamide) / Clinoptilolite and its application as slow release fertilizer" *J Polym Res*, vol. 21, no. 344, 2014.
- [239] A. Pourjavadi, Sh. Barzegar, F. Zeidabadi, "Synthesis and properties of biodegradable hydrogels of j-carrageenan grafted acrylic acid-co-2-acrylamido-

- 2-methylpropanesulfonic acid as candidates for drug delivery systems", *Reactive & Functional Polymers*, vol. 67, pp. 644–654, 2007.
- [240] G. R. Mahdavinia, A. Mosallanezhad, "Facile and green rout to prepare magnetic and chitosan-crosslinked-carrageenan bionanocomposites for removal of methylene blue", *Journal of Water Process Engineering*, vol. 10, pp. 143–155, 2016.
- [241] G. R. Bardajee, Z. Hooshyar, F. Rastgo, "Kappa carrageenan-g-poly (acrylic acid) / SPION nanocomposite as a novel stimuli-sensitive drug delivery system", *Colloid Polym Sci*, vol. 291, pp. 2791–2803, 2013.
- [242] X. C. Dou, X. P. Zhu, J. Zhou, H. Q. Cai, J. Tang, Q. L. Li, "Minocycline-released hydroxyapatite–gelatin nanocomposite and its cytocompatibility in vitro", *Biomedical Materials*, vol. 6, no. 2, 2011.
- [243] H. Eslami, M. Solati-Hashjin, M. Tahriri, "Synthesis and characterization of hydroxyapatite nanocrystals via Chemical Precipitation Technique", *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 4, no. 2, pp. 127-134, 2008.
- [244] A. Z. Md. Badruddoza, P. D. Godfrin, A. S. Myerson, B. L. Trout, P. S. Doyle, "Core–Shell Composite Hydrogels for Controlled Nanocrystal Formation and Release of Hydrophobic Active Pharmaceutical Ingredients", *Adv. Healthcare Materials*, vol. 5, no. 15, pp. 1960-1968, 2016.
- [245] A. A. De Queiroz, E. D. Passos, S. D. B. Alves, G. S. Silva, O. Z. Higa, M. Vi'tolo, "Alginate–Poly (vinyl alcohol) Core–Shell Microspheres for Lipase Immobilization", vol. 102, pp. 1553–1560, 2006.
- [246] R. Bischoff, S. E. Cray, "Polysiloxanes in macromolecular architecture", *Prog. Polym. Sci.*, vol. 24, pp. 185–219, 1999.
- [247] R. V. Kulkarni, V. V. Baraskar, C. M. Setty, and B. Sa, "Interpenetrating Polymer Network Matrices of Sodium Alginate and Carrageenan for Controlled Drug Delivery Application", *Fibers and Polymers*, vol. 12, no. 3, pp. 352-358, 2011.
- [248] R. V. Kulkarni, R. Boppana, G. K. Mohan, S. Mutalik, N. V. Kalyane, "pH-responsive interpenetrating network hydrogel beads of poly(acrylamide)-g-carrageenan and sodium alginate for intestinal targeted drug delivery: Synthesis, in vitro and in vivo evaluation", *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 367, no. 1, pp. 509-517, 2012.
- [249] D. Saraydın, E. Karadağ, Y. Işıkver, N. Şahiner, O. Güven, "The Influence of Preparation Methods on the Swelling and Network Properties of Acrylamide Hydrogels with Crosslinkers", *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, vol. A41, no. 4, pp. 419–431, 2005.
- [250] S. J. Lee, S. S. Kim, Y. M. Lee, "Interpenetrating polymer network hydrogels based on poly (ethylene glycol) macromer and chitosan", *Carbohydrate Polymers*, vol. 41, pp. 197–205, 2000.
- [251] X. Fei, S. Xu, S. Feng, J. Lin, J. Lin, X. Shi, J. Wang, "Mechanically strengthened double network composite hydrogels with high water content: a preliminary study", *Journal of Polymer Research*, vol. 18, pp. 1131–1136, 2011.

- [252] M. Kokabi, M. Sirousazar, Z. M. Hassan, "PVA-clay nanocomposite hydrogels for wound dressing", *European Polymer Journal*, vol. 43, pp. 773-781, 2007.
- [253] M. Erdem, "Novel N-vinylimidazole based copolymeric hydrogels: Synthesis, characterization and swelling properties", *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University*, vol. 34, no. 3, pp. 1469-1481, 2019.
- [254] P. H. Corkhill, B. J. Tighe, "Synthetic hydrogels: 7. High EWC semiinterpenetrating polymer networks based on cellulose esters and N containing hydrophilic monomers", *POLYMER*, vol. 31, pp. 1526-1537, 1990.
- [255] J. M. González-Meijome, M. Lira, A. López-Aleman, J. B. Almeida, M. A. Parafita, M. F. Refojo, "Refractive index and equilibrium water content of conventional and silicone hydrogel contact lenses," *Ophthal. Physiol. Opt.*, vol. 26, no. 1, pp. 57-64, 2006.
- [256] J. R. Quintana, N. E. Valderruten, I. Katime, "Synthesis and Swelling Kinetics of Poly (Dimethylaminoethyl acrylate methyl chloride quaternary-co-itaconic acid) Hydrogels", *Langmuir*, vol. 15, pp. 4728-4730, 1999.
- [257] P. L. Ritger, N. A. Peppas, "A Simple Equation For Description Of Solute Release I. Fickian And Anomalous Release From Swellable Devices", *Journal of Controlled Release*, vol. 5, pp. 37-42, 1987.
- [258] A. Pourjavadi, G. R. Mahdavinia, "Superabsorbency, pH-Sensitivity and Swelling Kinetics of Partially Hydrolyzed Chitosan-g-poly (Acrylamide) Hydrogels", *Turk J Chem, Tübitak*, vol. 30, pp. 595 - 608, 2006.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

İletişim Bilgisi: busra_bdr@yahoo.com.tr

Konferans Bildirileri

1. Bodur, B., Doğan, Ö., “Polisakkarit Bazlı Çekirdek-Kabuk (Core-Shell) Kompozit Hidrojeller”, International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018), ss.417, Ankara, Türkiye, 26-27 Nisan 2018.
2. Bodur, B., Doğan, Ö., “Applications of Core-Shell Composite Hydrogels in Drug Delivery Systems”, 4th International Conference on New Trends in Chemistry, pp.62, St. Petersburg, Rusya, 11-13 Mayıs, 2018.