

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

pH VE SICAKLIĞA DUYARLI HİDROJELLERİN SENTEZLENMESİ VE
İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARININ MODELLENMESİ

SANOĞO BRAHİMA

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI

MALATYA
MAYIS 2016

Tezin Başlığı : pH ve Sıcaklığa Duyarlı Hidrojellerin Sentezlenmesi ve
İlaç Salım Davranışlarının Modellenmesi.
Tezi Hazırlayan : Sanogo Brahima
Sınav Tarihi : 30.05.2016

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Kimya Mühendisliği Ana Bilim
Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jürisi Üyeleri

Prof. Dr. Asım KÜNKÜL
İnönü Üniversitesi



Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mehmet YÜCEER
İnönü Üniversitesi



Y. Doç. Dr. Onur DÖKER
Mersin Üniversitesi



İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Alaaddin ESEN
Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “pH ve sıcaklığa duyarlı hidrojellerin sentezlenmesi ve ilaç salım davranışlarının modellenmesi” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Sanogo BRAHIMA



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

pH VE SICAKLIĞA DUYARLI HİDROJELLERİN SENTEZLENMESİ VE İLAÇ SALIM DAVRANIŞLARININ MODELLENMESİ

Sanogo BRAHIMA

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

86+xiv sayfa

2016

Danışman: Doç. Dr. Mehmet YÜCEER

Son yıllarda özel niteliklerden dolayı birçok alanda özellikle tıp alanında ilaç salımı için yapılan araştırmalar büyük önem kazanmıştır. Bu çalışmada sıcaklığa duyarlı NIPA(N-izopropilakrilamit) monomerin, pH'a duyarlı AAc (Akrilik asit) ko-monomeri ile poli(NIPA-ko-AAc) mikrojelleri serbest radikal emülsiyon polimerizasyon ile sentezlenmiştir. Daha sonra poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojeller poli(NIPA-ko-AAc) mikrojellerin varlığında serbest radikal çözelti polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Can bir tüpte sentezlenen IPN jeller silindirik biçimindeki parçalara halinde kesilmiştir. Sentezlenen IPN hidrojellerin saf suda şişmesi üzerine yapılan incelemeler ve bulunan sonuçlar jeldeki AAc miktarının artmasıyla şişme derecesinin arttığını göstermiştir. Aynı zamanda denge durumunda şişmiş hidrojeller üzerine pH ve sıcaklığın etkileri de araştırılmıştır. Sentezlenmiş kuru

IPN poli(NIPA-co-AAc) hidrojel, şişme yoluyla ilaç yüklenmesi için, 200 ppm riboflavin B2 vitamin çözeltisi içerisine iki gün süresince bırakılmıştır. Hidrojinin matrisi içerisine absorplanan ilaç miktarı, 21.33mg/g riboflavin olarak bulunmuştur ve değişik pH ve sıcaklık ortamlarında salım gerçekleşmiştir. İlaç salım deneylerinin sonuçları salımın pH ve sıcaklığa bağlı olduğunu göstermektedir. İlaç salım modellemesi Design Expert-10 yazılımında (trial-version) merkezi kompozit tasarımı ile cevap yüzey yöntemi (RSM) ve MATLAB’da yapay sinir ağları (YSA) ile yapılmıştır. En iyi performans YSA’nın sonuçları ile elde edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: N-izopropilakrilamit, Akrilik Asit, Hidrojel, İç içe geçmiş ağ yapılı polimer, Modelleme, RSM, YSA.

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

SYNTHESIS OF pH AND TEMPERATURE SENSITIVE HYDROGELS AND MODELLING OF DRUG RELEASE BEHAVIOR

Sanogo BRAHIMA

İnönü University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemical Engineering

86+xiv pages

2016

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet YÜCEER

Recent years, due to their remarkable properties, studies upon hydrogels in many fields and particularly in medical science for drug release are gained great importance. In this study, by using thermosensitive NIPA monomer and pH sensitive AAc as comonomer, poly(NIPA-co-AAc) microgels were synthesized by free radical emulsion polymerization. Then, poly(NIPA-co-AAc) interpenetrated networks (IPN) hydrogels were prepared by free radical solution polymerization in the presence of poly(NIPA-co-AAc) microgels. The synthesized IPN gels in glass tube were cut into pieces in cylindrical shapes. Investigations were made on synthesized IPN hydrogel swelling and results show that swelling degree increases when AAc amount increases in the gel. Also the effects of pH and temperature on swollen hydrogel at equilibrium were studied. During two days a synthesized dry IPN poly(NIPA-co-AAc) hydrogel was immersed in 200 ppm riboflavin B2 vitamin solution for drug loaded by swelling. The amount of drug absorbed into the matrix of the hydrogel was 21.33mg/g riboflavin

drug and the releases were made in different pH and temperature mediums. The drug release results show that the release was dependent on pH and temperature. Drug release modeling was made by response surface methodology (RSM)-central composite design of Design Expert-10 software (trial-version) and artificial neural networks (ANNs) in MATLAB. Best performance was found on ANNs results.

KEYWORDS: N-isopropylacrylamide, Acrylic Acid, hydrogel, interpenetrating polymer network, Modelling, RSM, ANNs.



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın gerçekleşmesi sırasında birçok kişiden destek aldım. Bu nedenle tez çalışmamda onlara teşekkürlerimi sunmak istiyorum.

İlk olarak, sayın kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Mehmet YÜCEER'e, verdiği güven, değerli tavsiyeleri ve bu çalışmayı takip etmek için gösterdiği ilgi için sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Bana verdiği özel eğitim, misafirperverliği ve her şey için kendisine teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Arş. Grv. Cihangir BOZTEPE'ye, bilimsel tavsiyeleri ve bana verdiği desteğin yanında gösterdiği ağabeylik için çok teşekkür ederim.

Kimya Mühendisliği Bölümünde Yüksek Lisans eğitimime başladığım günden beri misafirperver tavırlarıyla ve yönlendirmeleriyle bana destek olan değerli hocam Prof. Dr. Ahmet EKMEKYAPAR başta olmak üzere, bana emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Asım KÜNKÜL'e, Kimya Mühendisliği Bölüm Başkanı Prof. Dr. Hüseyin KARACA'ya ve tüm Kimya Mühendisliği Bölüm elemanlarına teşekkür ederim.

Tezimi yazarken redaksiyon konusunda sürekli yardımlarını gördüğüm değerli arkadaşım ve kardeşim Hüseyin KARAKURT'a ve laboratuvar arkadaşım Nihan KARAKAPLAN'a teşekkür ederim.

Yurt dışında eğitimim süresince bana her türlü desteği esirgemeyen çok kıymetli babam Sanogo MAMADOU, annem Sanogo ALIMA ve tüm kardeşlerime şükranlarımı sunarım.

Bana maddi manevi destek veren Yurtdışı Türkler ve Akraba Topluluklar Başkanlığı (YTB)'na teşekkürü bir borç bilirim.

2015/22 No'lu proje kapsamında maddi desteklerinden dolayı İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

	İÇİNDEKİLER	Sayfa
	ÖZET	i
	ABSTRACT	iii
	TEŞEKKÜR	v
	İÇİNDEKİLER	vi
	ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
	ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
	SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1.	GİRİŞ	1
2.	KURAMSAL TEMELLER	3
2.1.	Polimerler	3
2.1.1.	Polimerizasyon Mekanizmaları	4
2.1.1.1.	Basamaklı polimerizasyon	4
2.1.1.2.	Katılma polimerizasyonu	5
2.2.	Hidrojeller	6
2.2.1.	Hidrojellerin Sınıflandırılması	7
2.2.1.1.	Polimerik bileşimlerine (hazırlanma yöntemlerine) göre hidrojeller	8
2.2.1.2.	Fiziksel yapılarına göre sınıflandırma	10
2.2.1.3.	Hidrojellerin yüklerine göre sınıflandırılması	10
2.2.1.4.	Çapraz bağlanma şekillerine göre hidrojeller	12
2.2.2.	Duyarlı hidrojeller	13
2.2.2.1.	pH'a duyarlı hidrojeller	14
2.2.2.2.	Sıcaklığa duyarlı hidrojeller	15
2.2.2.3.	pH ve sıcaklığa duyarlı hidrojeller	16
2.2.2.3.	Elektrik alana duyarlı hidrojeller	17
2.2.2.4.	Manyetik alana duyarlı hidrojeller	17
2.2.3.	Hidrojellerin Hazırlanmasında Kullanılan Yöntemler	17
2.2.3.1.	Kütle (' <i>bulk</i> ') polimerizasyonu	18
2.2.3.2.	Çözelti polimerizasyonu/çapraz bağlanma	19
2.2.3.3.	Süspansiyon polimerizasyonu	19
2.2.3.4.	Emülsiyon polimerizasyonu	19
2.2.4.	Hidrojellerin Şişme Davranışı	21
2.2.4.1.	Hidrojellerin şişme ölçümleri	21
2.2.4.2.	Hidrojellerin şişme kinetiği	22
2.2.4.3.	Difüzyon mekanizması	22
2.2.4.4.	Hidrojellerin şişmesini etkileyen faktörler	23
2.2.5.	Akrilamid Tabanlı Hidrojeller: PNIPA ve Özellikleri	24
2.2.6.	Poli Akrilik Asit	25
2.2.7.	Hidrojellerin Kullanım Alanları	26
2.3.	Hidrojel Uygulamasının Bir Örneği: Hidrojelden İlaç Salımı	27
2.3.1.	İlaç salımı	27
2.3.2.	İlaç salımında hidrojeller	27
2.3.3.	Hidrojel cihazlarında ilaç salım mekanizmaları	28
2.3.4.	Çalışmada kullanılan Riboflavin ilacı hakkında genel bilgiler	33
2.4.	Modelleme ve Optimizasyon	34
2.4.1.	Deney tasarımı ve Yanıt Yüzey Yöntemi (RSM)	34
2.4.2.	Yapay Sinir Ağları	38
3.	MATERYAL VE YÖNTEM	45
3.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Özellikleri	45
3.2.	Deney ve Analizlerde Kullanılan Cihaz ve Aletler	46

3.2.1.	FTIR (<i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>) Spektrofotometre	46
3.2.2.	Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM-scanning electron microscope)	46
3.2.3.	Ultraviyole (UV) Spektrofotometre	47
3.3.	DeneySEL Çalışmalar	47
3.3.1.	Emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile mikro poli(NIPA-ko-AAc) üretimi	47
3.3.2.	Çözelti polimerizasyonu ile iç içe geçmiş yapılı poli (NIPA-ko-AAc) üretimi	49
3.3.3.	Hazırlanan hidrojellerin şişme kapasitesi ölçümleri	50
3.3.4.	Sıcaklık etkisi	50
3.3.5.	pH etkisi	50
3.3.6.	Sıcaklık ve pH etkisi (NA10)	50
3.3.7.	İlaç yüklemesi ve salınımı deneyleri	50
3.3.7.1.	Riboflavin ilaç aktif maddesinin standart doğrusunun çizilmesi	50
3.3.7.2.	Hazırlanan hidrojellere ilaç (Riboflavin) yüklenmesi	51
3.3.7.3.	Hidrojelden Riboflavin salımı	52
3.4.	Deney Tasarımı	52
3.5.	Yapay Sinir Ağı Tasarımı	53
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA	55
4.1.	Şişme analizleri	55
4.1.1.	Şişme kinetiklerinin incelenmesi	56
4.1.2.	Suyun difüzyonu	57
4.2.	Sıcaklığın Etkisi	58
4.3.	pH Etkisi	59
4.4.	pH ve Sıcaklığın İkili Etkisi	60
4.5.	İç içe geçmiş ağ yapılı poli(NIPA-ko-AAc) hidrojelinden Riboflavin salımı	63
4.5.1.	22°C’de ve farklı pH’larda riboflavin salımı	63
4.5.2.	30°C’de ve farklı pH’larda riboflavin salımı	63
4.5.3.	37°C’de ve farklı pH’larda riboflavin salımı	64
4.5.4.	40°C’de ve farklı pH’larda riboflavin salımı	65
4.5.5.	45°C’de ve farklı pH’larda riboflavin salımı	66
4.5.6.	50°C’de ve farklı pH’larda riboflavin salımı	67
4.5.7.	pH7’de farklı sıcaklıklardaki riboflavin salımı	68
4.5.8.	Üç boyutlu salım grafikleri	69
4.5.9.	Poli(NIPA) ve Poli(NIPA-co-AAc) numunelerin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	70
4.5.10.	SEM Analiz Görüntüleri	71
4.6.	RSM Sonuçları	72
4.7.	YSA Modelleme Sonuçları	75
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER	80
	KAYNAKLAR	81
	ÖZGEÇMİŞ	86

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No.

Şekil 2.1.	Polimerlerde gözlenen yapısal zincir biçimleri	4
Şekil 2.2.	Çapraz bağlanmış polimer yapısı	7
Şekil 2.3.	Hidrojellerin sınıflandırması	8
Şekil 2.4.	İç içe geçmiş polimerik ağ yapılı hidrojeller	9
Şekil 2.5.	İyonik hidrojellerin pH'a bağlı şişme davranışı; a) Monomerinde bir iyonize grup içeren katyonik jel; b) Monomerinde bir iyonize grup içeren anyonik jel; c) monomerinde iki iyonize grup içeren anyonik jel	12
Şekil 2.6.	Polimer-polimer kompleksi oluşturma; (a) Hidrofobik birleşme, (b) Hidrofobik birleşme, (c) Zincir agregasyonu, (d) hidrojen bağlama ile çapraz bağlanmış fiziksel hidrojel örnekleri	13
Şekil 2.7.	Kimyasal hidrojeller hazırlanması.	14
Şekil 2.8.	pH'a bağlı polielektrolitlerin iyonizasyonu poli (akrilik asit) (üst) ve poli (N, N-dimetilaminoetil metakrilat) (alt)	15
Şekil 2.9.	Sıcaklık ve pH'a duyarlı hidrojeller genişletilmiş durumdan (solda) çökmüş (sinerez) duruma (ortada) ani değişiklik gösterebilirler ve sonra tekrar genişletilmiş duruma döner (sağda).	16
Şekil 2.10.	Hidrojel hazırlanması	18
Şekil 2.11.	Emülsiyon polimerizasyonun diyagramı	20
Şekil 2.12.	Emülsiyon polimerizasyonunda kullanılan cihaz. M: manyetik karıştırıcı ve sıcaklık geri besleme kontrol, C: soğutucu ve N₂: azot girişi.	21
Şekil 2.13.	Poli (N-izopropil akrilamid) molekülü	24
Şekil 2.14.	Kritik sıcaklığın (LCST) altında ve üzerinde PNIPA'nın tersinir konfigürasyon değişikliğinin açıklanması	25
Şekil 2.15.	(a) Poli akrilik asit molekülü; (b) Poli NIPA-ko-AAc sentezi	26
Şekil 2.16.	Difüzyon kontrollü membran sistemlerin ilaç salım mekanizması	30
Şekil 2.17.	Difüzyon kontrollü matris sistemlerin ilaç salım mekanizması	31
Şekil 2.18.	Kimyasal kontrollü biyoparçalanabilir sistemlerin mekanizması	32
Şekil 2.19.	Zincire takılı sistemle kontrollü ilaç salımı mekanizması	32
Şekil 2.20.	Şişme kontrollü ilaç salım mekanizması	33
Şekil 2.21.	Osmotik kontrollü sistemler ile ilaç salımı	33
Şekil 2.22.	Riboflavinin kimyasal yapısı	34
Şekil 2.23.	Biyolojik sinir hücresi	39
Şekil 2.24.	Yapay sinir ağı katmanlarının birbirleri ile etkileşimi	40
Şekil 2.25.	Yapay sinir hücresinin yapısı	42
Şekil 2.26.	(a) tansig fonksiyonu (b) logsig fonksiyonu (c) purelin fonksiyonu	43
Şekil 3.1.	Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spektrofotometre cihazı	46
Şekil 3.2.	LEO Evo 40 SEM cihazı	46
Şekil 3.3.	DR 3900 HACH marka UV-Vis spektrofotometre cihazı	47
Şekil 3.4.	Emülsiyon polimerizasyonunda kullanılan sistem	48

Şekil 3.5.	Riboflavin ilaç aktif maddesinin standart doğrusu	51
Şekil 3.6.	Hidrojele ilaç (Riboflavin) yüklenmesi	51
Şekil 4.1.	Sentezlenen iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojellerin (NA0, NA2.5, NA5, NA10) şişme oranı-zaman grafiği.	55
Şekil 4.2.	Sentezlenen iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojellerin şişme kinetiği eğrileri	56
Şekil 4.3.	Poli(NIPA-ko-AAc) hidrojeler için difüzyon grafikleri	57
Şekil 4.4.	pH=7’de poli (NIPA-ko-AAc) NA10 hidrojelinin şişme değerlerine sıcaklık etkisi	58
Şekil 4.5.	22°C’de poli (NIPA-ko-AAc) NA10 hidrojelinin şişme değerlerine pH etkisi	59
Şekil 4.6.	Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin 35°C’de, farklı pH’ lardaki dinamik şişme-büzüşme davranışları.	60
Şekil 4.7.	Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin 35°C’de, farklı pH’ lardaki dinamik şişme-büzüşme davranışları.	60
Şekil 4.8.	Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin 40°C’de, farklı pH’ lardaki dinamik şişme-büzüşme davranışları.	61
Şekil 4.9.	Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin 45°C’de, farklı pH’ lardaki dinamik şişme-büzüşme davranışları.	61
Şekil 4.10.	Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin 50°C’de, farklı pH’ lardaki dinamik şişme-büzüşme davranışları.	62
Şekil 4.11.	Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin 55°C’de, farklı pH’ lardaki dinamik şişme-büzüşme davranışları.	62
Şekil 4.12.	22°C’de ve farklı pH’larda Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı	63
Şekil 4.13.	30°C’de ve farklı pH’larda poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı	64
Şekil 4.14.	37°C sıcaklıkta farklı pH’larda poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı	65
Şekil 4.15.	40°C’de farklı pH’larda Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı	66
Şekil 4.16.	45°C’de ve farklı pH’larda poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı	66
Şekil 4.17.	50°C’de ve farklı pH’larda poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı	67
Şekil 4.18.	pH7’de farklı sıcaklıklarda poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı	68
Şekil 4.19.	22°C’de ve farklı pH’larda ilaç salım değişiminin üç boyutlu grafiği	69
Şekil 4.20.	pH4’te ve farklı sıcaklıklarda ilaç salım değişiminin üç boyutlu grafiği	69
Şekil 4.21.	pH7’de ve farklı sıcaklıklarda ilaç salım değişiminin üç boyutlu grafiği	70

Şekil 4.22.	pH11’de ve farklı sıcaklıklarda ilaç salım değişiminin üç boyutlu grafiği	70
Şekil 4.23.	Poli(NIPA) ve poli(NIPA-co-AAc) hidrojel numunelerin FTIR spektrumları	71
Şekil 4.24.	(a) Mikrojel (b) IPN hidrojel SEM görüntüleri	72
Şekil 4.25.	pH ve sıcaklık faktörlerinin salım oranı üzerine etkisi	74
Şekil 4.26.	Salım oranının maksimize edildiği optimizasyon sonuçları	74
Şekil 4.27.	YSA eğitim sonuçları	75
Şekil 4.28.	YSA test sonuçları	76
Şekil 4.29.	YSA eğitim verileri içi deneysel – model uyumu	77
Şekil 4.30.	YSA test verileri içi deneysel – model uyumu	77
Şekil 4.31.	Deneysel-RSM model uyumu	79



ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No.

Çizelge 2.1.	Hidrojellerin hazırlanmasında en çok kullanılan doğal polimerler ve sentetik monomerler	7
Çizelge 3.1.	Hidrojel sentezinde kullanılan kimyasal malzemeler	45
Çizelge 3.2.	Sentezlenen iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojellerin kimyasal içerikleri	49
Çizelge 3.3.	İlaç salımı için üç faktörlü Merkezi Kompozit Tasarımda kullanılan bağımsız değişkenlerin incelenen etkinlik aralığı	52
Çizelge 3.4.	Önerilen deneysel tasarım	53
Çizelge 4.1.	Poli(NIPA-co-AAc) hidrojellerin saf su içinde şişme ve difüzyon parametreleri	58
Çizelge 4.2.	ANOVA Sonuçları	73
Çizelge 4.3.	YSA Modeli için istatistiki hesaplamalar	78
Çizelge 4.4.	RSM model sonuçlarının değerlendirilmesi	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	:	Baslangıç hızının tersi
AAc	:	Akrilik asit
APS	:	Amonyum persülfat (mmol)
B	:	En büyük şişme değerinin tersi
BP	:	Geri yayılım algoritması
β	:	Model katsayıları
C_A	:	Konsantrasyon (mmol)
D	:	Difüzyon Katsayısı (cm^2s^{-1})
$D(C_A)$	:	Konsantrasyona bağlı Difüzyon Katsayısı (cm^2s^{-1})
DSİ	:	Hidrojellerin dengede su içeriği
EGA/EGMA	:	Etilen glikol akrilat / metakrilat
F	:	Hidrojelin t anında içerdiği çözücü miktarının dengede İçerdiği çözücü miktarına oranı.
FTIR	:	Fourier transform infrared spectroscopy
HEMA	:	Hidroksietil metakrilat
HPMA	:	N-(2-hidroksi-propil) metakrilat
IPN	:	İç içe geçmiş ağ yapılı hidrojeller
J_A	:	İlacın akışını ($\text{cm}^{-1}\text{s}^{-1}$)
k	:	Hidrojelin yapısal ve geometrik özelliklerine bağlı olarak Değişen difüzyon sabitidir (s^{-1})
k_s	:	Şişme hız sabiti [(g jel/g su)/dk]
LCST	:	Alt kritik çözelti sıcaklığı
LMN	:	Levenberg-Marquardt Metodu
MAAc	:	Metakrilik asit
MAPE	:	Ortalama Mutlak Hata Yüzdesi
MBA	:	Metilen bisakrilamid
MLP	:	Çok Katmanlı Perseptron
MSE	:	Hata kareleri ortalaması
m_0	:	Başlangıçtaki kuru polimer kütlesi
m_d	:	Dengedeki jelin içerdiği çözücü kütlesi (g)
M_t	:	t anında hidrojelin içerdiği çözücü kütlesi (g)

m_t	:	t süre sonraki şişmiş polimerin kütlesi (g)
Netj	:	Girdilerin toplanması
n	:	Çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon katsayısı
n_1	:	Nöron
NIPAAm	:	N-izopropil akrilamid
NVP	:	N-vinil-2-pirolidon
PAA	:	poliakrilik asit
PAAm	:	poliakrilamid
PDMAEMA	:	poli (dimetilaminoetil metakrilat)
PEDMA	:	poli (N, N-dietilakrilamid)
PMAA	:	poli (metakrilik asit)
PMVE	:	poli (metil vinil eter)
PNEMAM	:	poli (N-etil metakrilamid)
PNIPAM	:	poli (N-izopropil akrilamid)
PNIPA	:	poli (N-izopropil akrilamid)
PRESS	:	Tahminlenmiş artık hata kareler toplamı
R	:	Korelasyon Katsayısı
R^2	:	Regresyon katsayısı
r	:	Şişmiş hidrojelın yarıçapı (cm)
R^2_{adj}	:	Düzeltilmiş regresyon katsayısı
RMSE	:	Ortalama hata kareleri toplamının karekökü
RSM	:	Yanıt Yüzey Yöntemi
SEM	:	Taramalı elektron Mikroskobu
S	:	Kütle şişmesi veya şişme derecesi
S_{mak}	:	Jelin denge anındaki (t_d) şişme değerini
T	:	Sıcaklık (°C)
t	:	Süre (min)
TEMED	:	N,N,N',N'-tetrametiletildiamin
t_d	:	Denge şişmiş an
UCST	:	Üst kritik çözelti sıcaklığı
UV	:	Ultraviyole
VPTT	:	Hacim faz geçiş sıcaklığı
w_{ij}	:	Ağırlıkları

X	:	Difüzyonun etkili olduğu alana olan uzaklık
x_i	:	Girdiler
X	:	Tasarım değişkenlerini
Y	:	Prosesin yanıtı
YSA	:	Yapay Sinir Ağları
y_i	:	Hesaplanan nöron çıktıları
z_i	:	Katmanlarda yer alan nöronların girdileri



1. GİRİŞ

Son yıllarda hidrojellerle ilgili çalışmalar onların büyük miktarda su absorbe etme kapasiteleri ve diğer özelliklerden dolayı büyük bir artış göstermiştir. Aslında bu üç boyutlu ağ yapılı polimer malzemeler hidrofilik doğalarından ve özel niteliklerinden ötürü birçok bilimsel araştırmanın konusu olmuştur ve çeşitli alanlardaki uygulamaları giderek artmaktadır. Hidrojellerin günümüzdeki uygulamaları özellikle gıda işleme, kozmetik, eczacılık, biyoteknoloji, ziraat ve boya üretimi gibi alanlarda hızlı bir şekilde yaygınlaşmaktadır [1]. Son zamanlarda hidrojellerin tıp alanındaki uygulamaları üzerine yapılan çalışmalarda hidrojelden ilaç etken madde salımının araştırılması büyük önem kazanmıştır.

Genelde hidrojellerle ilgili çalışmalar, doğal, sentetik ya da iki türün kombinasyonu olan hidrojellerin üzerine yapılmaktadır. Sentetik hidrojeller arasında akrilamit bazlı hidrojeller yaygın olarak kullanılmaktadır ve bunların en çok kullanılanlarından biri de poli (N-izopropilakrilamit) bazlı hidrojeldir. Bu polimer sulu çözeltilerde, yapısındaki zincirlerde bulunan hidrofilik amit gruplarından ve hidrofobik izopropil gruplarından kaynaklanan 32°C civarındaki alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) denen bir faz geçiş sıcaklığı ile karakterize edilir [2, 3]. Bu özellik, hidrojele birçok alanda uygulama olanaklarının giderek artmasına yol açan üstün nitelikler kazandırır.

Çeşitli uyarıcılara duyarlı bir hidrojel sentezlemek için yapıya değişik komonomer eklenebilmektedir. Örneğin poli (NIPA)'ya ortam pH'ına duyarlı poli (AAc) gibi bir kopolimer eklendiğinde poli (NIPA)'nın kritik çözelti sıcaklığı artar ve sentezlenen poli(NIPA-co-AAc) hidrojel sıcaklığa olduğu gibi pH'a da duyarlı olur. Bu özellik onlara belirli bir pH ortamında ve sıcaklıkta aktif madde salımı için taşıyıcı olarak kullanılabilme olanağı sağlar. İstenilen kullanım biçimine göre çeşitli sentez yöntemleri uygulanarak uygun yapıda bir hidrojel elde edilebilir. İç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) bir hidrojel elde etmek için uygulanan yöntemde emülsiyon polimerizasyon tekniği ile mikrojel sentezlenebilmektedir.

Günümüzde fen bilimlerinde, özellikle mühendisliğin tüm alanlarında modelleme ve deneysel veri analizi önemli bir rol oynar. Dolayısıyla tezin bir bölümü, deneysel sonuçların modellenmesinde yaygın olarak kullanılan yapay sinir ağları (YSA) ve cevap yüzey yöntemi (RSM) gibi iki teknikte incelenmesine ayrılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, emülsyon ve çözelti polimerizasyon teknikleriyle iç içe geçmiş ağ yapılı poli(NIPA-ko-AAc) hidrojellerin sentezlenmesi ve karakterizasyonunun yapılmasıdır. Sentezlen hidrojellere riboflavin ilacı yüklenerek, ilaç salım davranışlarının araştırılması ve modellenmesi çalışmanın bir başka amacı olarak sayılabilir.

Tezin ikinci kısmı hidrojellerin özellikleri, sınıflandırılmaları ve sentez yöntemleri gibi genel bilgileri içermektedir. Ayrıca bu kısımda hidrojellerin uygulama alanları sunulmuş ve özellikle ilaç salımındaki hidrojel uygulamaları hakkında daha ayrıntılı bilgi verilmiştir. Bu kısmın sonunda Design Expert-10 yazılımında yer alan merkezi kompozit tasarım ile cevap yüzey yöntemi ve MATLAB’da yapay sinir ağları ile yapılan modelleme hakkında genel bilgiler verilmiştir. Tezin üçüncü kısmı olan materyal ve yöntem bölümünde, kullanılan kimyasallar ve cihazlar sunulmuştur. IPN yapısındaki hidrojel sentezinin deneysel süreci, şişme özelliklerinin karakterizasyonu, sentezlenen hidrojelden değişik sıcaklık ve pH ortamlarındaki riboflavin salımı ve ilaç salımının RSM ve YSA ile modellenmesi sunulmuştur. Çalışmanın dördüncü kısmında sentezlenen hidrojellerin Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) ile analizi ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri ile karakterizasyonunun da yer aldığı tartışmalar ve sonuçlar sunulmuştur. Bu bölümde modelleme çalışmalarının sonuçları da tartışılmıştır. Sonuç ve öneriler bölümü ile tez son bulmaktadır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Polimerler

Polimerler, çok sayıda monomerin kovalent bağlarla bağlanarak oluşturduğu makromoleküllerdir. Bir polimer molekülünde, yapı birimi olan monomerlerin sayısı genelde yüksek ve değişkendir. Öyle ki bir polimer molekülünde yüzlerce, binlerce veya daha fazla monomer birbirine bağlıdır [4]. Çok sayıda monomerden yüksek mol kütleli polimerlerin oluşması işlemine “polimerleşme” denir.

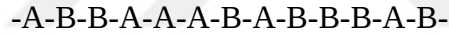
Bir polimerleşme işleminde aynı tür monomerler kullanılırsa böyle bir polimere “homopolimer”, iki ya da daha fazla monomerin yapı birimlerinin aynı polimerik zincirde bir arada bulunduğu polimerlere ise “kopolimer” adı verilir.

Polimerlerin yapısında, monomer moleküllerinin kopolimer zincirindeki diziliş biçimine göre 4 tür kopolimer vardır [5]:

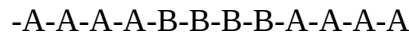
- (a) Ardışık kopolimer: A ve B monomer birimlerinin polimer zinciri boyunca bir A ve bir B olacak şekilde sıralanması ile oluşur.



- (b) Rastgele kopolimer: A ve B monomer birimlerinin zincir boyunca sıralanmalarında belirli bir düzen yoktur.



- (c) Blok kopolimer: Kimyasal yapısı farklı iki homopolimer zincirinin uçlarından birbirine bağlanması ile oluşur.

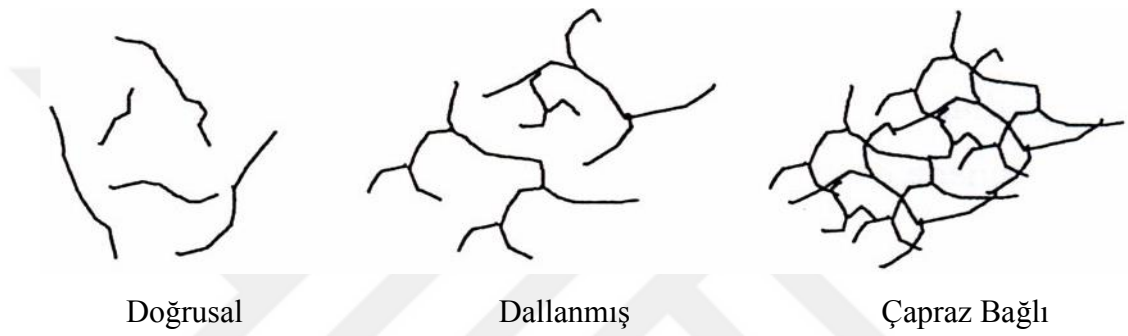


- (d) Aşı kopolimer: Kimyasal yapıları farklı iki polimer zincirinin, zincir sonları dışında bir yerden bağlanmasıyla oluşur.

Molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımı ile karakterize edilen polimerizasyon reaksiyonu boyunca oluşturulan zincir uzunluğu ve tekdüzeliği, bir polimerin özelliklerini belirlemek için kullanılan önemli parametrelerdir. Polimer zincileri çeşitli türlerde ve çeşitli formlarda düzenlenebilir. Bu formlar ile farklı özellikteki polimerlerin elde edilmesi sağlanır.

Doğrusal (lineer) polimer, monomerlerin en basit diziliş biçimidir. Doğrusal zincirler de dallanmalara sahip olabilir ki bunlara dallanmış polimerler denir. Bu dalların kısa, uzun veya bu dallara bağlı dallar şeklinde çeşitli türleri olabilir ve bunlar polimerlerin özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Aslında, doğrusal polimerler çok düzenli bir duruma organize edilebilir ve bu şekilde daha

yoğun malzemeler ortaya çıkar. Tam tersine, değişik uzunlukta ve rastgele dizilmiş dalların varlığı moleküllerin düzenli bir yapı oluşturmalarını engeller. Bu durumda daha amorf ve daha az kristalli yapıya sahip olan malzemeler oluşur. Kristalite derecesi dallanma yoğunluğuna doğrudan bağlıdır ve polimerlerin sertlik, dayanıklılık ve optik özelliklerini etkiler. Son olarak, farklı polimer zincirleri, kimyasal (kovalent) ya da fiziksel (hidrojen, iyonik, hidrofobik) olarak birbirine bağlanabilir. Bu polimerlere çapraz bağlanmış polimerler denir [6]. Polimer zincirleri Şekil 2.1’de gösterildiği gibi doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı olmak üzere üç farklı şekilde bulunabilir.



Şekil 2.1. Polimerlerde gözlenen yapısal zincir biçimleri

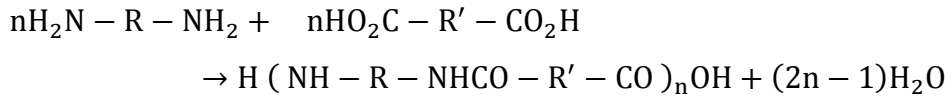
2.1.1. Polimerizasyon Mekanizmaları

Polimerlerin sentez mekanizmaları genel olarak iki gruba ayrılır. Bunlar, basamaklı (kondenzasyon) polimerizasyon ve katılma (zincir) polimerizasyonudur. Basamaklı polimerler, basamaklı polimerizasyon ile üretilirken, zincir polimerler katılma polimerizasyonu ile üretilmektedir. Bu iki reaksiyon, temel olarak reaksiyonlar sırasında gerçekleşen olaylara ve bu olayların süresine göre farklılık gösterir. Daha açık olarak, zincir ve basamaklı polimerizasyonlar tam boyutlu polimer moleküllerinin büyümelerinin tamamlaması için gerekli olan zamanın uzunluğu bakımından birbirinden farklılık gösterir.

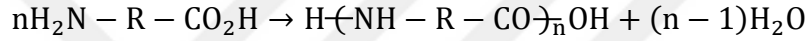
2.1.1.1. Basamaklı polimerizasyon

Basamaklı polimerizasyonlar reaktanların fonksiyonel grupları arasında adım adım gerçekleşen reaksiyonlar ile sürmektedir. Birkaç farklı kimyasal reaksiyon kullanılarak basamaklı polimerizasyon ile polimer malzemeler sentezlenebilmektedir. Polimerizasyon; genellikle hidroksil ve karboksil grupları

veya izosiyanat ve hidroksil grupları gibi iki farklı fonksiyonel grup arasındaki reaksiyonlar ile gerçekleştirilebilir. Kullanılan monomer türüne bağlı olarak tüm basamaklı polimerizasyonlar iki gruba ayrılır. Birinci grupta, iki farklı bifonksiyonlu ve/veya çok fonksiyonlu monomer kullanılır. Her bir monomer grubu, sadece bir tür fonksiyonel gruba sahiptir. İkinci grupta ise tek bir monomerde iki farklı tür fonksiyonel grup bulunur. Poliamidlerin sentezi, polimerizasyon reaksiyonlarının her iki grubunun da içerir. Böylece, aşağıda gösterildiği gibi diaminler ve diasitlerin reaksiyonundan poliamitler elde edilebilir [7].

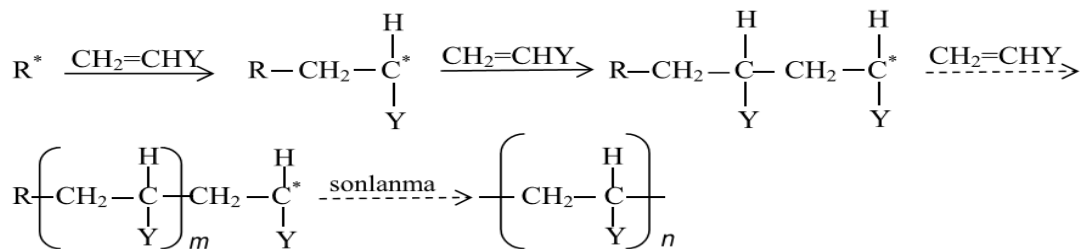


Amino asitlerin kendi arasındaki reaksiyonundan polipeptit sentezi de bu duruma örnek olarak verilebilir.



2.1.1.2. Katılma polimerizasyonu

Bu polimerizasyon türünde, tam boyutlu polimer molekülleri reaksiyon başladıktan hemen sonra üretilir. Zincir polimerizasyon için gerekli olan başlatıcılar kullanılarak reaktif merkez R^* türleri üretilir. Başlatıcı olarak; hidrojen peroksit, benzoil peroksit ve amonyum persülfat gibi inorganik ya da organik malzemelerin yanı sıra azobisisobutyronitril, trifenil azo benzen gibi diazo bileşikler ile redoks başlatıcıları (alkil peroksit, aril peroksit veya hidroperoksitler ile yükseltgenen metal iyonları) kullanılmaktadır. Reaktif merkez, serbest radikal, katyon ya da anyon olabilir. Monomer eklenmesiyle π bağı açılarak, yeni bir radikal, katyon veya anyon merkezi oluşturulmaktadır. Böylece polimerizasyonda monomer molekülleri aktif merkezlere ard arda ve hızlı bir şekilde katılarak zinciri büyütürler. Zincir polimerizasyonun en çok kullanılan örneklerinden biri olan vinil monomerinin polimerizasyonu aşağıda gösterilmektedir.



Bir sonlandırma reaksiyonunda, reaktif merkezin ortadan kaldırılmasıyla polimer zincirinin büyümesi durdurulmaktadır. Polimerizasyon sonlandırma; radikal birleştirme, disproporsiyonlaşma veya polimerizasyon zincir transfer ile yapılabilir [7].

2.2. Hidrojeller

Hidrojeller, su veya biyolojik sıvılarda çözünmeyen ve yapılarını kaybetmeyen üç boyutlu, çapraz bağlı ve hidrofilik polimerik ağ yapılarıdır. Büyük miktarda su veya biyolojik sıvı absorbe etme kapasitesine sahiptirler. Bu üç boyutlu yapılar, çapraz bağlanmış polimer zincirleri tarafından oluşturulmaktadır. Hidrojel zincirleri arasındaki çapraz bağlanma; kovalent (kimyasal çapraz bağlama), hidrojen, iyonik ya da hidrofobik (fiziksel çapraz bağlanma) gibi bağlarla yapılmaktadır. Suda çözünmezler ama şekillerini ve mekanik stabilitelerini koruyarak kendi ağırlıklarının %20-100 katı kadar suyu yapılarında tutabilirler. %100'lük şişme kapasitesinin üstüne çıkan hidrojellere süperabsorban hidrojeller denir [8].

Hidrofillik, hidroksil (-OH), karboksil (-COOH), amid (-CONH₂), sülfonik (-SO₃H) vb. gibi hidrofil grupların; çözünmezlik ve şekil kararlılığı ise üç boyutlu ağ yapının varlığından kaynaklanmaktadır. Kopolimerlerden oluşan hidrojellerin hidrofilik özellikte olması için bileşenlerinden en az birinin hidrofilik özelliğe sahip olması gereklidir. Bu gruptan dolayı, bağlı duruma geçen su nedeniyle çapraz bağlı polimer, hacim ve kütle artışıyla şişmeye başlar. Çapraz bağlı polimerdeki hidrofilik grupların fazla sayıda olması daha fazla şişmeye sebep olur. İçerisindeki büyük su miktarı, onlara yaşayan dokuların benzer özelliklerini sağladığından biyomedikal uygulamalar için çok cazip hale gelmektedirler. Bu durum, aynı zamanda, polimerlerin mekanik özelliklerini, geçirgenliklerini, yüzey özelliklerini ve biyo-uyumluluklarını belirler.

Hidrojellerin hazırlanmasında çeşitli polimer türleri kullanılabilir, bunların en çok kullanılanları Çizelge 2.1'de verilmiştir. Hidrojellerin hazırlanması için doğal veya sentetik polimerler ve monomerler kullanılabilir.

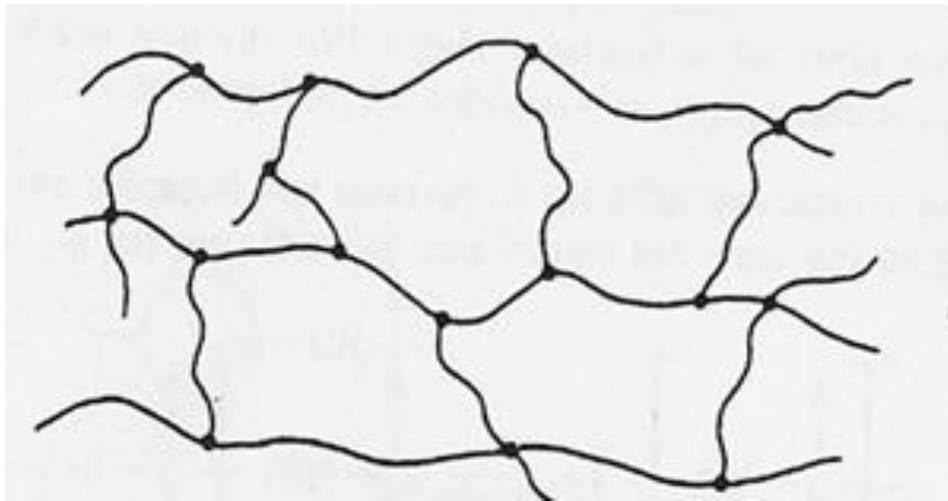
Doğal polimerlerden üretilen hidrojeller genelde biyo-uyumluluk ve biyo-bozunurluk gibi büyük avantajlara sahiptir ve organik bileşenlerin bulunması hücresel aktiviteye olumlu yönde etki eder. Buna karşın, sentetik hidrojellerin kendi yapılarından kaynaklanan biyolojik özellikleri yoktur fakat biyo-uyumluluk ve diğer biyo-fonksiyonların kazandırılabilmesi için uygun bir yapıya sahiptirler [9].

Kurutulmuş hidrojellere, kserojel veya kuru jel denir. Kurutma işlemi sırasında su jel yapı içerisinde buharlaşır ve yüzey geriliminden dolayı jel büzülür [10].

Çizelge 2.1. Hidrojellerin hazırlanmasında en çok kullanılan doğal polimerler ve sentetik monomerler [9].

Doğal polimerler	Sentetik monomerler
- Anyonik polimerler: Hyaluronik asit Pektin Jelatin - Katyonik polimerler: Polilisin Kitosan - Amfifilik polimerler: Kollajen Fibrin - Nötr polimerler: Dekstran Agaroz	- Akrilik asit (AAc) - Metakrilik asit (MAAc) - Hidroksietil metakrilat (HEMA) - N-izopropil akrilamid (NIPAAm) - N-(2-hidroksi-propil) metakrilat (HPMA) - Etilen glikol akrilat / metakrilat (EGA / EGMA) - N-vinil-2-pirolidon (NVP)

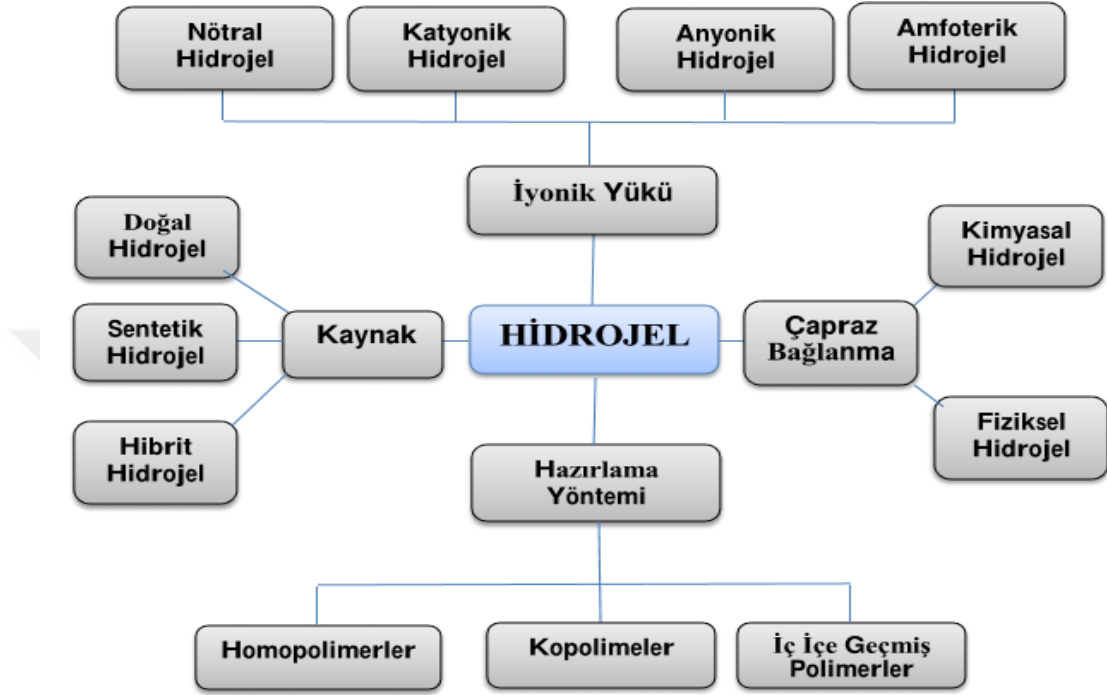
Hidrojellerin yapıları istenilen uygulamaya göre düzenlenebilmektedir. Hidrojellerin mekanik özellikleri, porozite, biyobozunurluk, biyouyumluluk, elektrik yükü ve hidrofiliği hidrojel oluşturulan polimerlerin seçimi, çapraz bağlanma yapısı, polimerizasyon koşulları ya da polimere bağlı fonksiyonel gruplar tarafından ayarlanabilir [11]. Çapraz bağlanmış bir polimer yapısı Şekil 2.2’de görülmektedir.



Şekil 2.2. Çapraz bağlanmış polimer yapısı

2.2.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller; çapraz bağlanma şekillerine, sahip oldukları yan grupların yapısına, fiziksel yapılarına, hazırlanma yöntemlerine, çevresel koşullara verdikleri tepkilere göre ve daha birçok karakteristik özelliklerine bağlı olarak sınıflandırılabilir [12]. Şekil 2.3'te hidrojellerin sınıflandırılması şematik olarak verilmiştir.



Şekil 2.3. Hidrojellerin sınıflandırması

2.2.1.1. Polimerik bileşimlerine (hazırlanma yöntemlerine) göre

Hidrojellerin hazırlanma yöntemlerine göre sınıflandırılması aşağıdaki alt başlıklarda açıklanmıştır.

i. Homopolimer hidrojeller

Tek tip hidrofilik monomer birimlerinden oluşan ağ yapılı çapraz bağlı hidrojellerdir [13]. Homopolimerler, monomer ve polimerizasyon tekniğinin niteliğine bağlı olarak çapraz bağlanmış bir iskelet yapısına sahip olabilir.

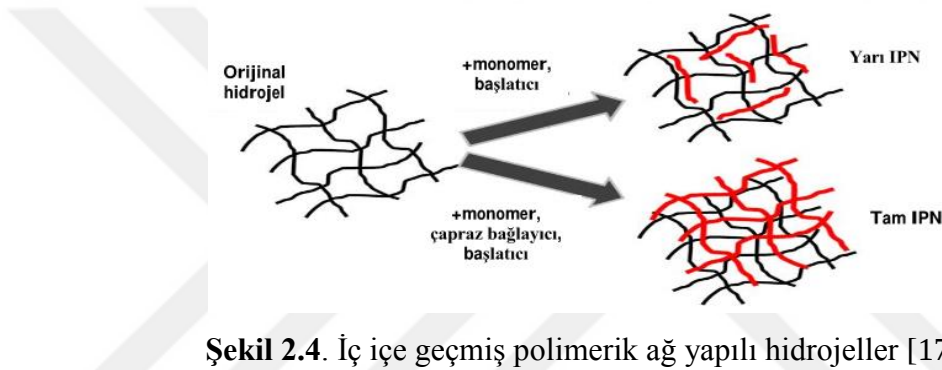
ii. Kopolimer hidrojeller

Kopolimerik hidrojeller en az bir hidrofilik bileşen, iki veya daha fazla farklı monomer türünden oluşmaktadır. Monomerler, polimer ağının zinciri boyunca, rastgele, blok veya alternatif konfigürasyon şeklinde dizilmiştir [14].

iii. İç içe geçmiş ağ yapılı hidroojeller (IPN)

İç İçe Geçmiş Ağ Yapılı Hidroojeller, hidroojellerin önemli bir sınıfıdır ve Şekil 2.4'te şematik olarak gösterilmiştir.

İki polimerin özel kombinasyonu olarak tanımlanır. Bunlardan en az biri sentezlenmiş veya diğeriyle çapraz bağlanmıştır [15]. Bu polimer, önceden sentezlenmiş polimerik bir hidroojelin bir monomer ve polimerizasyon başlatıcısı çözeltisine daldırılmasıyla hazırlanabilmektedir. IPN yöntemi avantajlıdır, çünkü ağ segmentlerin kalıcı olarak birbirine geçmesi nedeniyle (*'permanent interlocking'*) meydana gelen termodinamik uyumsuzluğun üstesinden gelebilir ve faz ayrılmasını sınırlar. Çapraz bağlanmış IPN bileşenlerinin birbirine geçmiş yapısının kütle ve yüzey morfolojisinin kararlılığını sağladığına inanılmaktadır [16].



Şekil 2.4. İç içe geçmiş polimerik ağ yapılı hidroojeller [17].

Bu hidrojel ağ şeklinde bulunan, iki bağımsız çapraz bağlanmış sentetik ve / veya doğal bir polimer bileşenden oluşmuştur. Yarı-IPN tipi hidroojellerde ise polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğeri doğrusal yapıdadır [18,19].

IPN, ileri polimer alanında birçok yeni ilaç uygulama sistemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu yapılar, geleneksel tek polimerlere göre daha üstün performans göstermekte olup, bu polimer sistemlerinin uygulamaları artan bir şekilde önem kazanmaktadır. IPN gelişmiş özellikleri nedeniyle farmasötik alanda özellikle ilaç salım alanında büyük önem arz etmektedir. Birçok araştırma, IPN esaslı sistemler yoluyla çeşitli ilaçların salımının etkili bir şekilde gerçekleştiğini göstermiştir.

Kimyasal bağlara göre IPN sistemleri üçe ayrılabilir [20]:

-Kovalent yarı IPN: çapraz bağlanmış iki ayrı polimer sisteminden oluşan tek bir polimer ağına denir.

-Kovalent olmayan yarı IPN: Kovalent olmayan yarı IPN'de sadece bir polimer sistemi çapraz bağlanmıştır.

- **Kovalent olmayan tam IPN:** Bu sistemde ise iki polimer ayrı olarak çapraz bağlanmıştır.

2.2.1.2. Fiziksel yapılarına göre sınıflandırma

Hidrojellerin sınıflandırılması fiziksel yapısı ve kimyasal bileşimine bağlı olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

i. Amorf hidrojeller (kristalin olmayan hidrojeller)

Bu hidrojelleri oluşturan makromolekül zincirleri rastgele sıralanmıştır. Dışarıdan bir kuvvet uygulandığında şekil değiştiren bu maddeler üzerlerine uygulanan kuvvet kaldırıldığında eski hallerine dönebilirler.

ii. Yarı-kristal hidrojeller

Bu tür hidrojellerde makromoleküler zincirlerin çoğu iyi bir şekilde düzenlenmiştir. Yapı içerisinde makromolekül zincirlerinin bazı bölümleri kristal, bazı bölümleri ise amorfur.

iii. Hidrojen bağlı hidrojeller

Hidrojen bağı, aynı ya da farklı moleküllerdeki iki fonksiyonel grup arasında oluşur. Hidrojen bağları $-COOH$, $-OH$ ve $-NHCO$ gibi gruplar içeren moleküller arasında bulunur.

2.2.1.3. Hidrojellerin yüklerine göre sınıflandırılması

Hidrojeller, yüklere göre nötral ve iyonik olarak iki sınıfa ayrılabilir.

i. Nötral hidrojeller

Yapılarında iyonik grup olmadığı için yüksüzdürler. Yapılarında anyonik ya da katyonik grup yer almadığından dolayı elektrolit varlığından etkilenmez ve kararlılıklarını korurlar.

Bu sınıfa giren hidrojeller fonksiyonel gruplar taşımaz, bu yüzden şişme ortamının pH'ına duyarlı değildirler. Sonuç olarak, hidrojellerin şişmesi sadece polimer-sıvı etkileşimi tarafından yönetilmekte ve bu da sıvı ortamında polimerin çözünürlüğünü belirlemektedir. Genelde bu hidrojeller, hidroksietil metakrilat, akrilamid, etilen oksit, etilen glikol ve vinil pirrolidon esaslıdır [21]. pH'a duyarlı

hidrojellerdeki gibi elektrostatik kuvvetler olmaması nedeniyle, bu hidrojeller sınırlı ölçüde şişer.

Nötr hidrojellerde, tüm serbest enerjiye su-polimer termodinamik karıştırma katkısı ve elastik polimerin katkısı ile birlikte şişme, itici kuvvet olmaktadır [22]. Poli(N-vinil pirolidon), poli(akrilamid), poli(etilen glikol) ve poli(2-hidroksietil metakrilat) ile bir çok nötral hidrojeller hazırlanmıştır [23].

ii. İyonik hidrojeller

İyonik hidrojeller, negatif yüklü gruplar içeren anyonik, pozitif yüklü gruplar içeren katyonik ve hem negatif hem de pozitif yüklü gruplar içeren amfoterik hidrojeller olarak üçe ayrılırlar. pH'a bağlı şişme davranışı gösteren hidrojeller iyonik ağ yapılarından dolayı uygun ortamda bırakıldıklarında şişerler. İyonik hidrojeller hem asidik hem de bazik gruplar içerirler, uygun pH ve iyonik şiddetteki sulu ortamlarda bu gruplar iyonize olur ve jelde sabit yükler meydana getirirler. Yüklü hale geçen polimer zincirleri arasında elektrostatik itme meydana gelir ve çözücü molekülleri zincirler arasına girerek şişmeye neden olur [24].

Anyonik hidrojeller, karboksilik ($-\text{COOH}$) veya sülfonik ($-\text{SO}_3\text{H}$) asit gibi gruplar içeren negatif yüklü hidrojellerdir. Dış ortamın pH'ına bağlı olarak denge şişme davranışlarında değişiklik gösterirler. Karboksilik asit gibi zayıf asidik gruplar içeren hidrojeller asidik pH'da iyonize olmayan anyonik gruplar sebebiyle büzülürken bazik pH'larda iyonize olan asidik gruplar arasındaki elektrostatik itme sebebiyle şişerler [25].

Katyonik hidrojeller ise, amin ($-\text{NH}_2$) gibi bazik gruplar içeren pozitif yüklü hidrojellerdir. Düşük pH ortamında iyonlaşma artar ve elektrostatik itme kuvvetlerinin de artması ile hidrojeller giderek hidrofilik hale gelir ve yüksek seviyelere kadar şişerler [22].

Poliamfolitik hidrojeller, hem pozitif hem negatif monomer gruplarından oluşan çapraz bağlı polimerik ağ yapılarıdır [26]. Asidik ve bazik grupların zayıf olması durumunda poliamfolit polimerin sulu çözeltideki net yükü ortamın pH'ı ile değişebilir.

Şekil 2.5'te iyonik hidrojellerin pH'a bağlı olarak değişen şişme miktarı grafik olarak gösterilmiştir. Monomerinde bir iyonize grup içeren katyonik jelin şişme miktarı, pH arttıkça azalır (A eğrisi). Monomerinde bir iyonize grup içeren anyonik

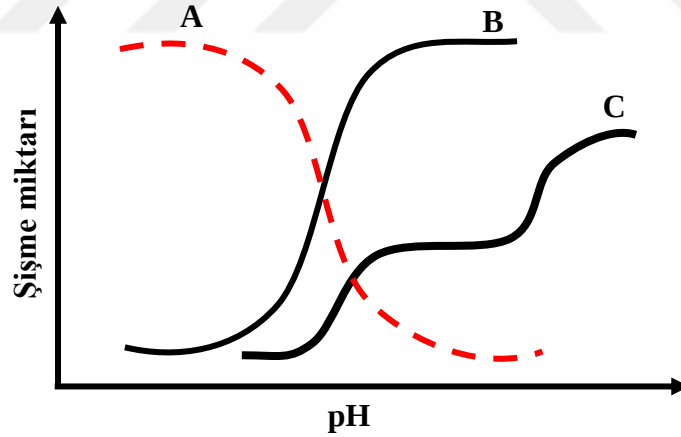
jelin şişme miktarı, pH arttıkça artar (B eğrisi). Monomerinde iki iyonize grup içeren anyonik jelin şişme miktarı, pH arttıkça kademeli olarak artar (C eğrisi).

2.2.1.4. Çapraz bağlanma şekillerine göre

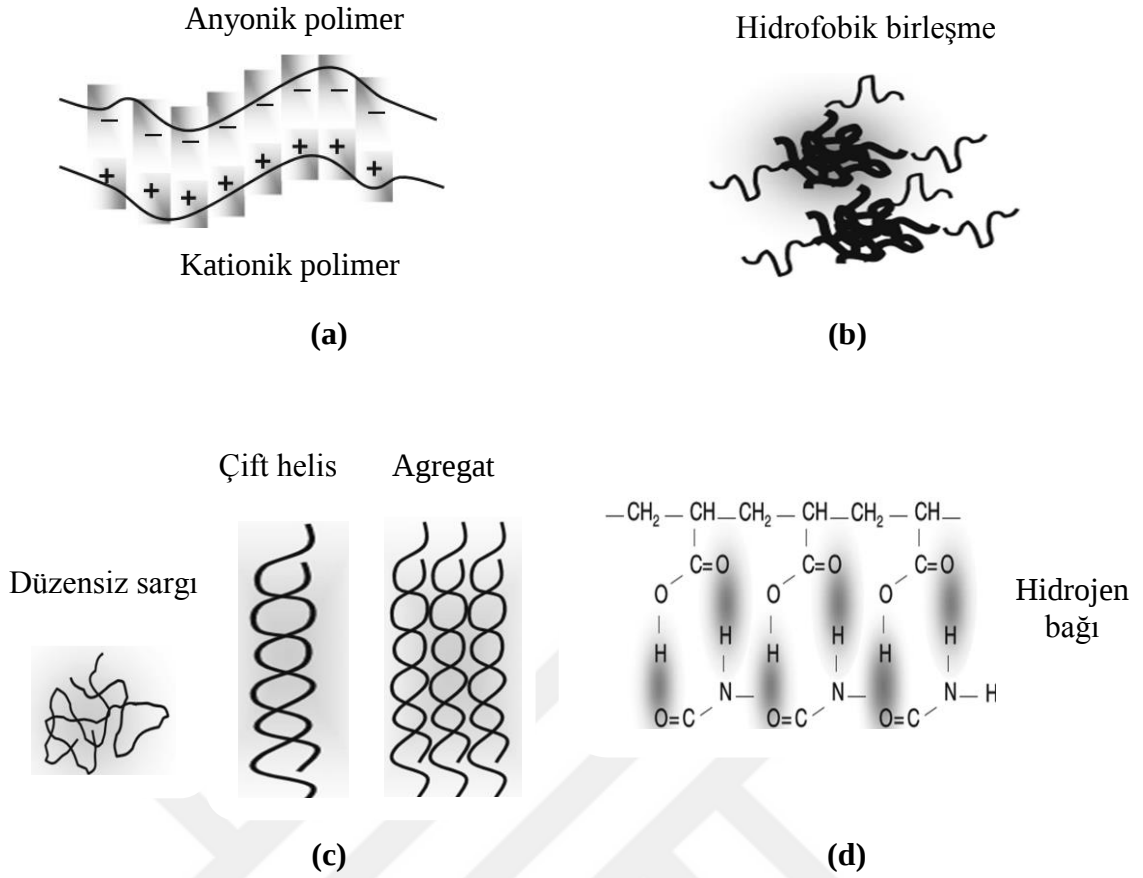
Hidrojeller, çapraz bağ birleşme doğasına göre iki kategoriye ayrılabilir. Bunlar, kimyasal ve fiziksel çapraz bağlı hidrojellerdir.

i. Fiziksel hidrojeller

Tersinir yapıdaki kovalent bağ içermeyen hidrojellerdir. Fiziksel ağlar ya polimer zincirlerindeki karışmalar ya da iyonik etkileşimler, hidrojen bağları (F, N, O ve H atomları arasında gerçekleşir), veya hidrofobik etkileşimler (Van der Waals kuvvetleri) gibi fiziksel etkileşimlerden doğan geçici bağlara sahiptir [18]. Konformasyon değişiklikleri nedeniyle fiziksel hidrojeller tersinirdir. Aljinat, jelatin ve kitosan (polimer-polimer kompleksi oluşturma) fiziksel hidrojellere örnek olarak verilebilir (Şekil 2.6).



Şekil 2.5. İyonik hidrojellerin pH'a bağlı şişme davranışı; a) Monomerinde bir iyonize grup içeren katyonik jel; b) Monomerinde bir iyonize grup içeren anyonik jel; c) monomerinde iki iyonize grup içeren anyonik jel [9].



Şekil 2.6. Polimer-polimer kompleksi oluşturma(a); Hidrofobik birleşme (b), Zincir agregasyonu (c), hidrojen bağlama ile çapraz bağlanmış (d) fiziksel hidrojel örnekleri [21].

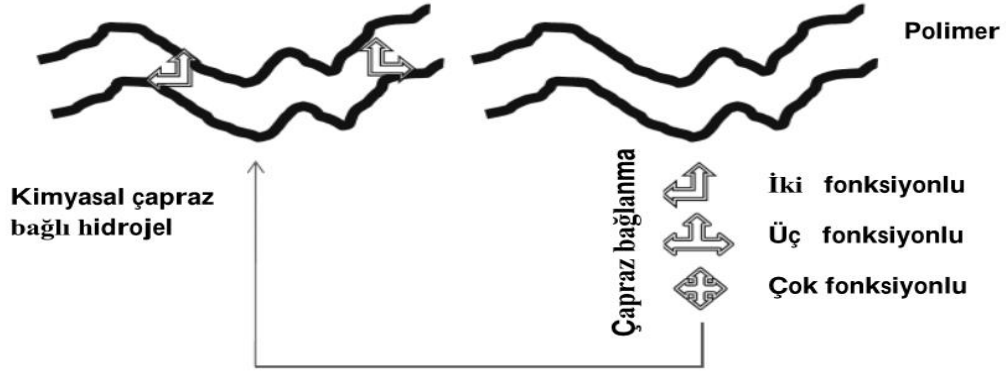
ii. Kimyasal hidrojeller

Kimyasal bir hidrojel hazırlanması için kovalent çapraz bağlanma kullanılmaktadır. Kimyasal çapraz bağlı ağlar tersinmez ve kalıcı bağlantı noktalarına sahiptirler. Kimyasal hidrojeller suda ya da herhangi bir organik çözücünde çözünmezler. Kimyasal hidrojel oluşturmak için, çapraz bağlayıcı varlığında suda çözünen monomerler polimerleştirilir. Metilen bisakrilamid ile çapraz bağlanmış akrilik asit veya akrilamid kimyasal hidrojellere örnek olarak verilebilir. Kimyasal hidrojellerin hazırlanması Şekil 2.7’de verilmiştir.

2.2.2. Duyarlı hidrojeller

Hidrojeller, bulundukları ortam ile etkileşimleri bakımından pH, sıcaklık, elektrik ve manyetik alana göre duyarlı olarak sınıflandırılırlar. Hidrojellerin yapılarına bağlı

olarak, boyutu veya şekli değiştirilerek çevresel değişikliklere yanıt verebilirler. Bir hidrojin yanıtını tetikleyen en önemli faktörler pH, sıcaklık ve şişme ortamıdır.



Şekil 2.7. Kimyasal hidrojinler hazırlanması.

2.2.2.1. pH'a duyarlı hidrojinler

Bu polimerler, normalde polimer iskeletine asidik veya bazik fonksiyonel grupların eklenmesi ile oluşturulabilir. Sulu ortamda, uygun pH ve iyonik kuvvet değişikliklerine tepki olarak, protonlar alınmakta veya verilmektedir [22].

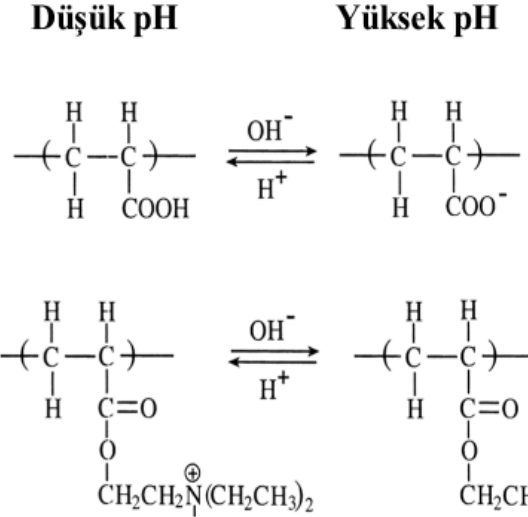
Bütün pH'a duyarlı polimerlerde asidik (örneğin karboksilik veya sülfonik asitler) ya da bazik (örneğin amonyum tuzları) gruplar bulunmaktadır. Çok sayıda iyonlaşabilen grupların polimerleri polielektrolitler olarak bilinir. Şekil 2.8'de anyonik ve katyonik polielektrolitlerin yapıları ve pH'a bağlı iyonizasyonları gösterilmiştir. poli (N, N-dimetilaminoetil metakrilat) (PDEAEM) düşük pH'da iyonize olurken, Poli (akrilik asit) (PAA) yüksek pH'da iyonize olmaktadır. Böylece, çapraz bağlanmış PDEAEM gibi katyonik polielektrolitler düşük pH'larda şişerken, PAA gibi polianyonlar yüksek pH'larda şişerler. Polielektrolit hidrojinlerin şişmesi, polimer zincirinde mevcut yükler arasında elektrostatik itme kuvvetinden kaynaklanmaktadır. Bu yüzden; pH, iyonik kuvvet ve karşı iyon türü gibi elektrostatik itmeyi azaltan herhangi bir durum şişme derecesini etkiler [27]. Sulu ortamda uygun pH ve iyonik kuvvet askıdaki grupları iyonize eder ve polimer ağında sabit yükleri geliştirir. Bu yüklerden kaynaklanan elektrostatik itme kuvvetleri, hidrojinin pH'a bağlı şişme ya da büzüşmesine neden olur [28].

pH'a duyarlı kullanılan en yaygın iyonik polimerler aşağıda sıralanmıştır [29];

- poli (akrilik asit) (PAA),
- poli (metakrilik asit) (PMAA),

- poli (dimetilaminoetil metakrilat) (PDMAEMA),
- poli (akrilamid)(PAAm),
- poli (dimetilaminoetil metakrilat) (PDMAEMA),
- poli (sulfonik asit).

pH'a bağı polielektrolitlerin iyonizasyonu Şekil 2.8'den görülebilir.



Şekil 2.8. pH'a bağı polielektrolitlerin iyonizasyonu poli (akrilik asit) (üst) ve poli (N, N-dimetilaminoetil metakrilat) (alt) [24].

2.2.2.2. Sıcaklığa duyarlı hidrojeller

Bu tip hidrojeller, bulundukları ortam sıcaklığındaki değışiklik nedeniyle, şişme ya da büzüşme davranışı gösterirler. Bu özelliklerinden dolayı; şişme kontrolü kolay olup, ilaç salımı araştırmalarında sıkça kullanılmaktadır [30]. Sıcaklığa duyarlı polimerlerin ortak özelliğı metil, etil ve propil gibi hidrofobik grupların varlığıdır. En yaygın kullanılan sıcaklığa duyarlı polimerler, poli (N-izopropil akrilamid) (PNIPAM) dir [24].

Sıcaklığa duyarlı hidrojeller özelliklerine göre iki sınıfa ayrılır:

- Negatif olarak sıcaklığa duyarlı (‘*negatively thermosensitive*’),
- Pozitif olarak sıcaklığa duyarlı (‘*positively thermosensitive*’).

- **Negatif olarak sıcaklığa duyarlı hidrojeller:**

Bu tür hidrojeller alt kritik çözelti sıcaklığına LCST (‘*lower critical solution temperature*’) sahiptirler. Çözeltide bu kritik sıcaklığın altında hidrojel şişerken, sıcaklığın üstünde büzüşmektedir. Yani LCST altında polimer ve su molekülleri arasındaki hidrojen bağları polimerin şişmesini sağlamaktadır. Fakat sıcaklık

LCST'nin üzerinde yükseltirirse hidroforbik etkileşimler ortaya çıkar ve polimerin büzüşmesi meydana gelebilir.

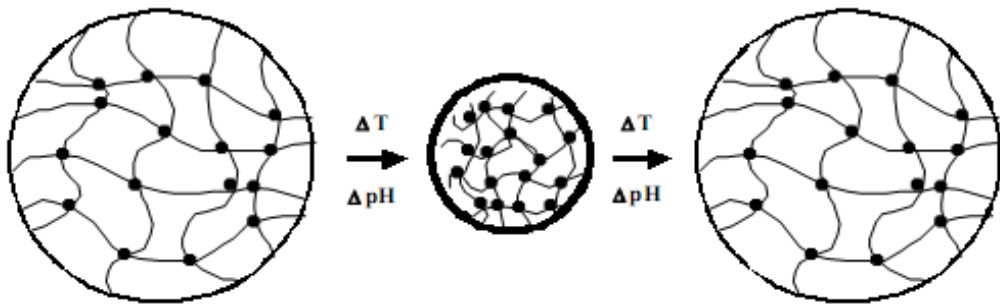
Polimerin hidrofilik, hidroforbik segment oranı ayarlanarak LCST değiştirilebilir. Sıcaklığa duyarlı hidrojellerin hazırlanmasında, poli (N-izopropil akrilamid) (PNIPAM), poli (N, N-dietilakrilamid) (PEDMA), poli (N-etil metakrilamid) (PNEMAM), poli (metil vinil eter) (PMVE) ve poli (2-etoksietil vinil eter) gibi sıcaklığa duyarlı polimerler kullanılabilmektedir [31].

- **Pozitif olarak sıcaklığa duyarlı hidrojeller**

Bu tür hidrojeller üst kritik çözelti sıcaklığına UCST (*'upper critical solution temperature'*) sahiptirler. Bunlar UCST'nin üstünde şişerken, UCST'nin altına soğutulduklarında büzüşürler. Poliakrilik asit (PAA) ve poliakrilamid (PAAm) polimerin ağları pozitif sıcaklığa duyarlılık gösterebilirler [32].

2.2.2.3. pH ve sıcaklığa duyarlı hidrojeller

Bazı hidrojeller hem pH hem de sıcaklığa duyarlıdır. Bu tür hidrojeller, genelde N-izopropilakrilamid gibi sıcaklığa duyarlı ve akrilik asit gibi pH'a duyarlı monomerlerin kopolimerizasyonu ile hazırlanmaktadır. Poli (N-izopropil akrilamid) (PNIPAm) ve poli (akrilik asit PAA)'dan hazırlanan hidrojeller hem pH ve hemde sıcaklığa duyarlılık göstermektedir. PNIPAAm sıcaklığa duyarlılık gösterirken, PAA pH'a duyarlılık göstermektedir [33]. Şekil 2.9' da sıcaklık ve pH'a duyarlı bir hidrojel sisteminin davranışı şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 2.9. Sıcaklık ve pH'a duyarlı hidrojeller genişletilmiş durumdan (solda) çökmüş (sinerez) duruma (ortada) ani değişiklik gösterebilirler ve sonra tekrar genişletilmiş duruma döner (sağda).

2.2.2.4. Elektrik alana duyarlı hidrojel

Elektrik akımı da çevre sinyali olarak hidrojelere harekete geçirmek için kullanılabilir. pH'a duyarlı hidrojel gibi, elektrik akımına duyarlı hidrojel de genelde polielektrolitlerle yapılır. Elektrik akımına duyarlı hidrojel uygulanan bir elektrik alanı varlığında şişer ya da büzülürler [34].

2.2.2.5. Manyetik alana duyarlı hidrojel

Manyetik alana duyarlı jellere ferrojel denilir. Bu jeller, yapılarında homojen olarak dağılmış nano boyutta manyetik partiküller içerir [35].

Ferrojeller hem manyetik alana hem de elektrik alana duyarlıdır. Jel, bu iki alanda bırakıldığı zaman jelin şekli ve hareketinde değişiklik gözlenir ve çevresel uyarıya tepki verir. Manyetik alan, hidrojin hareketini ve şeklini yönlendirip kontrol etmektedir [36]. Bu polimerler, dışarıdan uygulanan bir manyetik alanda şişebilir, büzülebilir veya eğilme davranışı gösterebilirler. Manyetik alana göre hareket ettirilebilirler ve sabit bir manyetizma ile ısınma gösterebilirler. Bu polimerler, kontrollü ilaç salım sistemleri, manyetik ayırma, soğurum, enzim immobilizasyonu, yapay kas gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır [37].

2.2.3. Hidrojellerin Hazırlanmasında Kullanılan Yöntemler

Hidrojel, elastik bir yapı üretmek için, çapraz bir şekilde bağlanmış hidrofilik bir polimer ağı olarak tanımlanabilir. Böylece, herhangi bir çapraz bağlanmış polimer teknik hidrojel üretmek için de kullanılabilir.

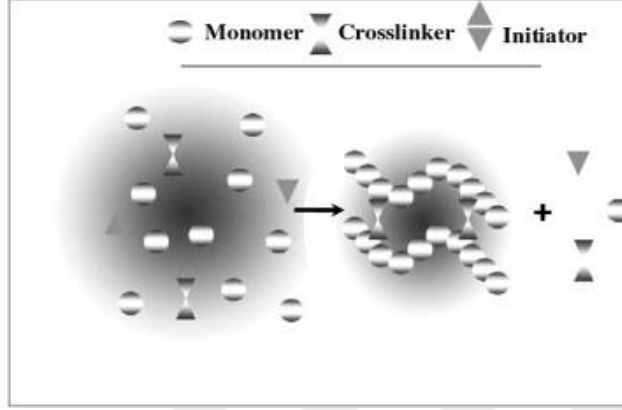
Hidrojeller, genellikle hidrofilik özelliklere sahiptirler. Bu yüzden hidrofilik monomerlerden hazırlanırlar. Fakat bazı spesifik uygulamalarda, özelliklerini ayarlamak amacıyla hidrojellerin hazırlanmasında hidrofobik monomerler de kullanılabilir [38]. Şekil 2.10'da bir hidrojin hazırlanması şematik gösterilmiştir.

Hidrojellerin hazırlanması için genellikle üç ana bileşen; monomer, başlatıcı ve çapraz bağlayıcılar kullanılmaktadır. Hidrojin son özellikleri ve polimerizasyon ısısını kontrol etmek için, su ya da diğer sulu çözeltiler gibi seyrelticiler kullanılabilir. Hazırlanma sırasında kalan artık maddeleri çıkarmak için, jelin yıkanması gerekir [39].

Polimer elde etmek için başlıca 4 yöntem kullanılır. Bunlar aşağıda sıralanmıştır.

- Kütle ('Bulk') Polimerizasyonu,

- Çözelti Polimerizasyonu,
- Süspansiyon Polimerizasyonu,
- Emülsiyon Polimerizasyonu.



Şekil 2.10. Hidrojel hazırlanması

Kütle ve çözelti polimerizasyonları; monomer, başlatıcı, çözücü, zincir transfer ajanı ve diğer katkı maddelerinin aynı fazda olmasında dolayı homojen yöntemlerdir. Süspansiyon ve emülsiyon polimerizasyonları ise heterojen polimerizasyon yöntemleridir. Bu tekniklerde farklı fazlar bulunur ve genellikle üretilen polimerler mikroküre şeklindedir.

2.2.3.1. Kütle (*bulk*) polimerizasyonu

Kütle polimerizasyonunda, hidrojel oluşturmak için aynı tür ya da farklı tür monomerler kullanılmaktadır. Monomer veya karışımı, belirli bir sıcaklık ve basınçta polimerleştirilir. Polimerizasyonu başlatmak için radyasyon, ultraviyole ortam ya da kimyasal katalizörler kullanılabilir. Monomerin konsantrasyonu yüksek olduğunda polimerizasyon hızı ve mertebesi yüksek olur. Ancak, reaksiyon dönüşüm oranına bağlı olarak viskozite artar ve bu polimerizasyon sırasında ısı açığa çıkar. Bu yüzden kütle polimerizasyonunda iyi bir sıcaklık kontrolünün yapılması gerekir. Yüksek viskozite ve ekzotermik etkiler sıcaklık kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bu sorunlar, düşük dönüşümlerde, reaksiyonu kontrol ederek engellenebilmektedir [40]. Polimerleştirilmiş hidrojeller; filmler, membranlar, çubuklar, partiküller ve emülsiyonlar gibi çeşitli formlarda üretilebilir.

2.2.3.2. Çözelti polimerizasyonu/çapraz bağlanma

Çözelti polimerizasyonu ortamında monomer çözücü ve gerekiyorsa başlatıcı bulunur. Çözelti polimerizasyonu/çapraz bağlanma reaksiyonlarında, iyonik veya nötral monomerler çok fonksiyonlu bir çapraz bağlama etkin maddesi ile karıştırılır. Polimerizasyon reaksiyonunu başlatmak için UV–ışınları ya da bir redoks başlatıcı sistemi kullanılmaktadır. Çözücünün varlığı, çözelti polimerizasyonunun kütle polimerizasyonuna göre önemli bir avantajıdır. Hazırlanan hidrojeller; reaksiyona girmemiş monomerler, oligomerler, çapraz bağlama maddesi, başlatıcı ve diğer yabancı maddelerin ayrılması için saf su ile yıkanır.

Çözelti polimerizasyonunda, su, etanol, su–etanol karışımları ve benzil alkol gibi çözeltiler kullanılır [39].

2.2.3.4. Süspansiyon polimerizasyonu

Son zamanlarda, süspansiyon polimerizasyonu birçok ticari polimerin üretiminde kullanılmaktadır. Bu metot avantajlıdır, çünkü ürünler toz ya da mikro–küre (kürecik) olarak elde edilir. Monomerler ve başlatıcı, homojen bir karışım gibi hidrokarbon faz içinde disperse edilir ve polimer damlalarda üretilir. Süspansiyon polimerizasyonu, suda (sürekli faz) monomer damlacıklarının (sürekli faz) süspansiyon haline getirilmesiyle gerçekleştirilir.

Polimerizasyon işlemi boyunca kuvvetli karıştırma ve süspansiyon stabilizatörlerin varlığı, polimer parçacıklarının bozulmadan üretimini sağlar, ancak, dağılmış parçacıklar dağılmış katı faz oluşturur. Başlatıcıların sıvı monomer fazında çözünür olması gerekir. Süspanse edici ajan kullanılması monomer damlacıklarının birleşmesini azaltmaktadır [41].

Bazı durumlarda, monomerlerde seyreltici yoktur ve damlalarda meydana gelen kimyasal reaksiyonlar kütle polimerizasyonundakilere çok benzerdir. Monomer çözeltisinin viskozitesi, karıştırma hızı, rotor tasarımı ve dağıtıcı çeşidi gibi parametreler reçine parçacığının boyutunu ve şeklini belirler [42]. Genellikle; stiren, akrilik ve metakrilik esterler, vinil klorür, vinil asetat ve tetrafloroetilen, süspansiyon yöntemi ile polimerize edilmektedir.

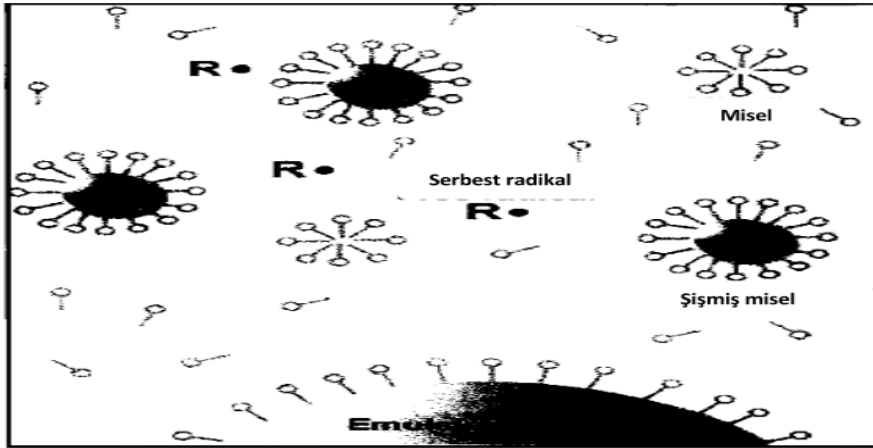
2.2.3.5. Emülsiyon polimerizasyonu

Bir emülsiyon birbirine karışmayan iki sıvıdan oluşur. Bir sıvı diğerine disperse edilir. Dağılan faz dispers faz, diğeri de sürekli faz olarak adlandırılır. Emülsiyon

polimerizasyonu mikron ya da mikron altı kürelerin üretiminde kullanılan bir heterojen polimerizasyon tekniğidir. Standart bir emülsiyon polimerizasyonunda genelde, başlatıcı, monomer, çapraz bağlayıcı ve sürfaktan kullanılmaktadır.

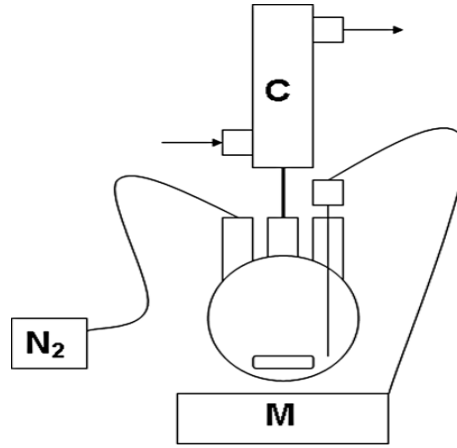
Bir veya daha fazla suda çözünür olmayan monomer sulu faz içinde dağıtılıp, suda çözünebilir bir başlatıcı kullanılarak polimerizasyon başlatılır. Polimerizasyondan ortaya çıkan parçacıkların sulu süspansiyonu, ideal olarak küresel ve üniformdur. Bu yapının korunması için sürfaktan ile stabilizasyon yapılmaktadır.

Malzemelerin özellikleri (malzemenin yapısı, gözeneklilik, gözenek büyüklüğü, geometri), sentezin parametreleri (dağılmış faza uygulanan basınç, karıştırma işlemi ya da sürekli faz hızı) ve faz özellikleri (dağınık fazın viskozitesi, sürekli faz içinde yüzey aktif maddenin varlığı) ortalama büyüklüğü ve elde edilen parçacıkların büyüklüğü dağılımını etkileyebilir. Şekil 2.11’de emülsiyon polimerizasyonunun diyagramı ve Şekil 2.12’de emülsiyon polimerizasyonu işlemlerinde kullanılan cihaz yer almaktadır.



Şekil 2.11. Emülsiyon polimerizasyonun diyagramı

Polimerizasyon, üç ana aşamadan oluşmaktadır. Birincisi çekirdeklenme olarak adlandırılan basamaktır ve misel oluşumu bu basamakta gerçekleşir. İkinci basamakta sulu fazdan misel içine monomer molekülleri difüzenir ve polimerizasyon başlar. Son basamakta, misel yapısındaki bütün monomerler tamamıyla kullanıldığında uzun zincirli radikaller birleşerek polimerizasyonun sonlanmasını sağlarlar [43].



Şekil 2.12. Emülsiyon polimerizasyonunda kullanılan cihaz. **M:** manyetik karıştırıcı ve sıcaklık geri besleme kontrol, **C:** soğutucu ve **N₂:** azot girişi.

2.2.4. Hidrojellerin Şişme Davranışı

2.2.4.1. Hidrojellerin şişme ölçümleri

Hidrojin karakterizasyonu için en çok kullanılan yöntemlerden biri şişme davranışının analizidir. Hidrojellerin en önemli özelliklerinden biri, uygun bir termodinamik ortam ile temas sağlandığında şişme yeteneğine sahip olmalarıdır. Hidrojel; çözücü molekülleri ile temasta olduğunda, çözücü molekülleri hidrojel yüzeyine geçerler ve polimerik ağ içine nüfuz ederler. Herhangi bir t anındaki numunelerin şişmesi S (kütle şişmesi veya şişme derecesi) Eşitlik (2.1) kullanılarak hesaplanılır:

$$S = \frac{m_t - m_0}{m_0} \quad (2.1)$$

Bu eşitlikte m_0 ; başlangıçtaki kuru polimer kütlesi, m_t ; t süre sonraki şişmiş polimerin kütlesidir. Denge durumuna ulaşıldığında şişmiş hidrojel en büyük şişme değerine sahiptir.

Hidrojellerin dengede su içeriği (DSİ), Eşiklik (2.2) yardımıyla hesaplanabilir. Eşiklikte m_d dengedeki hidrojin kütlesi, m_0 ise başlangıç anındaki hidrojin kuru kütlesidir [44].

$$DSİ = \frac{m_d - m_0}{m_d} \times 100 \quad (2.2)$$

Polimerik ağlardan çözücüler ve ilaç salımını kontrol eden en önemli parametreler, hidrojin şişme hızı ve derecesidir.

2.2.4.2. Hidrojellerin şişme kinetiği

Hidrojinlerin şişme prosesinin mekanizmasını deneysel olarak belirlenmek için yapılan kinetik analizlerde aşağıdaki ikinci mertebe kinetik eşitlik kullanılabilir (Eşitlik 2.3) [45, 46, 47].

$$\frac{dS}{dt} = k_s(S_{\text{mak}} - S)^2 \quad (2.3)$$

Eşitlikte dS/dt ; şişme hızını, S_{mak} ; jelin denge anındaki (t_d) şişme değerini, S ; t anındaki şişme değerini ve k_s ; şişme hız sabitini göstermektedir. Eşitliğin $t = 0$ da $S = 0$ ve $t = t$ de $S = S_{\text{mak}}$ sınır koşullarında yapılan matematiksel düzenlemeler sonucu;

$$\frac{t}{S} = A + Bt \quad (2.4)$$

(2.4) eşitliği elde edilir. Eşitlikte $A = 1/S_{\text{mak}}^2 k_s$; başlangıç hızının ($1/r_0$) tersi, $B = 1/S_{\text{mak}}$; en büyük şişme değerinin tersi ve k_s ; şişme hız sabitini göstermektedir.

2.2.4.3. Difüzyon mekanizması

Hidrojinlerin şişme kinetiği difüzyon kontrollü (Fick tipi) ve gevşeme kontrollü (Fick olmayan tip) olarak sınıflandırılabilir. Bir hidrojel içinde çözücü dağıtım mekanizmasını inceleyen birçok araştırmacı tarafından aşağıdaki Eşitlik (2.5&2.6) önerilmiştir [48, 49,50]:

$$F = \frac{M_t}{M_d} = k \cdot t^n \quad (2.5)$$

$$\ln(F) = \ln(k) + n \cdot \ln(t) \quad (2.6)$$

M_t : t anında hidrojinin içerdği çözücü kütlesi,

M_d : Dengedeki jelin içerdği çözücü kütlesi,

n : Çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon katsayısı,
 k : Hidrojelin yapısal ve geometrik özelliklerine bağlı olarak değişen bir sabit,
 F : Hidrojelin t anında içerdiği çözücü miktarının dengede içerdiği çözücü miktarına oranı.

Difüzyon üsteli ' n ' değerinin hesaplanması için, şişmenin henüz dengeye ulaşmadığı bölgede ve çözücü kütlesinin % 60'lık kısmının ($F < 60$) jele girmesi için geçen zaman aralığında $\ln(t) - \ln(F)$ doğrusunun eğiminden bulunabilmektedir. Aynı zamanda bu doğrunun kesim noktası k değerini vermektedir.

Silindirik geometriler için difüzyonun üs değeri n , aşağıdaki şekilde belirlenebilir:

$n = 0.45 - 0.50$, difüzyon kontrollü mekanizmadır (Fick difüzyonu)

$n = 1$, Süper durum II difüzyon mekanizmadır.

$0.5 < n < 1$, difüzyon mekanizmasının, Fick tipi olmadığı ya da anormal tip olduğunu gösterir ve burada, hem difüzyon hem polimer gevşeme su alımı genel hızı kontrol eder (İki modelin kombinasyonudur).

Silindirik yapıli hidrojellerin difüzyon katsayısının hesaplanmasında Eşitlik (2.7) kullanılabilir.

$$D = \pi r^2 \left(\frac{k}{4} \right)^{\frac{1}{n}} \quad (2.7)$$

Bu eşitlikte D , difüzyon katsayısıdır ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$), n ve k değerleri $\ln(t) - \ln(F)$ grafiklerinden hesaplanan difüzyon üsteli ve difüzyon sabiti değerleridir. r (cm) değeri şişmiş hidrojelin yarıçapıdır.

2.2.4.4. Hidrojellerin şişmesini etkileyen faktörler.

Hidrojellerin şişmesini etkileyen üç faktör vardır [48]. Bu faktörler aşağıdaki alt bölümlerde açıklanmıştır.

i. Hidrojelin çapraz bağlanma oranı

Çapraz bağlanma oranı hidrojelin şişmesini en çok etkileyen faktörlerden birisidir. Çapraz bağlanma maddesinin mol sayısının, monomerik tekrarlayan birimlerin mol sayısına oranı olarak tanımlanır. Kullanılan çapraz bağlanma oranı yüksek olunca, ortaya çıkan hidrojelin yapısı da daha sık olacaktır. Bu durum, polimer zincirinin hareketliliğini engellemekte, dolayısıyla şişme oranı düşmektedir.

ii. Hidrojelin kimyasal yapısı

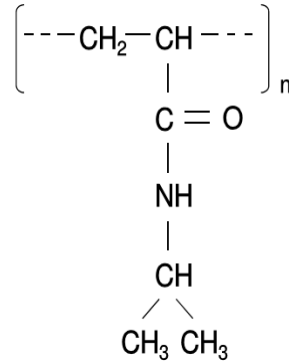
Kimyasal yapı da, hidrojenlerin şişme oranını etkileyebilir. Daha fazla hidrofilik gruplar ihtiva eden hidrojenler, hidrofobik grup içeren hidrojenlere göre daha yüksek şişme derecesine sahiptir. Yani hidrofilik gruplar içeren hidrojenler, hidrofobik gruplar içeren hidrojenlerden daha fazla şişerler, çünkü hidrofobik grupların varlığında suda bazı durumlarda bu tür hidrojenler çökebilir.

iii. Uyarıcılar

Çevreye duyarlı hidrojenlerde, spesifik bir uyarıcı şişme derecesini etkileyebilir. Mesela sıcaklığa ve/veya pH'a duyarlı hidrojenlerin şişmesi, sıcaklık ve/veya pH'ın değişimlerinden etkilenebilir.

2.2.5. Akrilamid Tabanlı Hidrojenler: PNIPA ve Özellikleri

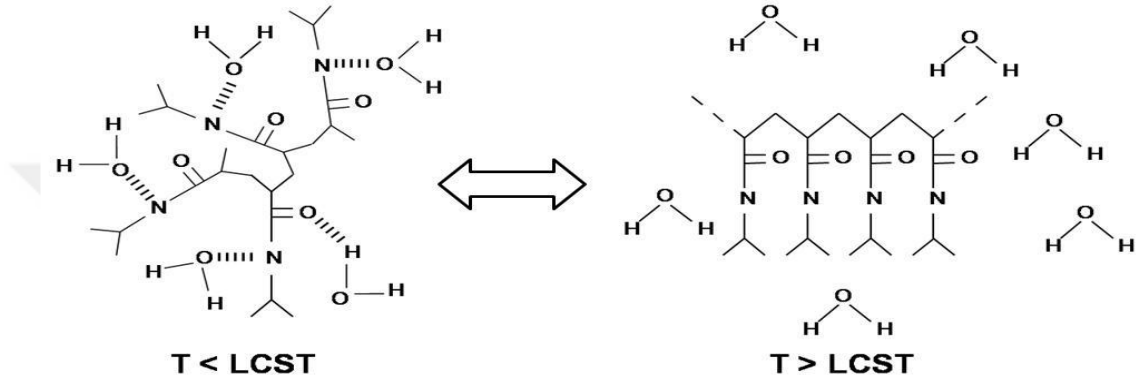
Akrilamid tabanlı hidrojenler arasında en çok kullanılan sıcaklığa duyarlı hidrojen, poli N-izopropil akrilamid (PNIPA, Şekil 2.13) dir. Bu polimer, çözeltide basit zincirler şeklinde, mikroskobik ve makroskobik jeller, membranlar, ince filmler, kaplamalar veya fiberler gibi çeşitli formlarda kullanılmaktadır. PNIPA, değişik alanlarda kullanılır ve özellikle hedeflenmiş, kontrollü ilaçların salımında, enzim immobilizasyonunda, protein ayırma gibi alanlarda önem kazanmıştır.



Şekil 2.13. Poli (N-izopropil akrilamid) molekülü

Kritik sıcaklığı (LCST) civarında PNIPA, hacim değişimi göstermektedir. Böylece, şişmiş durumdan yani yüksek su içerikli yapısından, su çıkarılmasıyla sönmüş duruma geçer. Bu geçiş, malzemenin bileşiminden kaynaklanmaktadır. Çünkü PNIPA, hidrofilik (amit grubu) ve hidrofobik (izopropil grubu) karışımı bileşiklerinden oluşmaktadır. Sıcaklık, geçiş sıcaklığının altındayken, su moleküllerinin ve hidrofilik segmanların arasında yer alan hidrojen bağı hakimdir. Bu durumda, su molekülleri hidrojen moleküllerinin polar gruplarına bağlanır ve bu

organizasyon hidrofobik gruplar etrafında yapılır. Sıcaklık, LCST'nin üzerine çıktığında tam tersi bir durum gerçekleşir. Hidrojen bağlarının zayıflaması, hidrofobik etkiyi artırır. Moleküller kendilerini katlar ve dolayısıyla, su molekülleri hidrojel yapısından dışarıdan atılır [34]. Bu geri dönüşümlü geçiş, Şekil 2.14'te açıklanmıştır. Hidrojelin mikroyapısına göre değişen geçiş sıcaklığı sentez koşulları ile belirlenir ve bu sıcaklık PNIPA için genelde 30°C ve 35°C arasındadır. Bu geçiş sıcaklığının insan vücut sıcaklığına yakın olması PNIPA'yı biyomedikal uygulamalar için çok çekici hale getirmektedir [34, 51, 52].



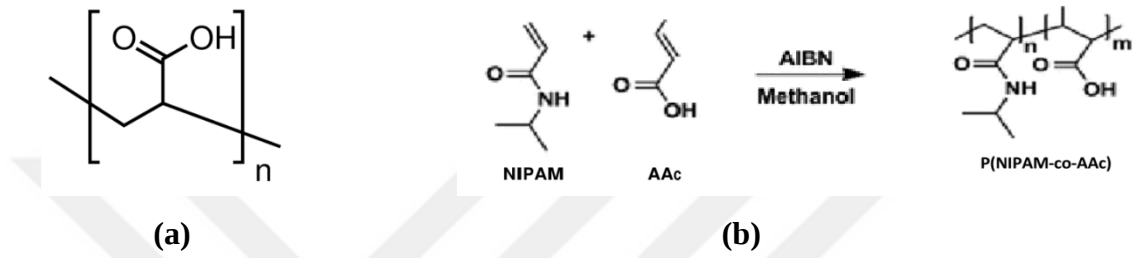
Şekil 2.14. Kritik sıcaklığın (LCST) altında ve üzerinde PNIPA'nın tersinir konfigürasyon değişikliğinin açıklanması

Hidrojel ve mikro-yapısının tasarımı, sentez süresince sıcaklığın ayarlanması hedeflenen uygulamaya göre yapılabilir. Öte yandan, hidrofilik/hidrofobik grupların oranının ayarlanmasıyla geçiş sıcaklığı değiştirebilir. AAc gibi hidrofilik bileşenlerin oranının kopolimerizasyon ile artmasıyla, hidrojen bağları hidrofobik bağlardan daha etkin hale gelir ve böylece geçiş sıcaklığı yükselmiş olur. AAc ile olduğu gibi başka monomerlerle de PNIPA'nın kopolimerizasyonu ya da iç içe geçmiş ağ (IPN) yapısına sahip polimerlerin oluşturulmasıyla, daha esnek, başka uyarıcılara karşı duyarlılığı veya sıcaklık değişikliklerine tepki hızı daha yüksek hidrojeller ortaya çıkabilir.

2.2.6. Poli Akrilik Asit

Hidrojellerin hazırlanmasında çok çeşitli akrilik monomerler kullanılır. Hidrojellerin endüstriyel üretiminde, en sık kullanılan hammaddeler akrilik asit ile onun sodyum veya potasyum tuzlarıdır. Hidrojellerin sentezlenmesinde, onlara pH'a duyarlılık gibi fonksiyonları kazandırmak için kopolimer olarak çoğunlukla AAc kullanılmaktadır. Örneğin akrilik asit gibi iyonik monomer içeren karboksilik asit

grupları ile NIPA'nın kopolimerizasyonundan sentezlenen hidrojeller hem pH'a hem de sıcaklığa duyarlılık gösterirler [53]. Akrilik asit (AAc) ve NIPA'nın kombinasyonu pH'a duyarlı hidrojellerin hazırlanması için sık kullanılmaktadır. Çünkü, AAc hidrofiliktir ve hacim faz geçiş sıcaklığını (VPTT) arttırabilir. Ayarlanabilen VPTT'ye sahip olan jeller biyomedikal uygulamalarda önemli rol oynayabilmektedirler [54]. Poli akrilik asit molekülü ve poli NIPA-ko-AAc sentezi Şekil 2.15'te verilmiştir.



Şekil 2.15. (a) Poli akrilik asit molekülü; (b) Poli NIPA-ko-AAc sentezi

2.2.7. Hidrojellerin Kullanım Alanları

Hidrojeller, çok iyi su tutabilme, suda veya sulu ortamda şişebilme gibi yeteneklerinden dolayı biyoteknoloji, biyomühendislik, biyomedikal, eczacılık, tarım, hayvancılık, yiyecek endüstrisi, telekomünikasyon gibi farklı alanlarda yoğun olarak kullanılmaktadır. Biyomateryal özelliğe sahip hidrojeller, biyotıp, eczacılık, veterinerlik gibi alanlarda; kontrollü salım sistemlerinde, yapay organlarda, kontak lens yapımında, enzim tutuklama sistemlerinde, ilaç taşıyıcı sistemlerde, kulak içi uygulamalarda, yara örtü zarı ve ameliyat ipliği yapımında, kemik hastalıkları tedavisi için materyal olarak ve bunlara benzer pek çok uygulamada etkin olarak kullanılırlar. Yüksek oranda su tutma özelliği aynı zamanda adsorpsiyon, su saflaştırma, endüstriyel atık sulardan ağır metal ve boyarmadde uzaklaştırılmasında, sensör teknolojisinde uyarı-cevap materyali olarak, iyon değişimi uygulamalarında, kromatografik uygulamalarda, çözücü ekstraksiyon işlemlerinde, petrol ve yağ içerikli endüstriyel atık karışımlarından suyun uzaklaştırılmasında, telekomünikasyonda korozyonun önlenmesinde ve benzeri uygulamalarda kullanım olanağı sağlamakta ve dolayısıyla günlük hayatımızda kullanım alanları giderek artmaktadır [46,55].

Bu uygulamalar arasında, hidrojel tabanlı ilaç salım cihazları ile ilgili çalışmalar önemli bir alan oluşturmuştur ve piyasada bunlarla ilgili çeşitli ticari ürünler

bulunmaktadır [56]. Proteinler, peptidler, DNA bazlı ilaçlar, hidrojel taşıyıcı cihazlarından sağlanabilir. Biyouyumluluk, hidrofiliklik, esneklik vb. gibi özellikleri hidrojelleri ilaç salım cihazları yapımı için uygun bir madde haline getirmektedir.

2.3. Hidrojel Uygulamasının Bir Örneği: Hidrojelden İlaç Salımı

2.3.1. İlaç salımı

Farmakoterapide, insan vücudunda hastalığın tedavisi ve önlenmesi için kimyasal veya biyolojik kökenli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, oral, nazal, oküler, rektal, vajinal, epidermal ve hipodermal yollardan vücudun çeşitli bölgelerine salınabilir. Bu açıdan, hastaya biyoaktif bileşiklerin etkin ve güvenilir bir şekilde uygulanmasını sağlamak için, ilaç salım sistemleri çalışmaları, giderek daha fazla önem kazanmaktadır. İlaç salım sistemleri, ilacın farmakinetik profili, ilaç salım hızı, ilaç aktivitesinin süresi ve yeri ile yan etki profili gibi ilacın farmakolojik etkilerinin kontrolünde yaşamsal bir rol oynar. Optimal bir ilaç salım sistemi, aktif ilacın, doğru zamanda uygun bir konsantrasyonda ve yerinde etkili olmasını sağlar. Bazen, ilaçların salımı izlenen yolun karmaşıklığından ve hastaya verilen rahatsızlıklardan dolayı zor olabilmektedir [57]. Bu nedenle, taşıyıcıyla ilaç salımı için bazı teknolojiler geliştirilmiştir. Kullanılan taşıyıcının ilaç ve vücut ile biyouyumluluğu gibi bazı koşullara uyması gerekir. Bu koşullara uyan bazı hidrojeller bu amaçla kullanılır ve son yıllarda bu alanda kullanımı önem kazanmıştır.

2.3.2. İlaç salımında hidrojeller

Bir salım sistemi, zamanın fonksiyonu olarak çözünmüş maddenin salımını kontrol edebilmelidir. Kullanabilen malzemeler arasında yer alan hidrojeller bu uygulama için çok uygun özelliklerine sahiptir. Çünkü aktif moleküllerin difüzyonu kontrol edilebilmektedir. Hidrojellerin önemli uygulamalarından biri olan farmasötik kullanımında, biyoaktif moleküllerin salımı kontrollüdür. Hidrojeller sahip olduğu birçok benzersiz özellikleri nedeniyle biyomoleküllerin salımında kullanışlı hale getirilmiştir. Örneğin, hazırlanmaları sırasında uyarıcının duyarlılığı, hidrojel ağına kolayca adapte edilebilir [5]. Böylece, sıcaklık ve pH gibi uyarıcıların etkisiyle hidrojelden devamlı bir şekilde salım yapılabilir. Örneğin, pH'a duyarlı hidrojeller protein yapısındaki ilaçları sindirim sisteminde koruyabildiğinden dolayı oral ilaç salımı için kullanışlıdır [58].

Hidrojeller, özgün şişme özellikleri ve yapısı nedeniyle biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda son derece yararlı olmaktadır. Fonksiyonlarına göre, bu biyomalzemeler kontrollü ilaç salım sistemleri, biyoadhezif veya hedeflenebilir cihazlar ve kendiliğinden düzenlenmiş salım formülasyonları için çok uygun olabilir. Salım yönetimine göre, hidrojel tabanlı cihazlar, oral, nazal, oküler, rektal, vajinal, epidermal ve hipodermal uygulamalar için kullanılabilir [26,56].

İlaç salımı çalışmalarında, hidrojellere ilaç yüklemesi genel olarak iki yöntemle yapılabilir. Birincisi; hidrojinin polimerizasyonunda, monomeri, çapraz bağlayıcı, başlatıcı ve ilaç ile karıştırmaktır. Böylece, ilaç hidrojel matrisine iyice yerleşmiş olur [59]. İkinci yöntemde, oluşturulmuş hidrojel uygun bir ilaç çözeltisinde dengeye gelinceye kadar şişmeye bırakılmakta sonrasında ise ilaç yüklenmiş hidrojel kurutulmaktadır. İkinci yöntemin birincisine göre bazı avantajları vardır, birinci yöntemde polimerizasyon koşulları ilacın özelliklerini etkileyebilir. Ayrıca yüklenme ve polimerizasyon sonrasında cihazın saflaştırılması zordur [60].

Kontrollü salım veya kontrollü dağıtım sistemleri belirlenmiş bir zamansal ve/veya uzaysal yol ile vücutta spesifik tedavi ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla ilaç sağlamak için kullanılmaktadır. Yararlanılan çeşitli kontrollü salım sistemleri arasında, hidrojeller, sahip olduğu özel niteliklerden dolayı, geleceğin ideal kontrollü salım sistemlerinden kabul edilmektedir. İki ana hidrojel tabanlı salım sistem kategorisi vardır: 1) Zaman kontrollü sistemler ve 2) Uyarıcı indüklenmiş salım sistemleri [42,61].

Kontrollü ilaç salımı, aşağıdaki amaçlara ulaşmak için kullanılabilir:

- Kanda, minimum dalgalanmalarla terapötiklikli aktif bileşiklerin sürekli sabit konsantrasyonu;
- Uzun süre boyunca öngörülebilir ve tekrarlanabilir salım oranları;
- Çok kısa yarılanma süresine sahip biyoaktif bileşiklerin korunması;
- Yan etkiler, ilacın atığı ve sık dozlamamanın ortadan kaldırılması;
- Optimize tedavi ve daha iyi hasta uyumu;
- İlaç stabilite problemleri için çözüm.

2.3.3. Hidrojel sistemlerinde ilaç salım mekanizmaları

Hidrojeller sahip oldukları benzersiz özellik kombinasyonlarından dolayı ilaç salım uygulamaları için oldukça kullanışlıdır. Hidrofilik özelliklerinden dolayı,

hidrojeller büyük miktarlarda içine su çekebilir ($w/v > \%90$). Bu nedenle, hidrojellerin moleküler salım mekanizmaları hidrofobik polimerlerden çok farklıdır. Zamanın bir fonksiyonu olarak hidrojel malzemelerden ilacın salınmasını tahmin etmek için hem basit ve hem de karmaşık modeller geliştirilmiştir. Bu modeller, kontrollü salım için hız sınırlayıcı basamağa dayanmaktadır. Hidrojellerden ilaç salım mekanizmaları 3 kısma ayrılabilir [43].

1. Difüzyon kontrollü sistemler

- Membran sistemler
- Matris sistemler

2. Kimyasal kontrollü sistemler

- Biyoparçalanabilir sistemler
- Zincire takılı sistemler

3. Şişme kontrollü sistemler

Difüzyon kontrollü sistemler

Yüksek konsantrasyonlu ya da yüksek kimyasal potansiyelli bölgeden, düşük konsantrasyonlu ya da düşük kimyasal potansiyelli bölgeye atom veya partikül taşınımına difüzyon denir. Difüzyon kontrollü sistemler hidrojellerden ilaç salımını açıklamada en yaygın kullanılan mekanizmadır. İlaç, önce hidrojelin içinden yüzeye taşınıp, sonra çevredeki sıvıya geçer. Genelde difüzyon kontrollü salım modellemesinde, Fick'in difüzyon yasası sabit veya değişken difüzyon katsayıları ile kullanılmaktadır. İlaç difüzyonları çoğunlukla deneysel olarak, serbest hacim kullanılmasıyla, hidrodinamik olarak, veya obstrüksiyon tabanlı teorilerle belirlenebilir [62]. Difüzyon kontrollü sistemler, rezervuar ya da matris sisteminden ilacın difüzyonuna dayanmaktadır. Difüzyon kontrollü membran sistemlerin mekanizması Şekil 2.16'da gösterilmiştir.

Rezervuar sistemler

Bu sistemlerde, ilaç bir polimer membran içerisinde çözünmüş ya da dağılmış şekilde bulunmaktadır. Öncelikle, ilaç rezervuardan membrana, sonrasında

membranın diğer tarafına difüze olup ve son olarak alıcı ortam içine girmektedir. Membranın kalınlığı ve geçirgenliği kısmen ilacın difüzyon hızını kontrol eder [63]. Bu sistem için, Fick'in birinci kanunu tek boyutta membran içinden ilaç salımını açıklamak için kullanılabilir (Eşitlik 2.8):

$$J_A = -D \frac{dC_A}{dx} \quad (2.8)$$

Burada,

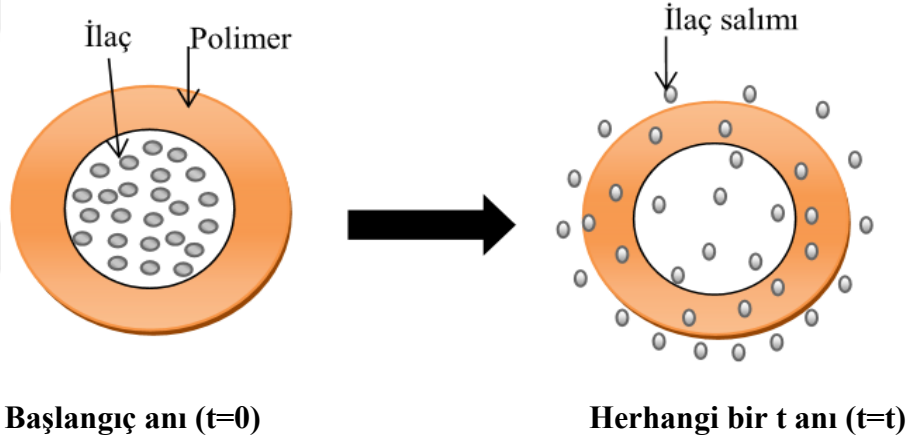
J_A : ilacın akısını,

D : ilaç difüzyon katsayısını,

C_A : ilacın konsantrasyonu,

x : Difüzyonun etkili olduğu alana olan uzaklık.

İlaç difüzyon hızı, konsantrasyon gradyanı ve temas yüzeyi ile doğru orantılı olup, iki bölge arasındaki mesafe ile ters orantılı olarak değişmektedir.



Şekil 2.16. Difüzyon kontrollü membran sistemlerin ilaç salım mekanizması

Matris Sistemleri

Matris sistemlerde, ilaç polimer içinde homojen olarak çözünmüş ya da dağılmıştır. İlk önce yüzeye yakın mesafedeki ilaç salınmaktadır. Sonrasında, derinlikteki ilaç, matris boyunca daha uzun ve dolambaçlı bir yoldan geçmek zorunda olduğundan salım daha çok zaman alabilir. Bu sebepten, bazen bu sistemlerde devamlı azalan salım oranıyla birinci dereceden salım davranışı görülmektedir. Şekil (2.17)'de difüzyon kontrollü matris sistemlerin ilaç salım mekanizması görülmektedir.

Kararsız halde bir boyutlu matris içinde ilaç difüzyonu, Fick'in ikinci difüzyon kanunu kullanılarak ifade edilebilir. Bu yasaya göre ilacın konsantrasyon değişikliği yerel akı değişimine eşittir [22, 62]:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = -\frac{\partial J_A}{\partial x}, \quad \frac{dC_A}{dt} = D \frac{d^2 C_A}{dx^2} \quad (2.9)$$

Burada t, salım zamanıdır.

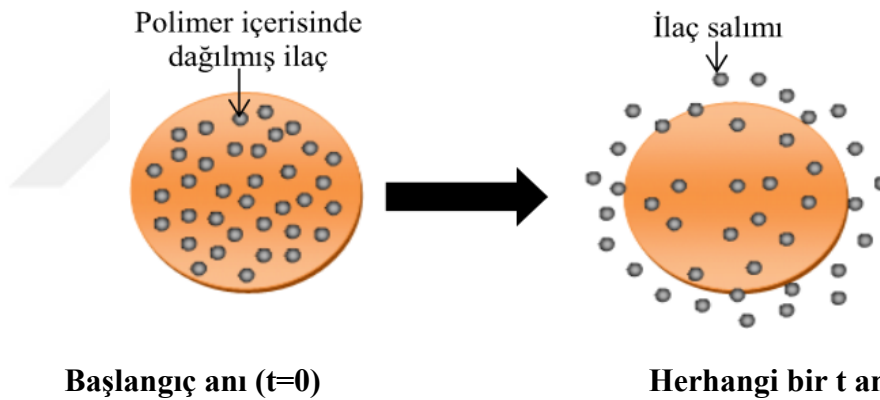
Eşitlik (2.9)'de yer alan denklemler sadece ince ve düzlemsel geometriye sahip olan sistemler ve konsantrasyondan bağımsız olan difüzyon katsayıları için doğrudur [22].

Difüzyon, konsantrasyona bağlı olduğu zaman aşağıdaki Eşitlik (2.10) kullanılmaktadır:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D(C_A) \frac{\partial C_A}{\partial x} \right) \quad (2.10)$$

$D(C_A)$: Konsantrasyona bağlı difüzyon katsayısı.

Difüzyon katsayısının konsantrasyona bağlılığı hidrojelin yapısal özellikleri tarafından etkilenir ve literatürde yayınlanmış çeşitli yöntemlerle tahmin edilebilir [22].

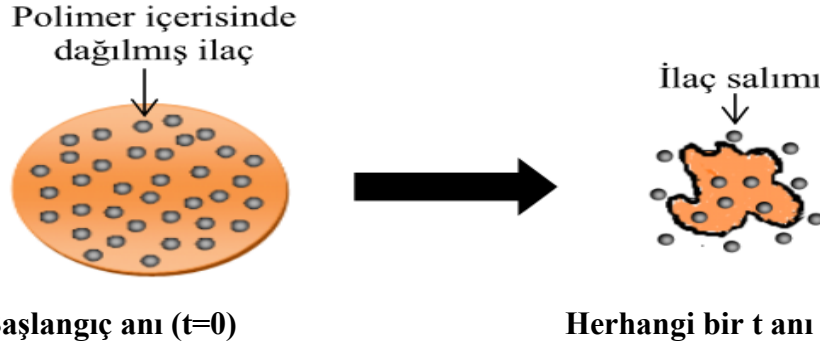


Şekil 2.17. Difüzyon kontrollü matris sistemlerin ilaç salım mekanizması

Kimyasal kontrollü sistemler

i) Biyoparçalanabilir polimerden ilaç difüzyonu

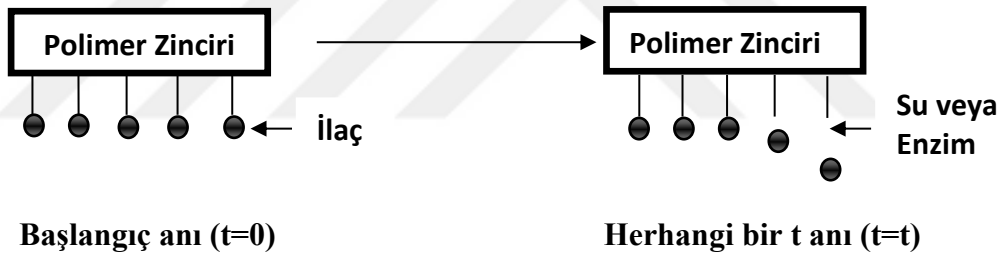
Aynı zamanda parçalanabilen veya emilebilir bir salım sistemi olarak bilinmektedir. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler genellikle hidrofilliktir. Matris ya da rezervuar şeklinde olabilir. Kütle ve yüzey bozulması olaylarıyla zamanla meydana gelir (Şekil 2.18), böylece ilaç difüzyonla dış çevreye salınır. Bu sisteminin büyük bir avantajı, salımından sonra hidrojelin kaldırılması için ikinci işlem gerekli değildir [63].



Şekil 2.18. Kimyasal kontrollü biyoparçalanabilir sistemlerin mekanizması

ii) Zincire takılı sistemden ilaç salımı

Bu sistemlerde, ilaç polimerin zincirine hidrolytik ya da enzimatik bağla bağlanmıştır ve ilacın salımı bağın bozulma oranı ile kontrol edilir. Aktif madde, kimyasal bağlanma ile polimer zincirine aşılınmakta, hidroliz ve enzimatik yarıma ile salınmaktadır (Şekil 2.19). Zincire takılı sistemlerin avantajı, aktif maddenin yüksek yük alma yeteneğine sahip olmasıdır [64].



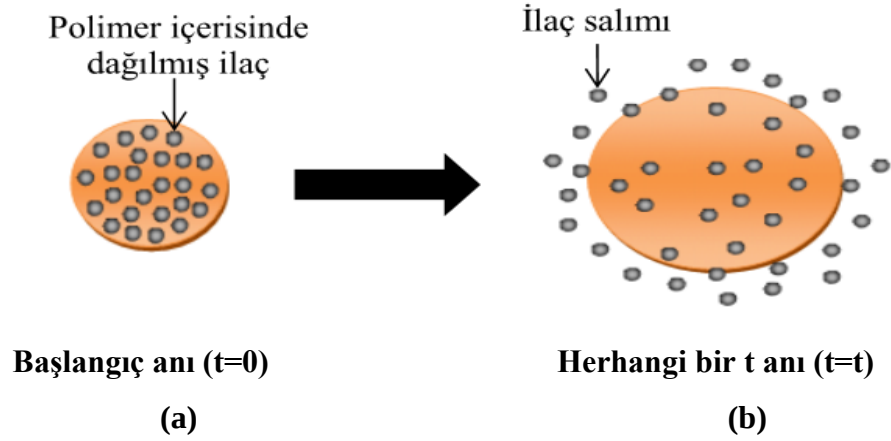
Şekil 2.19. Zincire takılı sistemle kontrollü ilaç salımı mekanizması

iii) Çözücünün harekete geçirdiği kontrollü sistemler

Bu tür sistemler bir çözücünde bırakıldığında ilaç salımı başlamaktadır.

iv) Şişme kontrollü sistemler

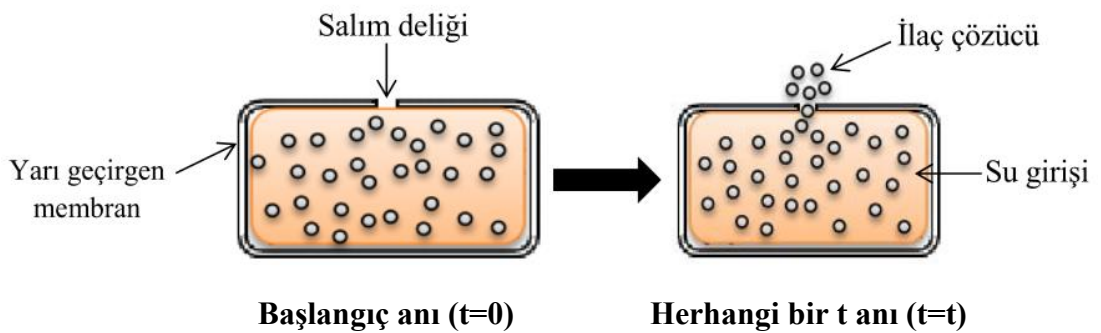
Şişme kontrollü salım, ilacın difüzyonu hidrojelın şişmesinden daha hızlıyken oluşmaktadır [65]. Polimer; camsı haldeyken ilaç, matris boyunca hareketsiz çözülmüş veya dağılmış şekildedir (Şekil 2.20.a). Matrise çözücü girişiyle camsı haldeki katı polimer şişer, geçiş sıcaklığı azalır ve polimer jele benzeyen kauçuğumsu hale geçer. Sistemin merkezine doğru gelişen bir katı jel sınır tabakası oluşur kauçuğumsu hale geçiş ile birlikte ortaya çıkan makromoleküler gevşeme sonucu ilaç dışarıya doğru difüze olur (Şekil 2.20.b) [64, 66].



Şekil 2.20. Şişme kontrollü ilaç salım mekanizması

v) Osmotik kontrollü sistemler

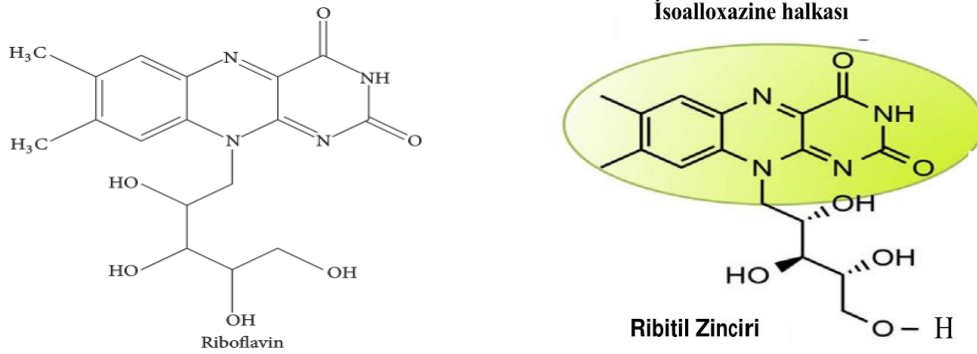
İlaç salımı için mekanik kuvvet olarak osmotik basınç kullanıldığından bu sisteme aynı zamanda osmotik pompa da denir. Osmotik kontrollü sistem, yarı geçirgen membran ve mikro deliğe sahip olan bir rezervuar sistemidir. Yarı geçirgen membranın gözeneklerinden çözücü girmesiyle içerideki etken madde çözünür, aynı zamanda rezervuar şişer ve içerisindeki bir pistonun baskısıyla mikro delikten ilaç çıkar (Şekil 2.21). Bu sistemde ilaç salım hızı, etken madde çözünürlüğü, rezervuarın osmotik basıncı, çıkış deliği ve yarı geçirgen membranın özellikleri gibi faktörler tarafından belirlenmektedir.



Şekil 2.21. Osmotik kontrollü sistemler ile ilaç salımı

2.3.4. Çalışmada kullanılan Riboflavin ilacı hakkında genel bilgiler

Riboflavinin kimyasal yapısı Şekil 2.22’de gösterilmiştir. Molekül ağırlığı 376.3639 g/mol’dür ve kaba formülü $C_{17}H_{20}N_4O_6$ şeklindedir.



7,8-Dimethyl-10-(2,3,4,5-tetrahydroxypentyl)benzo[g] pteridine-2,4(3H,10H)-dione

Molar volume= 227.5 ± 7.0 cm Formula weight = $376.3639 - 24$ 3

Şekil 2.22. Riboflavinin kimyasal yapısı

Riboflavin (veya vitamin B₂), yaygın olarak hayvan ve bitkilerden elde edilen gıdalarda mevcut olan suda çözülebilir önemli bir B vitaminidir [67]. Kimyasal ve biyolojik özelliklerinden dolayı, riboflavin kullanılması, hedefli ilaç salımı, nanoteknoloji, doku mühendisliği, optoelektronik ve biyosensörler gibi çeşitli araştırma alanlarında önem kazanmıştır. Şekil 2.22’de görüldüğü gibi, riboflavin beş karbonlu bir karbonhidrat olan ribitol ve N10 pozisyonunda bulunan bir izoalloksazin (flavin) halkadan oluşmaktadır. İzalloksazin bileşeninden dolayı rengi sarımsıdır [67].

Klinik uygulamalarda, anemi, katarakt, migren ve bebek nörolojik anomali tedavileri için kullanılabilmektedir [68, 69].

2.4. Modelleme ve Optimizasyon

2.4.1. Deney tasarımı ve Yanıt Yüzey Yöntemi (RSM)

Deney tasarımı, kalitenin geliştirilmesi ve proses ve parametrelerin optimizasyonu için kullanılabilmektedir. Bu tür tasarımlar, ürün kalitesini veya prosese etkiyen bağımsız değişkenlerin yanıt değişkenleri üzerine etkilerinin belirlenerek çıktıların üretilmesi ve analiz edilmesinde önemli araçlardır [70]. Deney tasarımı, bir prosesin belirli yanıtlar doğrultusunda, bağımsız değişkenlerin birbirleri ile aralarında olan etkileşimleri ve bu değişkenlerin yanıt ile olan etkileşimleri de göz önünde bulundurularak uygulanması gerçekleştirilir. Optimizasyon işleminde, tanımlanmış bir amaç fonksiyonu maksimum veya minimum yapılmak için bağımsız (karar) değişkenlerin şartlarının değiştirilmesi

sağlanır [71]. Proses tasarımlarını daha verimli ve etkin duruma getirmek amacıyla optimizasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Mühendislik araştırmalarında, optimizasyon tekniklerinin uygulanması konusu oldukça önem arz etmektedir. Amprik modellerin yer aldığı Yanıt Yüzey Yöntemi (Response Surface Methodology), kimya mühendisliği alanında da geniş kullanımı olan bir optimizasyon tekniğidir.

Box and Wilson tarafından 1951 yılında geliştirilmiş olan yanıt yüzey yöntemi, “Denemelerin Optimum Koşullara Ulaşması” adıyla tanımlanmıştır. İlk uygulaması kimya endüstrisi üzerine olmuştur. Yanıt yüzey yöntemi, proses geliştirilmesi ve optimizasyonu amacıyla istatistiksel ve matematiksel yöntemlerin birarada kullanıldığı bir teknik olarak ifade edilmiştir [72].

Yanıt Yüzey Yöntemi, proses değişkenlerinin deneysel uzayını araştırmak için, prosesin yanıtı üzerine etkiyen bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanılan modelleme yöntemlerini ve proses değişkenlerinin sistemin yanıtında istenen etkiyi gösterdiği seviyelerinin belirlenmesi amacıyla kullanılan optimizasyon yöntemlerini kapsamaktadır [73].

Yöntem genel olarak üç kademedен oluşmaktadır. Bunlar;

- Eleme denemeleri,
- Bölge araştırması,
- Prosesin optimizasyonu olarak sıralanabilir.

Birinci kademede, daha az sayıda ve daha etkin deneme yapılmasına imkan sağlayan eleme denemeleri yapılır. İkinci kademede bölge araştırması yapılır ki buradaki amaç, bir önceki kademede gerçekleştirilen eleme denemeleri ile belirlenen bağımsız değişkenlerin proses yanıtında oluşturdukları değerlerin, optimuma yakın sonuçlar üretilip üretilmediğini tayin etmektir. Yöntemin son aşamasında öncelikle prosesi tanımlayan modeller ortaya çıkarılır ve sonrasında optimizasyonla en uygun deney şartları belirlenmiş olur. Gerçek yanıt fonksiyonunun tahmin edilmesinde genellikle doğrusal olmayan modeller, çoğunlukla ikinci dereceden polinom içeren modeller, üstel modeller veya eksponensiyel modeller kullanılır. İstatistikî veriler de incelenerek en uygun model seçildikten sonra, seçilen model yardımıyla optimum noktanın belirlenmesi gerçekleştirilir.

Yanıt Yüzey Modelinin Oluşturulması

Bağımsız değişkenler ve yanıt arasındaki ilişkiyi gösteren fonksiyonun matematiksel ifadesini geliştirmek için; prosesin yanıtı, bağımsız değişkenlerin doğrusal bir fonksiyonu olarak yeterli ölçüde uyum sağlıyorsa, birinci dereceden polinom eşitlik model olarak kullanılabilir. Prosesin yanıt yüzeyinde eğrilik söz konusu ise, ikinci dereceden (kuadratik) veya üçüncü dereceden (kübik) polinom eşitliklerin kullanımı tercih edilmelidir. Birçok fonksiyon içerebildiğinden kuadratik modeller, gerçek yanıt fonksiyonun tahmin edilmesinde tercih edilmektedir. Polinomun katsayıları en küçük kareler yöntemi yardımıyla hesaplanabilmekte ve optimum noktanın belirlenmesi matematiksel olarak basitçe yapılabilir. Kübik veya daha yüksek dereceli polinom modeller, daha az sıklıkta da olsa kullanılabilir. Ancak, bu modeller karmaşık yapısı nedeniyle, terimlerin birbiriyle olan ilişkilerini ortaya koymada zorluklar oluşturduğundan daha az tercih edilmektedir [74].

İkinci dereceden polinom içeren bir model, bir tane bölgesel minimum veya maksimum nokta içerdiğinden optimizasyon aşamasında bu tür bir modelin tercih edilmesi daha benimsenmiş bir yaklaşımdır.

Daha önce de belirtildiği gibi yanıt yüzey yönteminde, kompleks sistemlerin modellenmesinde genellikle ikinci dereceden polinom eşitlikleri kullanılsa da daha yüksek dereceli polinom eşitlikleri de kullanılabilir. Model eşitlikleri (Eşitlik 2.11) verilmiştir. Modelin oluşturulması, elde edilmiş veriler ile Eşitlik 2.11’de verilen katsayıların (β) tahmin edilmesiyle sağlanır. Bu katsayıların tahmin edilmesinde en küçük kareler regresyonu kullanılabilir.

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{12} X_1 X_2 + \beta_{11} X_1^2 + \beta_{22} X_2^2 + \dots$$

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i < j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} X_i^2 + \dots \quad (2.11)$$

Burada X ’ler tasarım değişkenlerini, β ’lar ise model katsayılarını göstermektedir.

Model Uygunluğunun Test Edilmesi

Regresyon modeli belirlendikten sonra bu eşitliğin bağımsız ve bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiyi hangi ölçüde açıkladığı ve bu modelin kullanılmasıyla elde edilecek sonuçların tahmin derecelerinin araştırılması gereklidir [75].

Tercih edilen modelin ne kadar uygun olduğunun test edilmesi için;

- Varyasyon katsayısının (C.V) hesaplanması,
- Hipotez testlerinin uygulanması,
- Hipotez testlerinin regresyon katsayılarına ayrı ayrı uygulanması,
- Regresyon katsayısının (R^2) ve düzeltilmiş regresyon katsayısının (R^2_{adj}) hesaplanması,
- Tahminlenmiş artık hata kareler toplamının (PRESS) hesaplanması,
- Yeterli kesinlik (adequite precision) değerinin hesaplanması,
- Model uyumsuzluğunun (lack of fit) test edilmesi,
- Artık analizinin yapılması gibi farklı analiz yöntemleri uygulanmaktadır.

Model Uyumsuzluğu (Lack of Fit) Testi

Yanıt yüzey yöntemine göre tasarlanmış deneyler yapıldıktan sonra elde edilen veriler, regresyon modelinin oluşturulmasında kullanılmaktadır. Geliştirilen bu model gerçek yanıt fonksiyonu için bir yaklaşımdır ve model yardımıyla öngörülen değerler ile deneysel veriler arasındaki fark (artık), deneysel hatalar yanında modelin matematiksel ifadesinin uyumsuzluğundan oluşan hataları da ihtiva etmektedir. Modelin matematiksel ifadesinin uyumsuzluğundan oluşan hata, model uyumsuzluğu (Lack of fit) olarak adlandırılmaktadır. İstatistiksel olarak model uyumsuzluğunun önemsiz olması gerekmektedir [72, 76, 77].

Optimizasyon

Deney tasarımı sonucunda uygun model belirlendikten sonra, prosesin optimizasyonu gerekir. Optimizasyon aşamasında proses performansını veya ürün kalitesini belirleyen yanıt/yanıtların maksimize veya minimize edilmesi sağlanır. Tek yanıtlı optimizasyon problemlerinin çözümü için model içerisinde bulunan bağımsız değişkenlerin her birinin kısmi türevleri alınarak sıfıra eşitlenir ve elde edilen denklem sistemi çözülerek sonuca ulaşılır. Birden fazla yanıtlı optimizasyon problemlerinin çözümünde ise doğrusal olmayan programlama yaklaşımı kullanılabilir.

2.4.2. Yapay Sinir Ağları

Yapay sinir ağları, öğrenme yolu ile yeni bilgiler üretebilme, türetebilme, oluşturma ve keşfetme gibi kabiliyetleri ile insan beyninin çalışma yöntemini baz alarak geliştirilen bilgisayar sistemleri olarak tanımlanabilir. Belirtilen bu kabiliyetleri bilinen geleneksel metodlar ile gerçekleştirmek çok zordur. Dolayısıyla, geleneksel metodlarla çözümü çok zor ya da imkansız olan problemlerde, yapay sinir ağları ve benzeri yöntemler kullanılabilir.

Yapay sinir ağları, mevcut örnekleri kullanarak dışarıdan gelen uyarılara nasıl tepkiler vereceğini belirleyebilir. Bu örneklerden elde ettikleri bilgiler yardımıyla sistemlerini oluşturabilir ve devamında benzer olaylar için kararlar üretebilirler. YSA'lar; sınıflandırma, öğrenme, genelleme, ilişkilendirme, özellik belirleme ve optimizasyon gibi konularda kullanılabilirler [78]. Yapay sinir ağları, bir ağ yapısı oluşturacak şekilde proses elemanlarının birbirlerine bağlanmaları ile insan beyni hücrelerinin yapısını taklit edilerek geliştirilmiştir. Kendisine örnekler aracılığı ile öğretilen girdi setine karşılık çıktı seti üreten YSA'lar, tek veya çoklu parametrelere bağlı giriş-çıkış verileri arasında bağlantı kurabilirler. Yapay sinir ağları, örnekler yardımıyla eğitilir, deneyim kazanır ve sonrasında genelleme yapabilir [78,79].

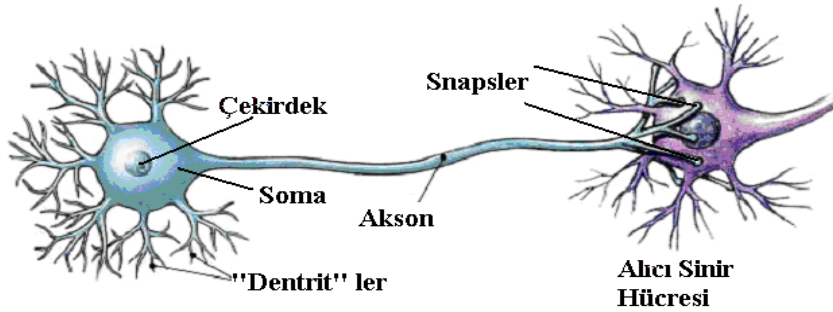
Bu yapılar, klasik sistemlere göre doğrusal olmamaları, öğrenebilmeleri, genelleme yapabilmeleri, hata ve gürültüye karşı duyarlı olmaları gibi avantajlara sahiptir [79]. Bunun yanında YSA'lar, uygun ağ yapısının belirlenmesinde deneme-yanılma yönteminin kullanılması, çalışmaların donanıma bağlı olması, ağ parametre değerlerinin (öğrenme katsayısı, nöron sayıları, katman sayısı gibi) belirlenmesinde kesin bir kuralın bulunmaması, problemin ağa tanıtılması, eğitimin biteceği zamanın çoğunlukla kullanıcıya bağlı olması ve ağın davranışının tam olarak açıklanamaması gibi dezavantajlara da barındırır. Bu dezavantajlara rağmen YSA'lar birçok zor probleme çözümler getirmektedir [78].

Yapay sinir ağları; öngörü, veri ilişkilendirme, sınıflandırma, sinyal filtreleme ve işleme, zaman serilerinin analizleri, görüntü tanıma, doğrusal olmayan sistem ve proseslerin modellenmesi, optimizasyon ve kontrol gibi birçok kullanım alanına sahiptir. Yapay sinir ağları, her türlü mühendislikten sosyal bölümlere kadar çok geniş bir kullanım alanına sahiptir. Kimya mühendisliği alanında, modelleme, proses kontrol ve optimizasyon çalışmalarında kullanılmaktadır.

Biyolojik sinir hücresi yapısı

İnsan beyninin işlevlerini sağlayan biyolojik sinir ağları, insanın bütün davranışları ve çevreyi algılamasını sağlamaktadır. Duyusal organlar yardımıyla elde edilen bilgileri algılayarak öğrenen bu ağlar, sinyaller ile sinir sistemi aracılığı ile merkezi sinir sistemine (beyine) aktarır. Merkezi sinir sistemi, bu bilgileri alıp yorumlayarak ürettiği sinyaller yardımıyla yine sinir sistemine tepki sinyalleri ile organlara aktarır. Biyolojik bir sinir hücresi Şekil 2.23'te verilmiştir [78].

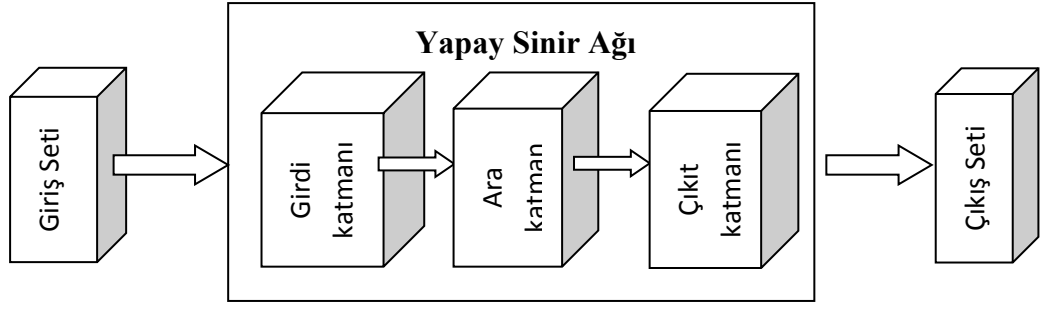
Nöron olarak bilinen biyolojik sinir hücreleri sinir sisteminin ana birimidirler. Şekil 2.23'ten de görüleceği gibi bir sinir hücresi, dentrit, akson, soma ve snapslerden oluşan 4 temel kısımdan meydana gelmektedir. Sinir hücresinin uç bölümünde yer alan dentritler, ağaç köküne benzeyen bir yapıda olup, bağlı bulundukları diğer sinir hücrelerinden aldığı sinyalleri çekirdeğe aktarır. Diğer hücrelerin snapslerinden gelen sinyaller dentritler aracılığı ile soma'ya iletilir ve burada bu sinyaller işlenerek elektriksel sinyaller oluşturulur. Biyolojik olarak çekirdek olarak da bilinen soma, bu sinyalleri akson aracılığı ile snapslere bildirerek diğer nöronlara iletilir. Snapsler, nöronlar arasındaki fiziksel olmayan bağlantılar olup, hücreler arası elektrik sinyalleri taşır.



Şekil 2.23. Biyolojik sinir hücresi

Yapay sinir ağlarının yapısı

Yapay sinir hücrelerinin bir araya gelerek yapay sinir ağlarını oluştururlar. Yapay sinir Ağları girdi-gizli (ara)-çıktı olmak üzere üç katmandan oluşur. Bu yapı, şematik olarak Şekil 2.24'de gösterilmiştir.



Şekil 2.24. Yapay sinir ağı katmanlarının birbirleri ile etkileşimi

Girdi katmanı, ağa dışarıdan verilerin geldiği katman olup, burada bulunan proses elemanları dışarıdan gelen bilgileri ara katmanlara aktarır. Ara ya da gizli katman olarak adlandırılan bölümde, girdi katmanından gelen bilgiler işlenir ve çıktı katmanına iletilir. Bir ağ için birden fazla katman olabileceği gibi bazı ağlarda birden fazla gizli katman da yer alabilir. Gizli katmanda yer alan nöronların sayısı girdi ve çıktı değişkenlerinin sayısından bağımsızdır. Son katman olan çıktı katmanında bulunan proses elemanları gizli katmanlardan gelen bilgileri işler ve beklenen çıktı verisini üretir [78].

Yapay sinir ağlarında öğrenme, adaptif öğrenme ve test etme

Yapay sinir ağlarının öğrenmesi, dışarıdan alınan verilerin, aktivasyon fonksiyonu yardımıyla çıktı üretmesiyle gerçekleşmektedir. Proses elemanlarının bağlantılarının ağırlık değerleri “ağın eğitilmesi” basamağını oluşturur. İlk ağırlık değerleri gelişigüzel atanır ve ağ, üretmesi gereken çıktıya göre bu ağırlık değerlerini sürekli değiştirerek çıktının gerçek değerleri ile ağın ürettiği çıktı değerleri arasındaki fark en aza ininceye kadar ağırlık değerlerini değiştirir. Böylelikle ağ, genelleme yeteneğine sahip olur ve bu işlem “ağın öğrenmesi” olarak adlandırılır. Ağırlık değerlerinin değiştirilme işlemi belirli kurallara göre gerçekleştirilir ve bu kurallara “öğrenme kuralları” denir. Kullanılan öğrenme yöntemine göre farklı öğrenme teknikleri geliştirilmiştir.

Yapay sinir ağlarının sınıflandırılması

Yapay sinir ağları, yapısına göre, ihtiva ettiği nöronların bağlanma şekillerine göre ileri ve geri beslemeli ağlar olarak ikiye ayrılır.

İleri beslemeli ağlarda nöronlar girişten çıkışa doğru düzenli katmanlar şeklinde

yer alır. Çok katmanlı perseptronlar (*'multilayered perceptrons-MLP'*) bu tür ağlara örnek olarak verilebilir [79].

Bu tür ağdaki bilgi iletimi ileri yöne doğrudur ve herhangi bir geri besleme yoktur. Girdi katmanında bilgi işlenmez ve burada yer alan proses elemanı sayısı genellikle problemin değişken sayısına bağlı olarak belirlenir. Gizli katmanlardaki katman sayısı ve proses elemanı sayısının belirlenmesinde deneme-yanılma yöntemi kullanılır. Çıktı katmanında yer alan proses elemanı sayısı ise yine probleme bağlı olarak belirlenir.

Bu tip ağ modeli özellikle mühendislik problemlerinin çözümünde sıkça kullanılan bir sinir ağı modelidir. Çünkü, birçok öğrenme algoritması bu tarz ağıın eğitiminde rahatlıkla kullanılabilir. Literatürde en çok tercih edilen yapay sinir ağı modellerinden biri, çok katmanlı perseptron sinir ağıdır [78].

Geri beslemeli sinir ağlarında, çıktı ve ara katman çıkışlarının, girdi katmanına veya önceki ara katmanlara geri beslemesi yapılır. Bu şekilde, giriş verileri, ileriye doğru ve aynı zamanda geriye doğru aktarılabilir. Bundan dolayı, bu ağlar doğrusal olmayan dinamik davranış sergilerler ve özellikle önceden tahmin yapılacak uygulamalarda kullanılmasının uygun olduğu belirtilmiştir. Bu ağ yapısı yardımıyla farklı türdeki zaman serilerinin tahmini başarılı bir şekilde yapılabilmektedir. Bu ağlara örnek olarak; Jordan ağları, Elman ağları ve Hopfield kuralı verilebilir [79].

Yapay sinir hücresinin (proses elemanı, yapay nöron) yapısı

Biyolojik sinir ağlarının sinir hücrelerine benzer olarak yapay sinir ağlarında da yapay sinir hücreleri (nöronlar) yer almaktadır. Yapay nöronlar mühendislikte proses elemanı olarak da adlandırılmaktadır. Bir nöronun girdi değerleri, ağırlıklar, toplama fonksiyonu, aktivasyon fonksiyonu ve çıktı değerleri olmak üzere beş temel elemanı mevcuttur. Şekil 2.25'te yapay bir sinir hücresinin şekli verilmiştir.

Girdi Değerleri, yapay bir nörona dışarıdan gelen veriler olup, ağıın öğrenmesi beklenen örnekler tarafından belirlenir.

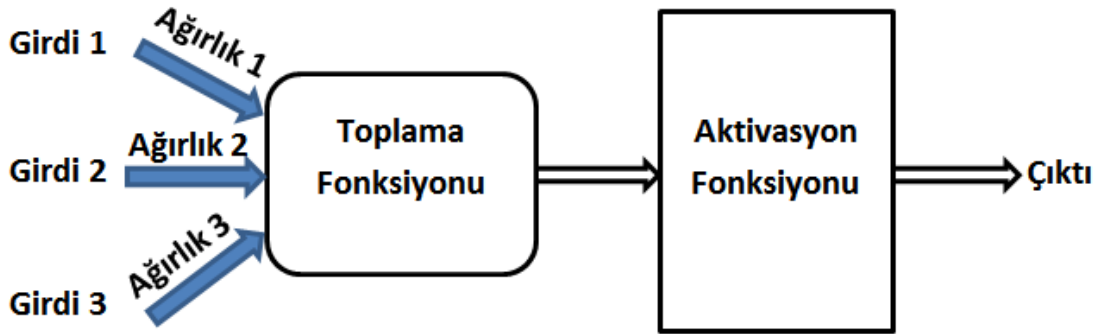
Ağırlıklar, bir nörona etkiyen girdilerin önemini gösterir ve girdilerin matematiksel katsayılarıdır. Şekil 2.25'te Ağırlık 1, Girdi 1'in nöron üzerindeki etkisini belirtmektedir. Ağırlıkların sayısal olarak küçük veya büyük olması o ağırlığın önemini göstermez. Benzer şekilde negatif ağırlık değerleri önemsiz anlamına gelmez. Ağırlık değerlerinin pozitif ya da negatif olması ağ üzerindeki

etkisinin pozitif veya negatif olduğunu belirtir. Sıfır değerine sahip olan bir ağırlık, herhangi bir etkinin olmadığı anlamını taşır.

Toplama Fonksiyonunun görevi, bir nörona iletilen girdileri toplayarak nöronun net girdisini hesaplamaktır. Bu işlem için yaygın olarak kullanılan fonksiyon, nörona iletilen girdilerin ilgili bağlantıların ağırlıkları ile çarpılması ve toplanması ile elde edilen ve net girdiyi hesaplayan toplam fonksiyondur. Bu fonksiyon Eşitlik (2.12)'de yer almaktadır.

$$Net_j = \sum x_i w_{ij} \quad (2.12)$$

Eşitlikteki x_i girdileri, w_{ij} ağırlıkları ve n_1 bir nörona gelen girdilerin toplam sayısını belirtmektedir. Literatürde toplama fonksiyonu için farklı eşitliklerin de kullanıldığı belirtilmektedir. Bir problemin çözümü için en uygun toplama fonksiyonu, genellikle deneme-yanılma yöntemi ile belirlenmektedir. Ayrıca, her proses elemanı farklı ya da aynı toplama fonksiyonuna sahip olabilir.



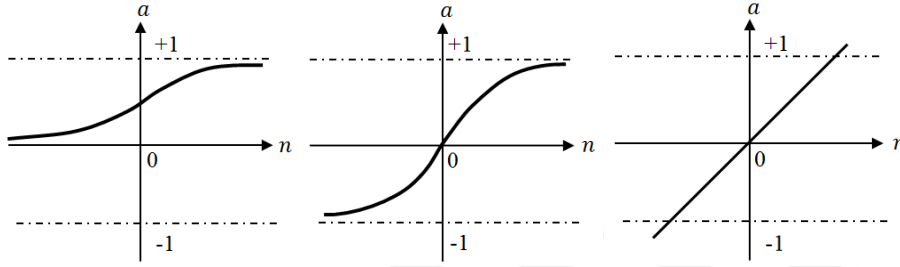
Şekil 2.25. Yapay sinir hücresinin yapısı

Aktivasyon Fonksiyonu, yapay sinir ağında yapay sinir hücresinin çıkış genliğini belirlenen değerler arasında tutar. Bu genlik değerleri genellikle (0,1) veya (-1,1) arasındadır. Nörona gelen net girdileri işleyen aktivasyon fonksiyonu, sinir hücresinin ilgili girdilere göre ürettiği çıktıları belirler. Yapay sinir ağında bulunan aktivasyon fonksiyonlarının doğrusal olmama özelliği, yapay sinir ağlarına “doğrusal olmama” özelliği kazandırmaktadır. Toplama fonksiyonunda olduğu gibi aktivasyon fonksiyonunda da ağdaki proses elemanlarının hepsinin aynı türde fonksiyon kullanması şart değildir. Bazı elemanlar aynı, bazıları da farklı fonksiyonları

kullanabilir. En uygun aktivasyon fonksiyonu, ilgili problem için en iyi sonucu üretecek şekilde deneme–yanılma metodu ile seçilir.

$$f(\text{Net}_j) = \frac{1}{1 + e^{-\text{Net}_j}} \quad (2.13)$$

En yaygın olarak kullanılan transfer fonksiyonları logaritmik sigmoid (logsig), tanjant sigmoid (tansig) ve lineer (purelin) transfer fonksiyonlarıdır ve sırasıyla Eşitlik (2.14, 2.15 & 2.16)’te gösterilmiştir (Şekil 2.26).



Şekil 2.26. (a) tansig fonksiyonu (b) logsig fonksiyonu (c) purelin fonksiyonu

$$y_i = \frac{2}{1 + e^{-z_i}} - 1 \quad (2.14)$$

$$y_i = \frac{1}{1 + e^{-z_i}} \quad (2.15)$$

$$y_i = z_i \quad (2.16)$$

Burada z_i , katmanlarda yer alan nöronların girdileridir. y_i , z_i 'den hesaplanan nöron çıktılarıdır. Transfer fonksiyonları bir katmanın girdilerinden çıktıları hesaplar.

Çıktı Değerleri, aktivasyon fonksiyonundan alınan değer nöronun çıktısı olup bu değer yapay sinir ağının çıktısı olarak dış dünyaya veya diğer bir hücreye gönderilerek kullanılabilir. Bu çıktı istenilen sayıda yapay sinir hücresine girdi olarak bağlanabilir [78].

Öğrenme algoritmaları

Aşağıda, yaygın olarak kullanılan öğrenme algoritmaları hakkında genel bilgiler verilmiştir.

a) Geri yayılım algoritması (BP)

Çok katmanlı yapay sinir ağları (MLP) için yaygın olarak kullanılan bir algoritmadır. Kolay anlaşılır olması ve güçlü bir matematiksel esasa dayanması

tercih sebebi olmuştur. Hatalar çıkıştan girişe doğru, azaltılmaya çalışıldığından geri yayılım algoritması adını almıştır. Çok sayıda başarılı uygulamanın üretilmesine olanak sağlamıştır [79].

b) Levenberg-Marquardt Metodu (LMM)

Levenberg-Marquardt algoritması, ileri beslemeli ağlar için çok hızlı bir öğrenme tekniği olup, yavaş yakınsayan problemlerden etkilenmez [79].

Mühendislik alanında literatürde birçok YSA modelleme çalışmaları mevcut olup, konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Zor ve kompleks problemlerin modellenmesinde başarılı sonuçlar alınabilmektedir [80-85]



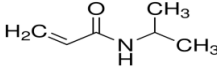
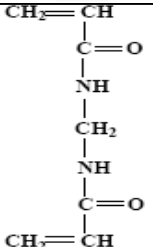
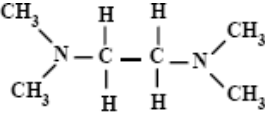
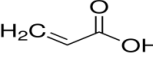
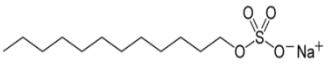
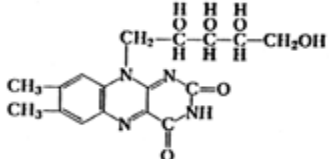
3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde, yapılan deneylerde kullanılan kimyasallar ve özellikleri sunulmaktadır. Aynı zamanda kullanılan cihaz ve aletler detaylı bir şekilde anlatılmaktadır. Poli(NIPA-ko-AAc) mikrojel sentezi için emülsiyon polimerizasyonu yöntemi verilmiştir. Çözelti polimerizasyon yöntemi kullanılarak daha önce sentezlenen poli (NIPA-ko-AAc) mikrojelden iç içe geçmiş ağ yapılı poli (NIPA-ko-AAc) eldesi anlatılmıştır. Son olarak farklı pH ve sıcaklık değerlerinde iç içe geçmiş poli (NIPA-ko-AAc) ile riboflavin salınımı deneylerinin yapıışı açıklanmıştır.

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Özellikleri

Kullanılan kimyasalların yapı ve kimyasal formülleri Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Hidrojel sentezinde kullanılan kimyasal malzemeler

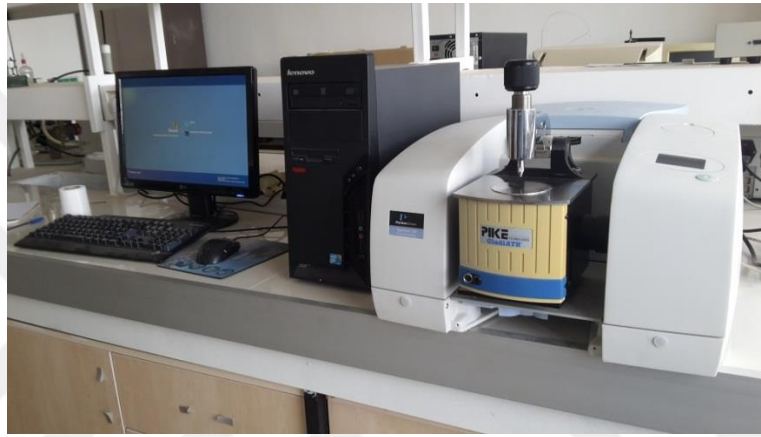
Bileşen	Yapısal Formül	Kimyasal Formül	Molekül Ağırlığı g/mol
N- isopropilakrilamid (NIPA)		$H_2C=CHCONHCH(CH_3)_2$	113.16
N,N’- metilenbisakrilamid (MBA)		$(H_2C=CHCONH)_2CH_2$	154.2
N,N,N’,N’- tetrametiletildiam in (TEMED)		$(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)_2$	116.2
Amonyum persülfat	APS	$(NH_4S_2O_8)$	228.20
Akrilik asit (AAc)		$CH_2=CHCOOH$	72.06
Sodium Dodecyl Sulfat (SDS)		$NaC_{12}H_{25}SO_4$	288.372
Riboflavin		$C_{17}H_{20}N_4O_6$	376.36

3.2. Deney ve Analizlerde Kullanılan Cihaz ve Aletler

Deney ve analizlerde kullanılan cihazlar ile ilgili bilgiler bu bölümde özetlenmiştir.

3.2.1. FTIR (*Fourier transform infrared spectroscopy*) Spektrofotometre

Hazırlanan hidrojellerin kimyasal yapı karakterizasyonlarını belirlemek için Perkin Elmer Spectrum 100 kullanılarak FTIR analizleri yapılmıştır. Analiz, etüvde kurutulmuş numunelerin üzerinde gerçekleştirilmiştir. FTIR analizleri, İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Cihaz, Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spektrofotometre cihazı

3.2.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM-*scanning electron microscope*)

Hazırlanan mikrojellerin morfoloji karakterizasyonu için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılmıştır. LEO Evo 40 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile mikro hidrojellerin farklı ölçekli görüntüleme tekniği ile analizi yapılmıştır (Şekil 3.2). Analizler, İnönü Üniversitesinin Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi’nde (İBTAM) SEM gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2. LEO Evo 40 SEM cihazı

3.2.3. Ultraviyole (UV) Spektrofotometre

Hidrojellerden riboflavin salımında spektrofotometrik analizler için Kimya Mühendisliği Bölümü Araştırma Laboratuvarında bulunana DR 3900 HACH marka UV-Vis spektrofotometre kullanılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. DR 3900 HACH marka UV-Vis spektrofotometre cihazı

Kullanılan diğer cihaz ve aletler

- Etüv FN 500
- Hassas Terazı CITIZEN SCALE CX 220
- Saf Su Cihazı
- Soğutmalı Banyosu BS 402 Nüve
- Ultrasonik BANDELIN SONOREX
- pH Metre HANNA instruments HI 2211
- Isıticılı Manyetik Karıştırıcı “DAIHAN-band” SMHS-3
- VORTEKS NM 110
- Otomatik Pipetler.

3.3. Deneysel Çalışmalar

Poli (NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojellerin hazırlanması için emülsiyon ve çözelti polimerizasyon yöntemleri kullanılmıştır.

3.3.1. Emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile mikro poli(NIPA-ko-AAc) üretimi

Sıcaklığa duyarlı partikül olan poli(NIPA-ko-AAc), mikroemülsiyon polimerizasyonu yöntemi ile 80°C sıcaklıkta sentezlenmiştir. Üç boyunlu balonda,

150 ml saf su içeren 5.20×10^{-4} mol SDS çözeltisine 2.8 gram N-izopropil akrilamid (NIPA) monomeri, NIPA' nın molce %10'u kadar akrilik asit (AAc) komonomeri eklenmiştir ve 750 rpm karıştırma hızında, inert azot ortamı şartlarında sentezlenmiştir. Çapraz bağlayıcı olarak metilen bisakrilamid (MBA, toplam monomerin molce %2'si kadar) ve başlatıcı olarak ta amonyum persülfat (APS, toplam monomerin molce %2'si kadar) kullanılmıştır. Homojen bir çözelti elde etmek için çözelti vorteks ile 1 dakika kadar karıştırılmıştır ve şeffaf homojen bir çözelti elde edilmiştir. Daha sonra sıcaklık kontrollü 750 rpm karıştırma hızındaki yağ banyosuna alınan çözelti, polimerizasyon sıcaklığı olan 80°C'ye gelmesi için 10 dakika boyunca ısıtılmıştır. Stabilizatör olarak az miktarda EDTA balona eklenmiştir. 80°C'deki monomer dispersiyonu üzerine polimerizasyonun başlaması için 1 ml (toplam monomer miktarının molce %1'i kadar) suda çözünmüş APS eklenmiştir. Üç saat sonra sıcaklık 50°C'ye ayarlanıp 750 rpm karıştırma hızında emülsiyon polimerizasyonu 24 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Oda sıcaklığında soğutulduktan sonra, elde edilen nanopartiküllerinden sürfaktan ve reaksiyona girmemiş molekülleri uzaklaştırmak için membran ile 1 hafta boyunca diyaliz edilmiştir. Diyaliz suyu günlük olarak değiştirilmiştir. Emülsiyon polimerizasyonunda kullanılan deney sistemi Şekil 3.4'te gösterilmiştir.



Şekil 3.4. Emülsiyon polimerizasyonunda kullanılan sistem

3.3.2. Çözelti polimerizasyonu ile iç içe geçmiş ağ yapılı poli (NIPA-ko-AAc) üretimi

İç içe geçmiş ağ yapılı hidrojeller sentezlemek amacıyla, emülsiyon polimerizasyonda oluşturulan mikrojeller, çözelti polimerizasyonunda kullanılmıştır. 0.1 g poli(NIPA-ko-AAc) mikrojelleri, 0.25g (2.209 mmol) NIPA, monomerin molce %0 (NA0); %2.5 (NA2.5); %5 (NA5) ve %10 (NA10)' u kadar akrilik asit (AAc) ve molce %2 çapraz bağlayıcı MBA içeren çözeltide 24 saat şişirilerek buz banyosuna bırakılmıştır. Hızlandırıcı olarak 1 g/100mL'lik TEMED çözeltisinden 0.25 mL (0.0215 mmol) ve başlatıcı olarak 5 g/100 mL'lik APS çözeltisinden 0.20 mL (0.0438 mmol) eklenmiştir. Başlatıcı ile polimerizasyon işlemi başlamadan önce sistem azot gazından geçirilerek ortamdaki oksijen uzaklaştırılmıştır. Bu şekilde, serbest radikalik zincir polimerizasyonu yöntemiyle çözeltide polimerleştirilerek IPN yapılı hidrojeller elde edilmiştir. Cam tüplerde sentezlenen hidrojeller, silindirik yapıda kesilmiş ve reaksiyona girmeyen kısımları ve atıkları uzaklaştırmak için saf su içerisinde bırakılmıştır. Oda sıcaklığında, şişme dengeye ulaşmaya kadar 1 hafta boyunca saf suda bekletilmiş ve saf su günlük olarak yenilenmiştir. Jeller petri kabında laboratuvar sıcaklığında 24 saat bekletilmiştir ve sonra kuru kütlelerini belirlemek için etüvde 50°C sıcaklıkta kurutulmuştur. Çizelge 3.2'de iç içe geçmiş ağ yapılı olarak sentezlenen hidrojellerin kimyasal içerikleri verilmiştir.

Çizelge 3.2. Sentezlenen iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojellerin kimyasal içerikleri

	Numunelerin Kodu			
Bileşenler	NA0	NA2.5	NA5	NA10
Mikro küre (g)	0.10	0.100	0.10	0.10
NIPAAm (g)	0.25	0.250	0.25	0.25
AAc (mmol)	0.00	0.055	0.11	0.22
MBA (ml)	0.15	0.150	0.15	0.15
TEMED (ml)	0.25	0.250	0.25	0.25
APS (ml)	0.20	0.200	0.20	0.20
H ₂ O (ml)	3.00	3.000	3.00	3.00

Çapraz bağlayıcı (**MBA**) = 7.5 mg; Hızlandırıcı (**TEMED**)= 32.6 µL; başlatıcı (**APS**)= 10 mg; Saf su =3 mL.

3.3.3. Hazırlanan hidrojellerin şişme kapasitesi ölçümleri

Hazırlanan hidrojellerin şişme kinetiğini ve dengedeki şişme oranlarını belirlemek için, laboratuvar sıcaklığında ve pH'ı 7 olan saf suya bırakıldığı an başlangıç zamanı ($t=0$) olarak alınmıştır ve belirli zaman aralıklarında sudan çıkarılan hidrojellerin dış yüzeyindeki suyu uzaklaştırdıktan sonra tartımları yapılmış ve veriler grafiğe geçirilmiştir. Kütle değeri zamanla sabit oluncaya kadar düzenli olarak tartıma devam edilmiştir.

3.3.4. Sıcaklık etkisi (NA10)

Hidrojellerin sıcaklığa duyarlılığını incelenmek için NA10 kodlu hidrojel kullanılmıştır. Oda sıcaklığında, saf suda bulunan dengede şişmiş olan hidrojele sıcaklığın etkisini gözlemlemek için 30, 35, 40, 45, 50 ve 55°C' de büzüşme kinetikleri incelenmiştir.

3.3.5. pH etkisi (NA10)

Hidrojellerin pH duyarlılığını incelenmek için NA10 kodlu hidrojel kullanılmıştır. Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojellerin dengedeki şişme değerlerine pH'ın etkisini incelemek amacıyla HCl ve NaOH'un sulu çözeltileriyle farklı pH'lardaki çözeltiler hazırlanarak sabit oda sıcaklığında denge şişme değerleri kaydedilmiştir.

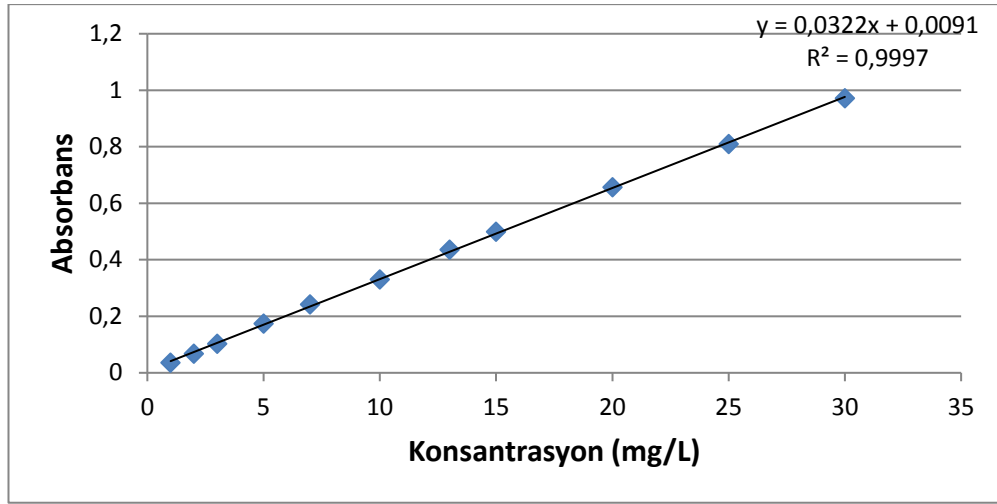
3.3.6. Sıcaklık ve pH etkisi (NA10)

Sabit, oda sıcaklığında ve pH 7'de dengede şişmiş halde bulunan Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojellerinin dinamik şişme büzüşme davranışlarına sıcaklık ve pH'ın etkisini araştırmak amacıyla farklı sıcaklık ve pH'lardaki çözeltilerde zamanla, kütlelerdeki değişim kaydedilmiştir.

3.3.7. İlaç yüklemesi ve salınımı deneyleri

3.3.7.1. Riboflavin ilaç aktif maddesinin standart doğrusunun çizilmesi

Riboflavin ilaç aktif maddesinin kantitatif analizini yapmak için HACH DR 3900 UV-Spektrofotometre kullanılarak 445 nm dalga boyunda ölçümler alınmıştır. Riboflavin ilaç aktif maddesinin kalibrasyon grafiği Şekil 3.5'te, doğru denklemi ise Eşitlik (3.1) de verilmiştir. Bu grafiğe ait R^2 değeri, 0.9997 olarak bulunmuştur.



Şekil 3.5. Riboflavin ilaç aktif maddesinin standart doğrusu

$$y = 0.0322 \cdot x + 0.0091 \quad (3.1)$$

3.3.7.2. Hazırlanan hidrojellere ilaç (Riboflavin) yüklenmesi

Sentezlenen NA10 kodu iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojeller, etüvde 50°C sıcaklıkta kurulduktan sonra tartılıp, 200 ppm'lik 50 mL olarak hazırlanmış riboflavin çözeltisi içinde oda sıcaklığında hafif karıştırma altında 2 gün boyunca şişmeye bırakılmıştır (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Hidrojele ilaç (Riboflavin) yüklenmesi

3.3.7.3. Hidrojelden Riboflavin salımı

Salım deneyleri için 2 gün boyunca ilaçla yüklemiş (21.33 mg riboflavin/g hidrojel) hidrojel, 50 mL hacmindeki belirli pH ve sıcaklıkta bulunan ortama transfer edilmektedir. İlaç içeren çözeltiden periyodik aralıklarla 0.5 mL alınarak 445 nm dalga boyunda HACH DR 3900 UV-Spektrofotometre ve kalibrasyon standart doğrusu kullanılarak ortama salınmış ilaç miktarı belirlenmiştir. Aşağıdaki Eşitlik (3.2) yardımıyla salınmış riboflavin miktarı hesaplanmıştır [86].

$$\text{Salınmış riboflavin miktarı} = M_t / M_{R_b} \quad (3.2)$$

Bu eşitlikte M_t , t anındaki salınmış riboflavin miktarını ve M_{R_b} , başlangıç (t=0) zamanında jelde mevcut bulunan riboflavin miktarını belirtmektedir.

3.4. Deney Tasarımı

Deneyisel tasarım Design Expert-10 (deneme sürümü) yazılımı ile yapılmıştır. Belirlenen bağımsız değişkenler ve bu değişkenlere ait değişim aralıklarının yazılıma tanıtılmış ve model oluşturulmuştur. Sonuçta quadratik (2. dereceden) model önerilmiş ve önerilen modelin doğruluğu varyans analizi (ANOVA) ile test edilmiştir. Hidrojin ilaç salımı optimizasyonu için gerçekleştirilen deney tasarımında kullanılan bağımsız değişkenler ve bu değişkenlerin limit değerleri aşağıdaki çizelgede (Çizelge 3.3) verilmiştir.

Çizelge 3.3. İlaç salımı için üç faktörlü Merkezi Kompozit Tasarımda kullanılan bağımsız değişkenlerin incelenen etkinlik aralığı

Faktör	Kod	Alt Limit	Üst Limit
pH	A	2.00	12.00
Sıcaklık (°C)	B	22.00	52.00
Süre (min)	C	3.00	420.00

Çizelge 3.3'te belirtilen limit değerler kullanılarak oluşturulan deney tasarımı kapsamında 17 deney önerilmiş ve bu deneyler yapılarak elde edilen yanıtlar belirlenmiştir. Belirlenen 17 deney için bağımsız değişkenlerin ve yanıtın sayısal değerleri Çizelge 3.4'te görülmektedir.

Çizelge 3.4. Önerilen deneysel tasarım

Deney No	pH	Sıcaklık (°C)	Süre (min)	% Salım Oranı
1	7.00	52.00	3.00	0.0628
2	7.00	37.00	211.50	0.593
3	7.00	37.00	211.50	0.593
4	12.00	37.00	420.00	0.4205
5	12.00	22.00	211.50	0.375
6	2.00	37.00	420.00	0.624
7	2.00	37.00	3.00	0.111
8	7.00	37.00	211.50	0.592
9	7.00	22.00	420.00	0.436
10	2.00	22.00	211.50	0.496
11	7.00	37.00	211.50	0.5926
12	2.00	52.00	211.50	0.75
13	12.00	52.00	211.50	0.451
14	7.00	22.00	3.00	0.033
15	7.00	37.00	211.50	0.593
16	7.00	52.00	420.00	0.915
17	12.00	37.00	3.00	0.042

3.5. Yapay Sinir Ağı Tasarımı

Bu tez çalışmasında hidrojin ilaç salım oranını kestirmek için, üç katmanlı ileri doğru beslemeli geriye yayımlı ağ yapısı kullanılmıştır. Ağın giriş katmanındaki nöron sayısı 3, ara katmandaki nöron sayısı 30 ve çıkış katmanındaki nöron sayısı ise 1 olarak belirlenmiştir. Gizli (ara) ve çıkış katmanlarda sırasıyla, tanjant sigmoid transfer fonksiyonu ve doğrusal transfer fonksiyonu kullanılmıştır. Gizli katman sayısı ve katmanlardaki nöron sayısı deneme-yanılma ile belirlenmiştir. Ağın eğitimi ve ağırlıkların ayarlanmasında hızlı cevap veren ve çok tercih edilen Levenberg-Marquardt optimizasyon yöntemi seçilmiştir. Deneysel çalışmalar sonucunda toplam 784 veri elde edilmiş ve bu veriler ağa tanıtılmadan önce normalize edilmiştir. Normalizasyon işlemi genellikle model başarısını arttırmaktadır. Düzenlenen veriler gelişigüzel olarak iki ayrı kısma bölünmüştür. Tüm verilerin %70'i (549 veri) ağın eğitimi için, geriye kalan 235 veri ise modeli test etmek için kullanılmıştır. YSA modelinin girdileri 3 değişkenden oluşmuştur. Bunlar; süre (min), pH ve sıcaklık (°C) olarak sıralanabilir. Modelin çıkış değişkeni ise ilaç salım oranı olarak belirlenmiştir.

YSA modelinin geliştirilmesinde MATLAB ve Neural Network Toolbox'tan yararlanılmıştır. MATLAB ortamında yazılan kodlar yardımıyla veri seti ağa tanıtılarak eğitim gerçekleştirilmiş, en uygun ağ mimarisi ortaya konmuş ve ağ yapısı

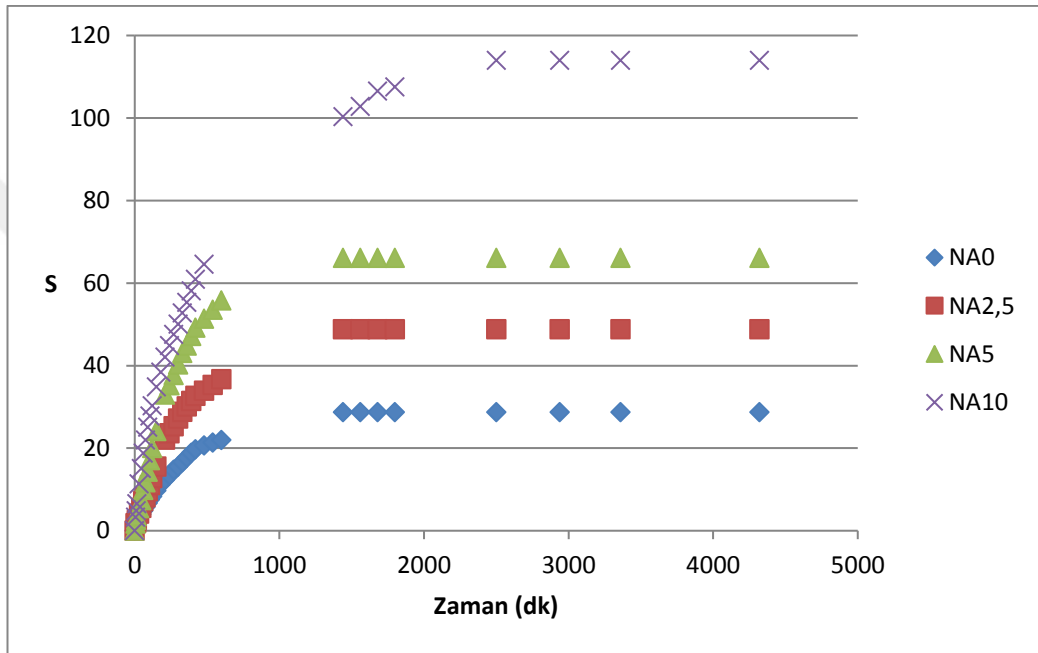
kayıt altına alınarak model oluşturulmuştur. Geliştirilen model ağın görmediği test verileri ile sınanarak model başarısı istatistiksel tekniklerle ölçülmüştür.



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Şişme analizleri

Bu çalışmada, hidrojel şişmesi üzerine komonomer ajanının etkisini incelemek için hidrojel sentezinde değişik konsantrasyonlarda AAc kullanılmıştır. NIPA monomeri üzerine komonomer olarak kullanılan AAc oranları değiştirilerek %0 (NA0), %2.5 (NA2.5); %5 (NA5) ve %10 (NA10) oranlarında elde edilen poli (NIPA-ko-AAc) hidrojel sistemlerin şişme izotermi Şekil 4.1’de verilmiştir.



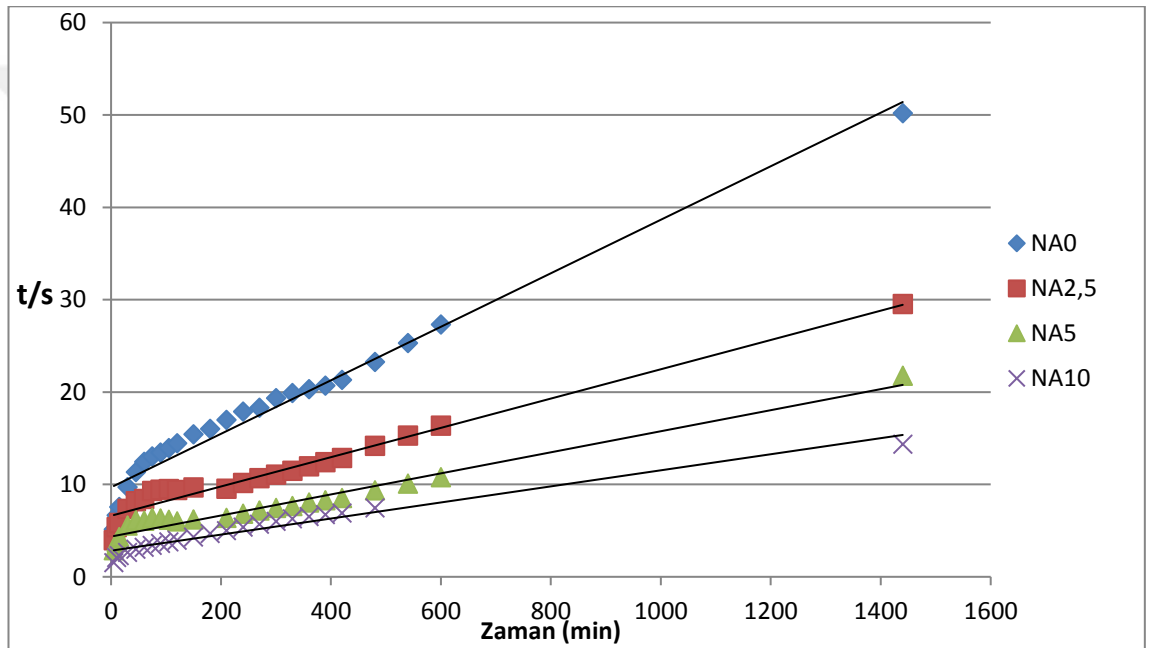
Şekil 4.1. Sentezlenen iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojellerin (NA0, NA2.5, NA5, NA10) şişme oranı-zaman grafiği.

Şekil 4.1, saf su içinde iç içe geçmiş ağ yapılı NA0, NA2.5, NA5, NA10 hidrojellerinin şişme kinetiklerini göstermektedir. NA0, NA2.5, NA5 ve NA10 için bulunan şişme dereceleri sırasıyla 28.70, 48.78, 66.15 ve 114’dir. Hidrojellerin şişme davranışı, NIPA ve AAc monomerlerin yapılarındaki sırasıyla hidrofilik amid (NH_2) ve karboksilik (COOH) gruplarının varlığına bağlıdır. Poli (NIPA-ko-AAc) hidrojinin yapısındaki AAc komonomer miktarı arttıkça dengedeki şişme değerleri değişir. Çünkü AAc komonomer miktarının artırılması, hidrojel yapısında hidrofilik grupların artışı anlamına gelir. Bu nedenle hidrojel matrisi içinde su tutma kapasitesi, AAc miktarının artırılmasıyla artar. Dolayısıyla poli(NIPA-ko-AAc) hidrojellerin dengedeki kütle şişme değerleri AAc içeriğinden büyük oranda etkilenir, bu yüzden

AAc içeriği hidrojellerin şişme davranışını kontrol etmek için etkili bir yol olarak kullanılabilir.

4.1.1. şişme kinetiklerinin incelenmesi

Hazırlanan i içe geçmiş ağ yapılı polimerlerin sudaki şişme hızını belirleyen şişme hız sabiti, $k_s [g\ jel (g\ su)^{-1}min^{-1}]$, başlangıç şişme hızı, $r_0[g\ su (g\ jel)^{-1}min^{-1}]$ ve teorik denge şişme değeri, S_{mak} , Eşitlik (2.4) yardımıyla hesaplanmış ve izelge 4.1’de verilmiştir. Bu değerlerin hesaplanabilmesi için şekil 4.2’de verilen t - t/S grafikleri çizilerek elde edilen doğruların eğimleri ve kesim noktaları kullanılmıştır.

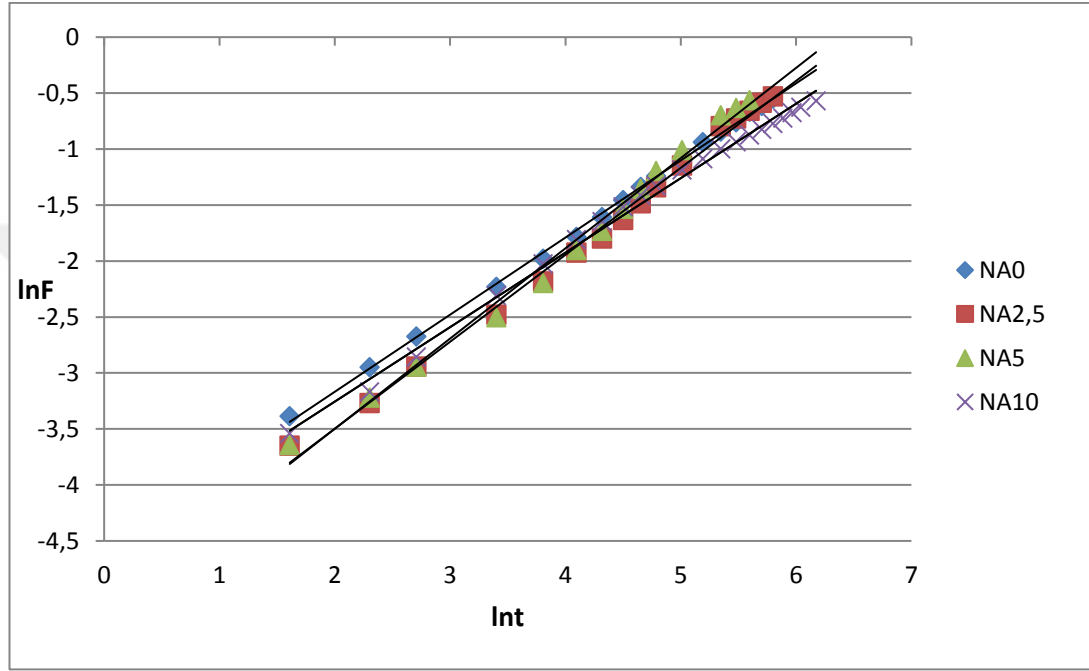


şekil 4.2. Sentezlenen i içe geçmiş ağ yapılı hidrojellerin şişme kinetiği eğrileri

şekil 4.2, ikinci dereceden kinetik eşitliğe uyan hidrojel şişme eğrilerini temsil eden doğrusl regresyonu gstermektedir. t/S ve t arasındaki ilişkinin doğrusallığı, hidrojellerin şişmelerinin ikinci dereceden kinetik bir proses olduğunu gstermektedir. Çizelge 4.1’den de görülebileceği üzere kinetik model, şişme deneyleri ile uyumludur ve bu S_{maks} AAc içeriğinin artmasıyla görülmektedir. Ayrıca AAc içeriğinin artmasıyla başlangıç şişme hızı (r_0) artarken şişme hız sabiti (k_s) azalır, çünkü hidrojel ağının hidrofilikliği yapısındaki AAc gruplarının artmasıyla artmaktadır.

4.1.2. Suyun difüzyonu

Sentezlenmiş poli(NIPA-ko-AAc) hidrojenlerin difüzyon özelliklerini incelemek için çizilen $\ln t - \ln F$ grafiği Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Şişme üsteli “n” ve difüzyonal sabit k parametreleri Eşitlik (2.6) yardımıyla hesaplanmış ve Çizelge (4.1)’de verilmiştir. Bu değerlerin hesaplanabilmesi için Şekil 4.3’te verilen $\ln t - \ln F$ grafiklerden elde edilen doğruların eğimleri ve kesim noktaları kullanılmıştır. Difüzyon katsayısı ise Eşitlik (2.7) yardımıyla hesaplanmıştır.



Şekil 4.3. Poli(NIPA-ko-AAc) hidrojenler için difüzyon grafikleri

Çizelge 4.1’de poli(NIPA-ko-AAc) hidrojenlerin saf su içinde şişme ve difüzyon parametreleri verilmiştir. AAc miktarı NA0’dan NA2.5 ve NA5’e doğru artarken difüzyon katsayısı değeri de artarak sırasıyla 3.27×10^{-4} , 5.71×10^{-4} ve $9.52 \times 10^{-4} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. Fakat, NA10 numunesi için difüzyon katsayısının $4.71 \times 10^{-4} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ değerine düştüğü görülmüştür. Bu durum, numunelerin şişme eğrilerine bakılarak anlaşılabilir ki NA10 numunesinin denge şişme derecesine ulaşması diğer numunelere göre daha çok zaman almaktadır. Difüzyon katsayısının NA5’ten NA10’a doğru azalması anlaşılabilir bir durumdur. Hesaplanan şişme üsteli “n” değerleri 0.67 ve 0.81 arasındadır. Bu değerler sentezlenen poli (NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojenlere suyun difüzyonunun Fick tipi olmadığını göstermektedir [50]. Hidrojenlerin şişmesinin anormal tip difüzyon mekanizma olduğu söylenebilir. Hidrojenlerin su alımı, hidrojenlerin gevşemesi ve difüzyon

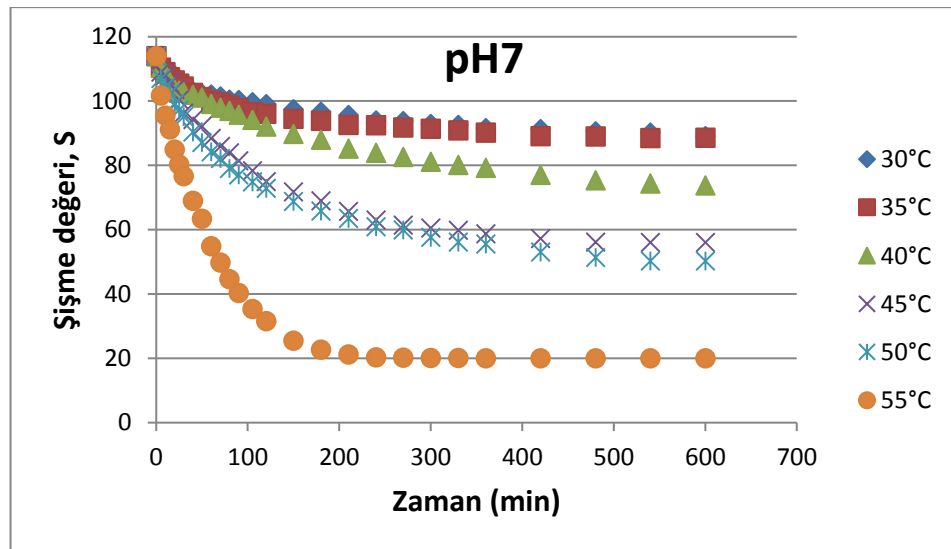
zamanına bağlıdır. Difüzyonal sabit ise AAc konsantrasyonu artmasıyla, NA0 NA2.5 ve NA5 için sırasıyla 10.62×10^{-3} değerinden 6.40×10^{-3} ve $6.04 \times 10^{-3} s^{-1}$ değerlerine düşmüştür. NA5'ten NA10'a doğru çıkıldığında ise 6.04×10^{-3} 'den $10.20 \times 10^{-3} s^{-1}$ 'e yükselmiştir.

Çizelge 4.1. Poli(NIPA-co-AAc) hidrojelere saf su içinde şişme ve difüzyon parametreleri

Hidrojel kodu	S_{eq} (g su/g jel)	DSİ (%)	Şişme Kinetikleri			Şişme Üsteli "n"	Difüzyonal Sabit [$k \times 10^3$ (s^{-1})]	Difüzyon katsayısı [$D \times 10^4$ ($cm^2 \cdot s^{-1}$)]
			S_{max} (g su/g jel)	r_0 [(g su/g jel)/min]	$k_s \times 10^5$ [g jel/gsu)/min]			
NA0	28.70	89.15	34.48	0.10	8.68	0.69	10.62	3.27
NA2.5	48.78	97.99	62.89	0.15	3.82	0.78	6.40	5.71
NA5	66.15	98.51	87.72	0.23	2.98	0.81	6.04	9.52
NA10	114	99.13	114.9	0.35	2.67	0.67	10.20	4.71

4.2. Sıcaklığın Etkisi

Oda sıcaklığında saf suda dengeye kadar şişmiş hidrojellerin sıcaklık etkilerini incelemek için pH=7'de 30, 35, 40, 45, 50 ve 55°C sıcaklık değerlerinde poli(NIPA-ko-AAc) hidrojinin büzülme kinetikleri incelenmiştir (Şekil 4.4).

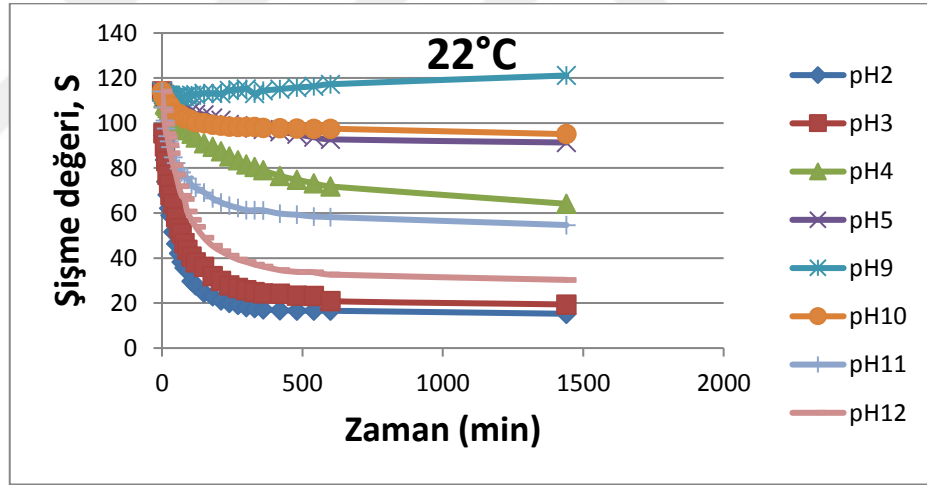


Şekil 4.4. pH=7'de poli (NIPA-ko-AAc) NA10 hidrojinin şişme değerlerine sıcaklık etkisi

Şekil 4.4, NA10 hidrojel numunesinin zamana karşı şişme değerlerine üzerine sıcaklık etkisini göstermektedir. Eğrilerin gelişimi jel büzülmesine sıcaklığın belirgin bir etkisinin olduğunu göstermektedir. Sıcaklık daha yüksekken jelin büzülmesi daha çok önem kazanır. Başlangıçta 114 olan dengedeki şişme derecesi 30, 35, 40, 45, 50 ve 55°C sıcaklıklarda sırasıyla 88.63, 73.77, 56.02, 50.23 ve 19.98 değerlerine düşmüştür. Sıcaklığa karşı duyarlılığı NIPA'nın yapısında bulunan hidrofobik gruplardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle sıcaklığın artışı NIPA'nın kritik sıcaklığına yaklaştığında ve geçtiğinde aynı zamanda hidrojinin büzülmesi de artmaktadır.

4.3. pH Etkisi

Oda sıcaklığında saf suda dengeye kadar şişmiş olan poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojellere pH etkisini incelemek için, 22°C sıcaklığında HCl ve NaOH 'un sulu çözeltileri kullanılarak pH 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11 ve 12 değerlerindeki büzülme kinetikleri incelenmiştir.



Şekil 4.5. 22°C'de poli (NIPA-ko-AAc) NA10 hidrojinin şişme değerlerine pH etkisi

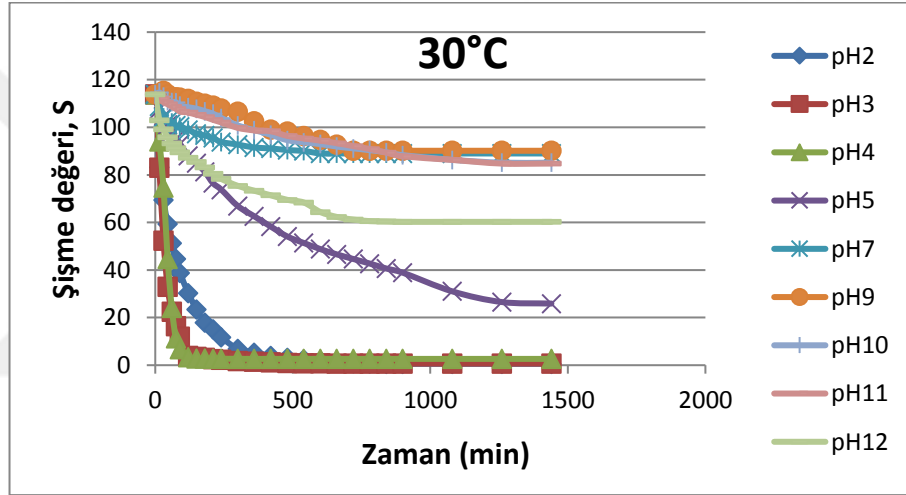
Şekil 4.5, 22°C'de poli (NIPA-ko-AAc) NA10 hidrojinin şişme değerlerine pH etkisini göstermektedir. Başlangıç 114 olan dengedeki şişme derecesi pH 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11 ve 12 değerlerinde sırasıyla 15.23, 19.38, 64.11, 91.33, 121.14, 95.07, 54.67 ve 30.3 olur. Poli (NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş hidrojinin yapısında anyonik gruplar protone olduğu (-COOH) ve hidrofilik özelliğini kaybettiği için asidik pH'larda büzülme oranı yüksektir. Buna karşın ortam pH'ı yükseldiğinde pH 9'a doğru

hidrojel şişer, bu olay AAC monomerinde bulunan iyonlaşmış hidrofilik $-\text{COO}-$ gruplarının iç elektrostatik itmesi nedeniyle gerçekleşir. pH 9'dan sonra iyonlaşma durmakta, artan pH ile jel içerisinde ozmotik basıncın azalmasından dolayı jelde büzüşme olmaktadır.

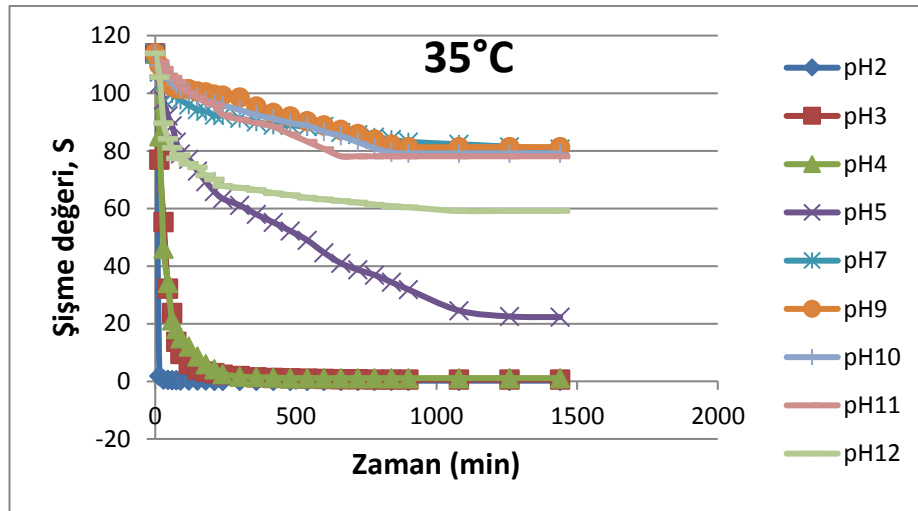
4.4. pH ve Sıcaklığın İkili Etkisi

Aşağıda verilen şekillerde, poli(NIPA-ko-AAC) hidrojel sistemlerinin farklı sıcaklık ve pH'larda dinamik şişme-büzülme davranışları görülmektedir.

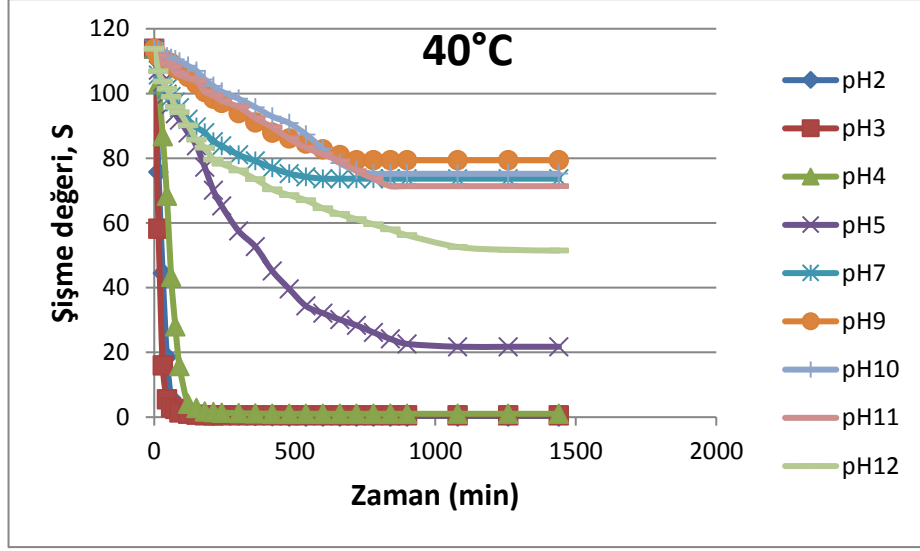
Poli(NIPA-ko-AAC) hidrojel sistemine 30, 40, 45, 50 ve 55°C'lerde ve farklı pH'lardaki dinamik şişme büzüşme kinetikleri sırasıyla şekil 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10 ve 4.10'de verilmiştir.



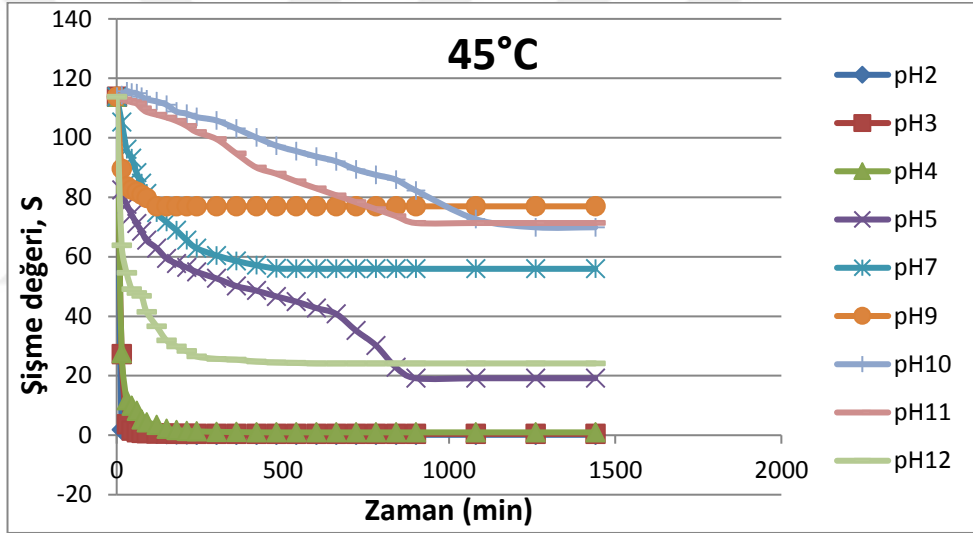
Şekil 4.6. Poli(NIPA-ko-AAC) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin 30°C'de, farklı pH'lardaki dinamik şişme-büzüşme davranışları.



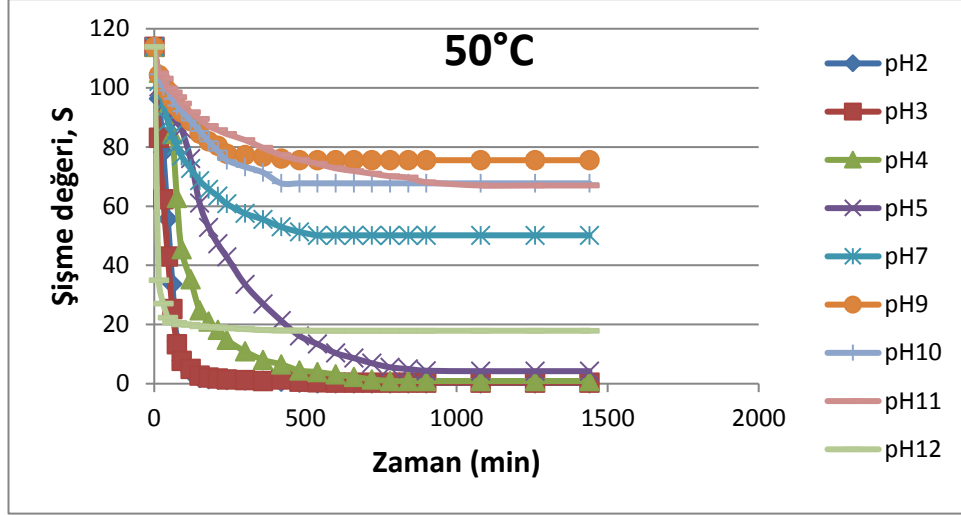
Şekil 4.7. Poli(NIPA-ko-AAC) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin 35°C'de, farklı pH'lardaki dinamik şişme-büzüşme davranışları.



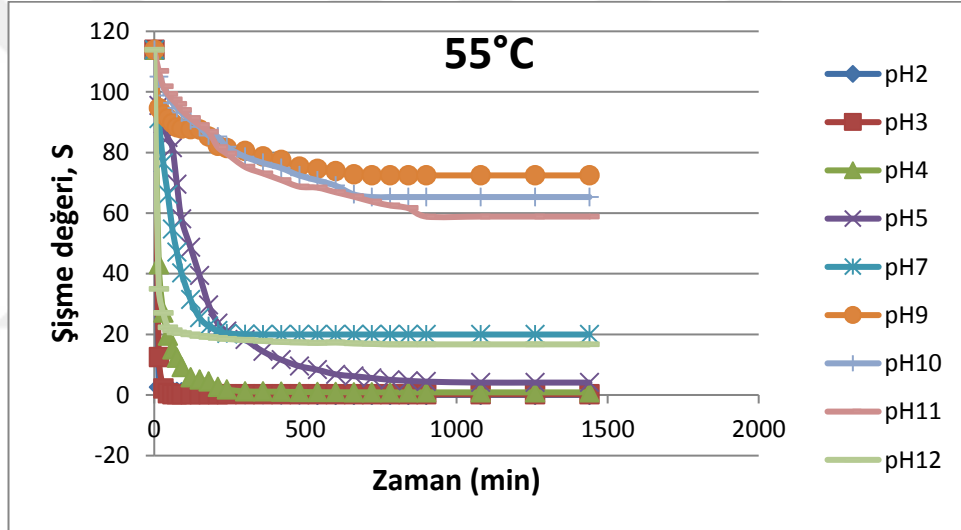
Şekil 4.8. Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin 40°C’de, farklı pH’lardaki dinamik şişme-büzüşme davranışları.



Şekil 4.9. Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin 45°C’de, farklı pH’lardaki dinamik şişme-büzüşme davranışları.



Şekil 4.10. Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin 50°C'de, farklı pH' lardaki dinamik şişme-büzüşme davranışları.



Şekil 4.11. Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin 55°C'de, farklı pH' lardaki dinamik şişme-büzüşme davranışları.

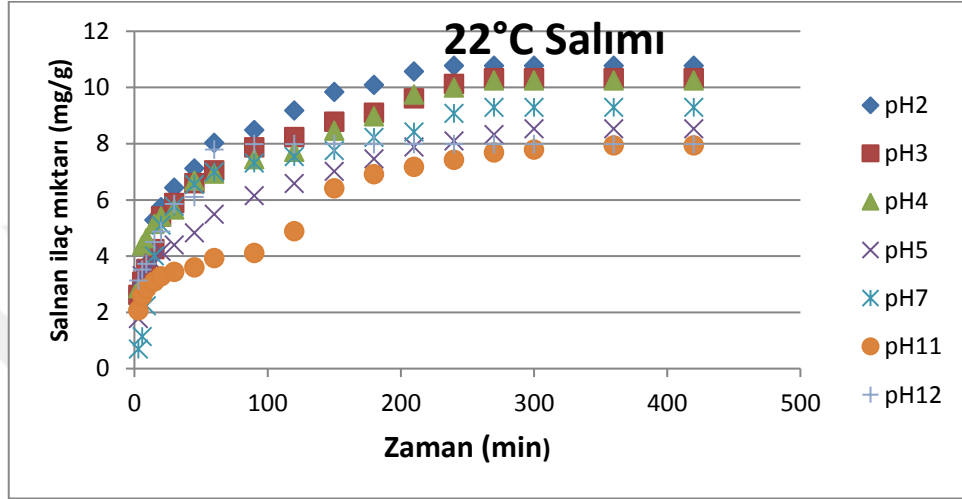
pH ve sıcaklığın ikili etkisini gösteren şekiller incelendiğinde poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş hidrojel sistemlerinin, büzülme hızlarının sabit pH'larda sıcaklık artışıyla arttığı ve dengedeki şişme değerlerinin sıcaklık artışıyla daha da azaldığı görülmektedir. Yani bu iki faktörün kombinasyonu şişmiş hidrojel kütlesi ve hacmini daha çok etkiler. Bu durumda hidrojel sisteminde bulunan sıcaklığa duyarlı segment olan poli(NIPA), artan sıcaklıkla büzülürken, pH'a duyarlı olan, iyonlaşabilen grupları taşıyan poli(AAc) segmentleri de azalan pH'la büzülür.

Sentezlenen iç içe geçmiş ağ yapılı poli(NIPA-co-AAc) hidrojelinin hem pH hem de sıcaklığa gösterdiği duyarlılık nedeniyle ilaç salımda iyi bir rol oynayabilir.

4.5. İç içe geçmiş ağ yapılı poli(NIPA-ko-AAc) hidrojelinden Riboflavin salımı

4.5.1. 22 °C’de ve farklı pH’larda riboflavin salımı

Oda sıcaklığında iç içe geçmiş ağ yapılı poli(NIPA-ko-AAc) hidrojel üzerine yüklenmiş olan 21.33 mg riboflavin ilacının salım deneyleri 22°C’de ve farklı pH’larda yapılmıştır. Şekil 4.12’de belirlenmiş zaman aralıklarında salınan ilaç miktarlarının eğrileri verilmiştir.

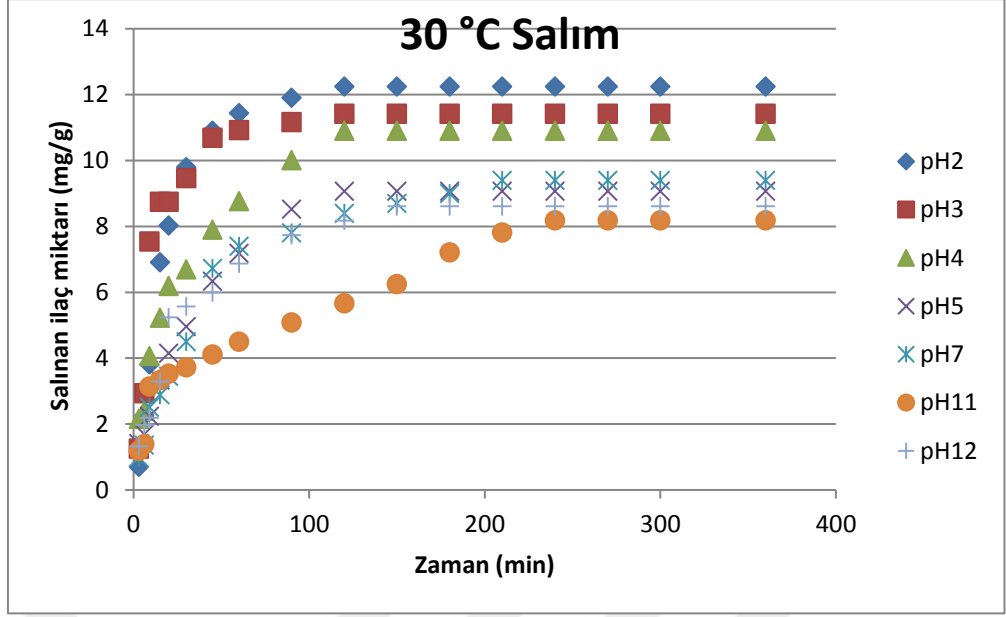


Şekil 4.12. 22 °C’de ve farklı pH’larda Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı

22 °C’de Poli (NIPA-ko-AAc) hidrojel sisteminden salınan ilaç miktarları; pH2: %50.54, pH3 :%48.43, pH4 :%48.05, pH5 :%40.04, pH7: %43.6, pH11: %37.22 ve pH12: % 37.46 olarak tespit edilmiştir. En yüksek ilaç salım miktarları asidik ortamlarda sırasıyla pH 2, 3 ve 4’te gerçekleşmiştir. En düşük ilaç salım miktarları ise bazik ortamlarda pH11 ve pH12’de görülmüştür. Asidik ortamlarda poli(NIPA-ko-AAc) hidrojelinin yapısında anyonik gruplar (COOH) olduğu için daha çok büzülmüş ve aynı zamanda ortama ilaç salmıştır. Önceki deneylerden de görüldüğü gibi bu hidrojel pH’a duyarlıdır, dolayısıyla denge haline ulaşmaya kadar hidrojel kütlesi ve hacmi sürekli şekilde azalarak ribloflavin salınmaktadır.

4.5.2. 30°C’de ve farklı pH’larda riboflavin salımı

Yine oda sıcaklığında iç içe geçmiş ağ yapılı poli(NIPA-ko-AAc) hidrojel üzerine yüklenmiş olan 21.33 mg riboflavin ilacının, 30°C’de ve farklı pH’larda salım davranışları incelenmiştir. Belirlenmiş zaman aralıklarında salınan ilaç miktarının değişim eğrileri Şekil 4.13’de sunulmuştur.

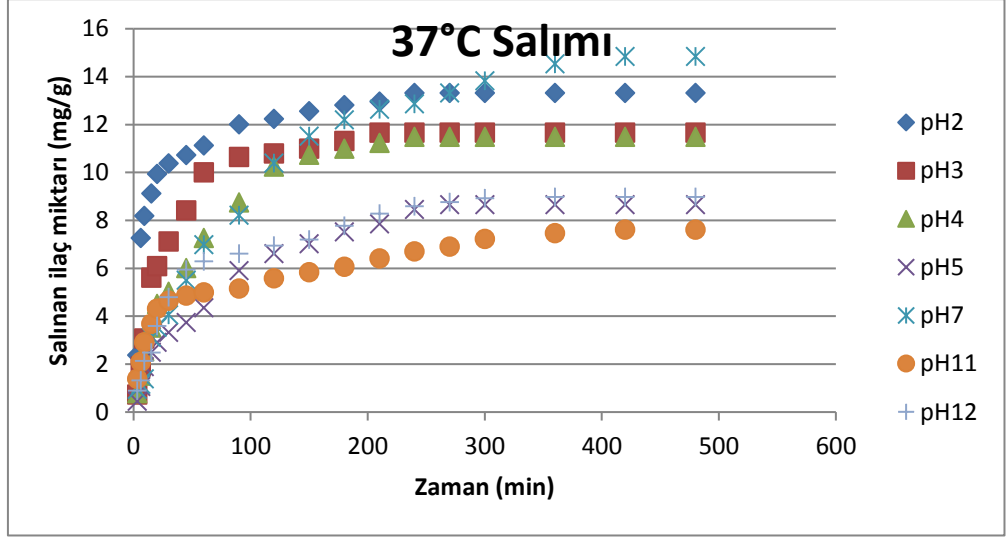


Şekil 4.13. 30°C'de ve farklı pH'larda poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı

30°C'de poli(NIPA-ko-AAc) hidrojinin sisteminden salınan ilaç miktarlarının pH2: %57.38, pH3: %53.54, pH4: %51.10, pH5: %42.52, pH7: %44.07, pH11: %38.35 ve pH12: %40.37 olduğu bulunmuştur. En yüksek ilaç salım miktarları yine asidik ortamlarda sırasıyla pH2, pH3 ve pH4'te gerçekleşmiştir. 22°C sıcaklıktaki salımlarla kıyaslandığında, 30°C'de ve aynı pH'larda salınan ilaç miktarlarında artış olduğu görülmüştür. Bu salım artışı NIPA monomerinin sıcaklığa gösterdiği duyarlılıktan dolayıdır, çünkü sıcaklık artışıyla bu monomer jelin kritik sıcaklığına yaklaşır ve jelin büzülmesi daha önemli hale gelir. Dolayısıyla ortama salınan ilaç miktarı 22°C'dekine göre artış göstermiştir.

4.5.3. 37°C'de ve farklı pH'larda riboflavin salımı

Şekil 4.14'de 37°C'de, belirlenmiş zaman aralıklarında salınan ilaç miktarı eğrileri verilmiştir.

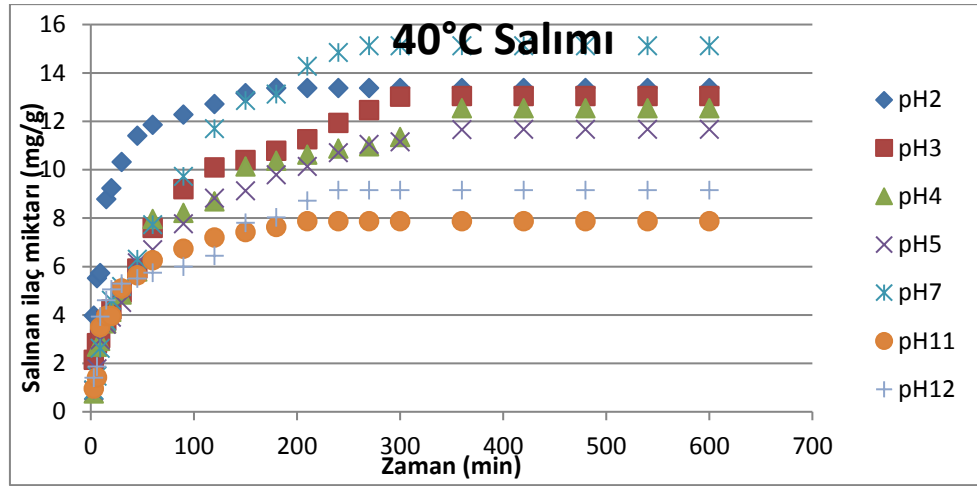


Şekil 4.14. 37°C sıcaklıkta farklı pH'larda poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı

37°C'de Poli (NIPA-ko-AAc) hidrojel sisteminden salınan ilaç miktarları sırasıyla pH2: % 62.45, pH3: %54.66, pH4: %53.87, pH5: %40.60, pH7: %69.57, pH11: %35.72, pH12: %42.05 olarak bulunmuştur. Yine sıcaklığın artmasıyla salınan ilaç miktarları artmıştır ve salım hızlarında da artış görülmüştür. Bu sıcaklıkta en yüksek ilaç salım miktarı pH 7'de, daha sonra ise sırasıyla pH2, pH3, pH4 ve pH5'de gerçekleşmiştir. Eğriler incelediğinde asidik ve bazik ortamlarda başlangıçta salımların hızlı olduğu ve sonrasında salım hızında azalma olduğu görülmüştür. pH7'deki eğrisi incelediğinde, diğerlerine göre salım profilinin zamanla daha sürekli olduğu ve daha uzun sürdüğü görülebilir. Dolayısıyla en yüksek salım, pH7'de gerçekleşmiştir. En düşük ilaç salım miktarlarının ise pH5, pH11 ve pH12'de olduğu görülmüştür.

4.5.4. 40°C'de ve farklı pH'larda riboflavin salımı

Şekil 4.15'de 40°C'de ve belirlenmiş zaman aralıklarında salınan ilaç miktarı eğrileri verilmiştir.

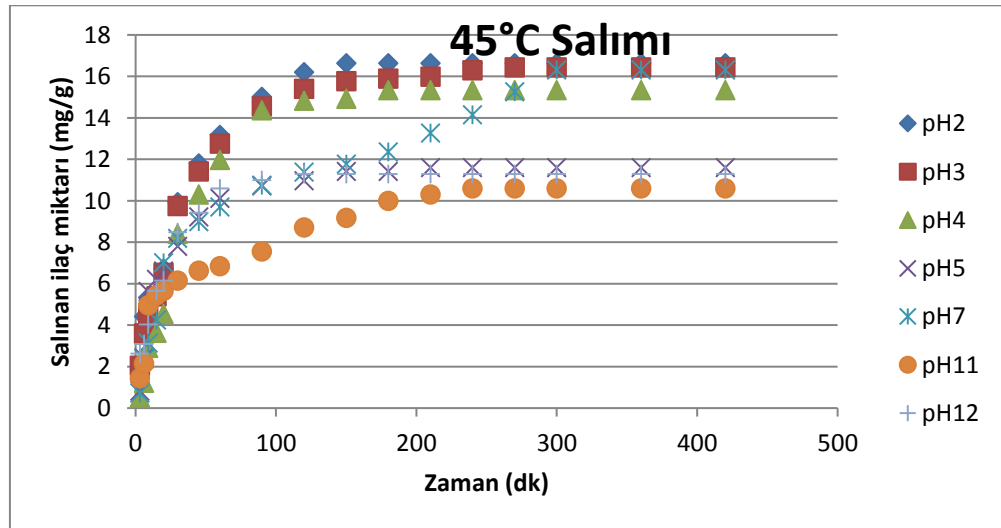


Şekil 4.15. 40°C'de farklı pH'larda Poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı

pH2: %62.77, pH3: %61.2, pH4: % 58.79, pH5: %54.71, pH7: %70.89, pH11: %36.94 ve pH12'de: %42.94 salım miktarları bulunmuştur. Bu sıcaklıkta da sıcaklığın artmasıyla salınan ilacın miktarında artış görülmüştür. En yüksek ilaç salım miktarı pH7'de (%70.89) gerçekleşmiştir.

4.5.5. 45°C'de ve farklı pH'larda riboflavin salımı

Şekil 4.16'da 45°C'de belirlenmiş zaman aralıklarında salınan ilaç miktarı eğrileri verilmiştir.



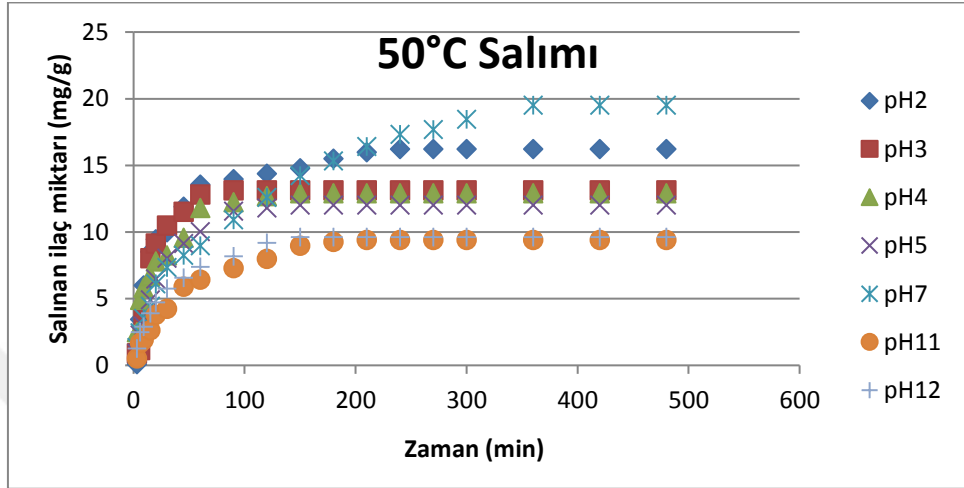
Şekil 4.16. 45°C'de ve farklı pH'larda poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı

Bu sıcaklıktaki salım miktarları; pH2: %77.97, pH3: %77.02, pH4: %71.92, pH5: %54.43, pH7: %76.52, pH11: %49.70 ve pH12'de: %52.98 olarak

belirlenmiştir. En yüksek ilaç salımının sırasıyla pH2, pH7, pH3 ve pH4'te olduğu görülmüştür.

4.5.6. 50°C'de ve farklı pH'larda riboflavin salımı

Şekil 4.17'de 50°C sıcaklıkta ve belirli zaman aralıklarında salınan ilaç miktarlarını gösteren eğrileri verilmiştir.

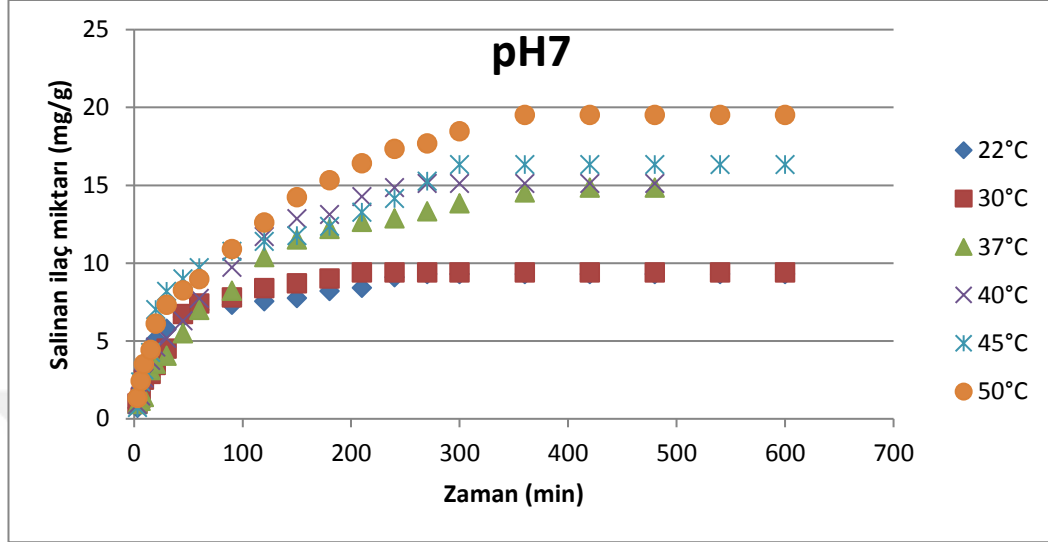


Şekil 4.17. 50°C'de ve farklı pH'larda poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı

Bu sıcaklıkta bulunan salım miktarları; pH2: %76, pH3: %61.56, pH4: %60.48, pH5: %56.31, pH7: %91.47, pH11: % 44.07 ve pH12'de: % 45.10'dur. Bütün salım koşullarında en yüksek salım miktarı 50°C sıcaklıkta ve pH7'de gerçekleşmiştir. Bu yüksek salım miktarı hidrojelden ilaç salımına sıcaklığın etkisini net bir şekilde ortaya koymaktadır. pH2, pH3, pH 4, pH 11 ve pH12'deki salım miktarları 45°C'deki salım miktarlarına göre biraz daha düşüktür. Bu durum 50°C sıcaklıkta hidrojin ani büzülmesine bağlı olabilir ve bu pH'larda 50°C sıcaklıkta, 45°C sıcaklıktakinden daha fazla ilaç molekülü matris içinde tutulmuş olur. Ayrıca, yüksek sıcaklıkta hidrojel büzülürken yapısı kauçuğumsu hale dönebilir bu da matristen tüm ilaç moleküllerinin salımını engelleyebilmektedir. Literatürde belirtildiği gibi matris sistemlerinden ilaç moleküllerinin salımı bazen karmaşık olabilir. İlk olarak salım dış yüzeye yakın olan ilaç molekülleri ile başlar, daha sonra bunları yüzeye daha uzakta olan ilaç molekülleri takip etmektedir. Dolayısıyla, hidrojel matrisinin merkezinde olan ilaç moleküllerinin dışarı ulaşmaları zor olabilmektedir. Deneylerde hidrojele yüklenmiş ilaç miktarının tümünün salınmaması yukarıda belirtilen bu sebepler ile açıklanabilir.

4.5.7. pH7’de farklı sıcaklıklardaki riboflavin salımı

Şekil 4.18’de pH7’de ve farklı sıcaklıklarda belirlenmiş zaman aralıklarında salınan ilaç miktarının eğrileri verilmiştir.



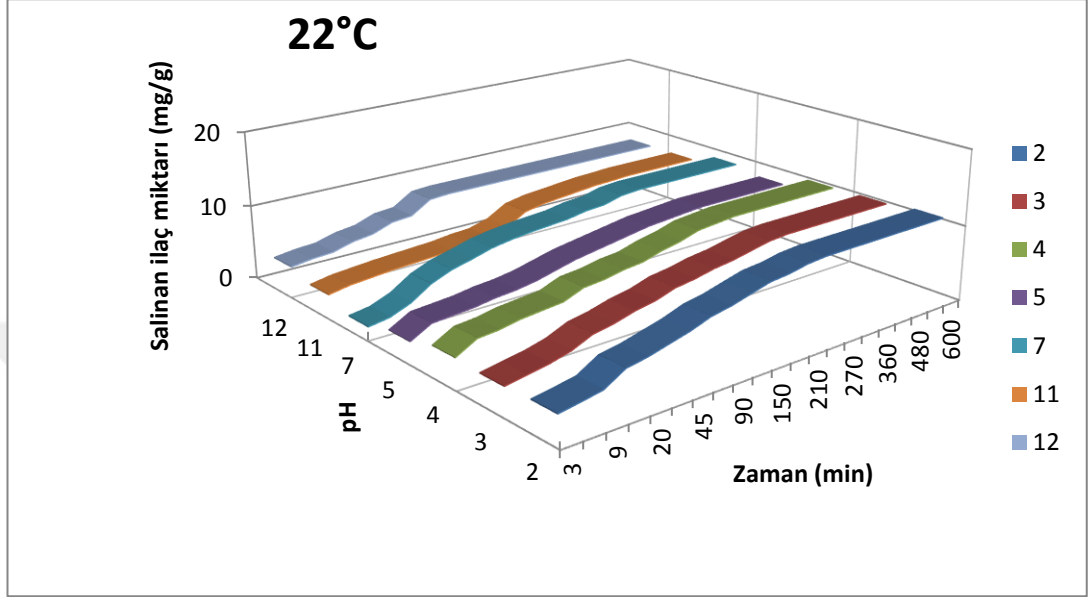
Şekil 4.18. pH7’de farklı sıcaklıklarda poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden riboflavin salımı

Şekil 4.18 incelediğinde poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden ilaç salımında sıcaklığın etkisi açık bir şekilde görülmektedir.

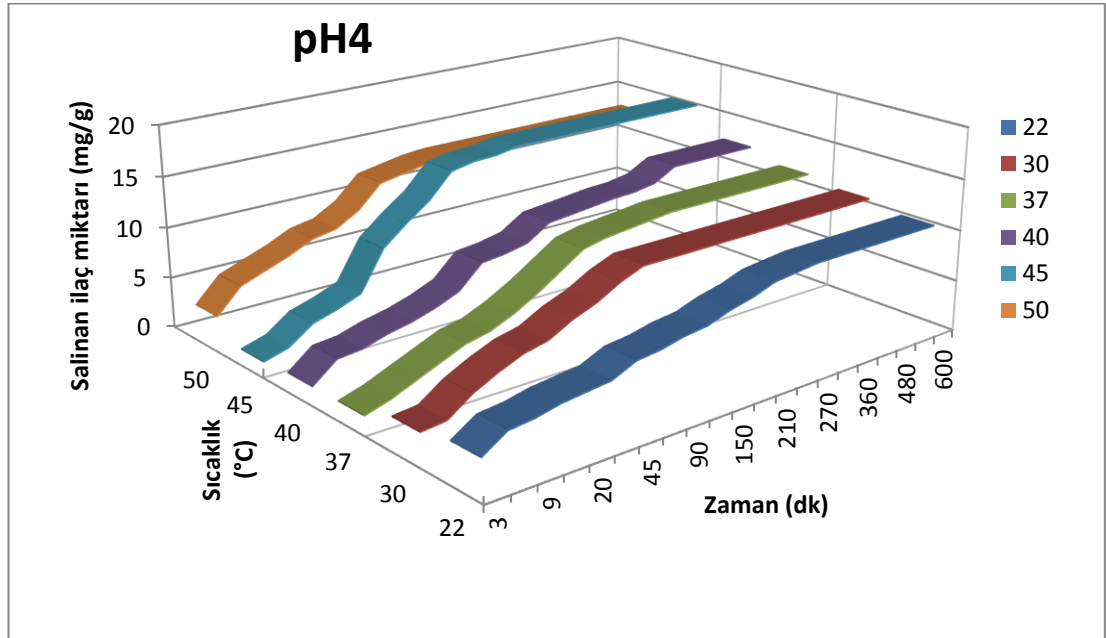
Bütün analizlerin sonunda, poli(NIPA-ko-AAc) iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojel sisteminden en yüksek riboflavin salımı 50°C ve pH7’de (%91.47) daha sonra 45°C ve pH 2’de (%77.97) olduğu görülmektedir. Bu durum, poli(NIPA-ko-AAc) hidrojel matrisinden riboflavin salımı için sıcaklık ve pH’ın önemli rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, bazen bu iki faktörün (sıcaklık ve pH) kombinasyonundan ortaya çıkan ani büzülme hidrojel yapısını etkileyebilir. Bu durum şu şekilde açıklanabilir; ortaya çıkan hidrojel zincirlerin çökmesi ve hacimsel büzülme bazı etken maddelerin dışarı çıkmasına engel olabilir, çünkü büzülmüş matrisin içinde bazı ilaç molekülleri tutulmaktadır.

4.5.8. Üç boyutlu salım grafikleri

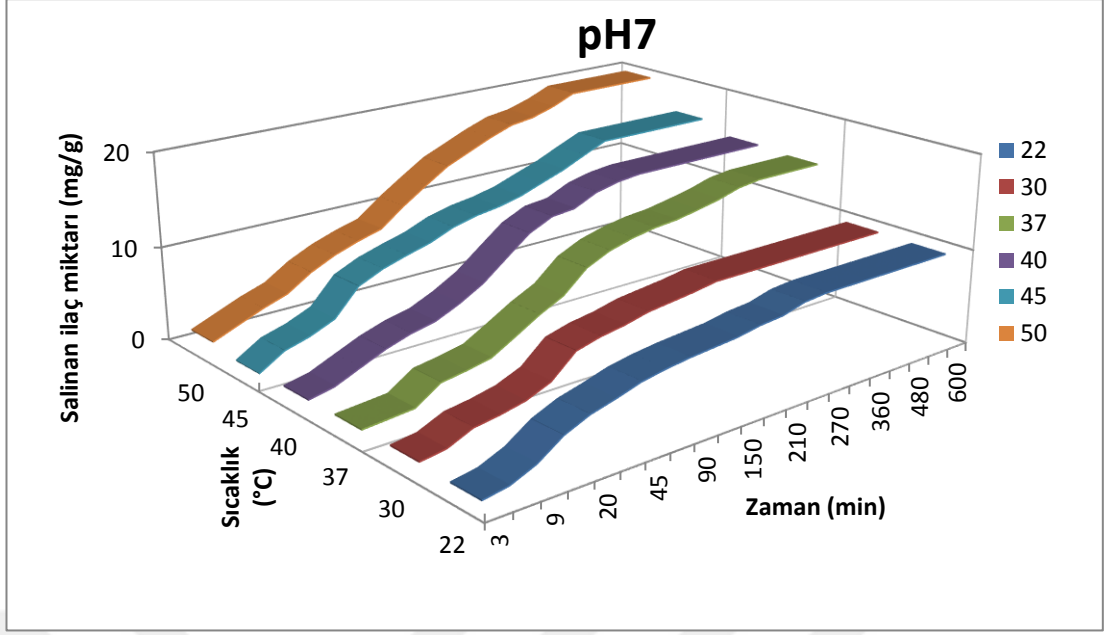
Poli(NIPA-ko-AAc) hidrojelinin matrisinden ilaç salımı üzerine sıcaklık ve pH etkilerinin daha iyi açıklanması için Şekil 4.19’da, 22°C’de farklı pH’larda 4.20, 4.21 ve 4.22’de ise sırasıyla pH4, pH7 ve pH11’nin farklı sıcaklıklardaki riboflavin salımının üç boyutta grafikleri verilmiştir.



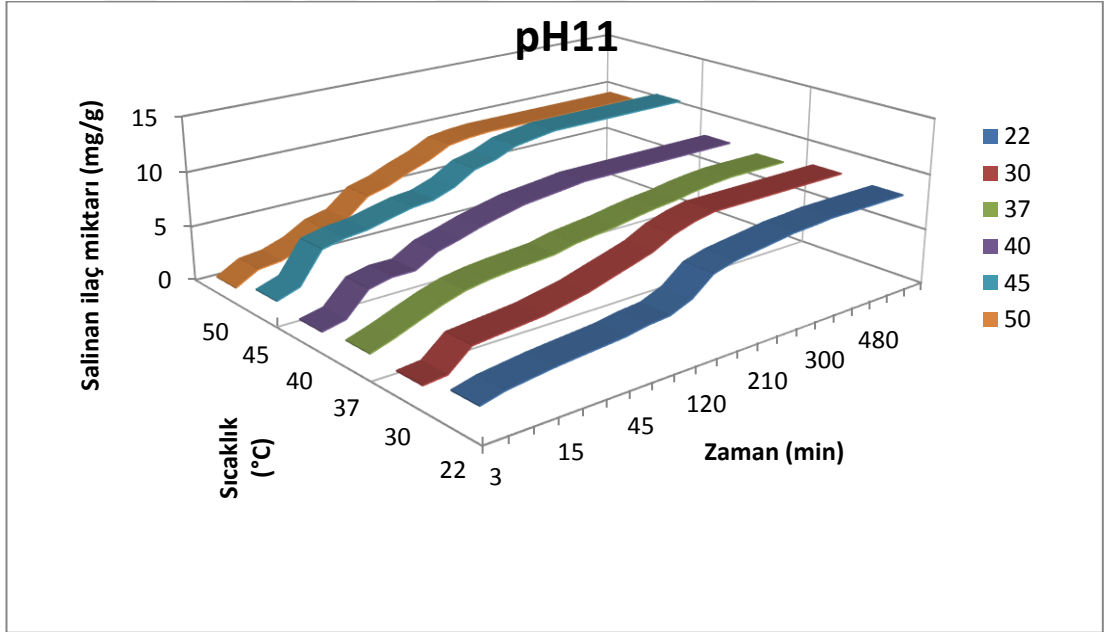
Şekil 4.19. 22°C’de ve farklı pH’larda ilaç salım değişiminin üç boyutlu grafiği



Şekil 4.20. pH4’te ve farklı sıcaklıklarda ilaç salım değişiminin üç boyutlu grafiği



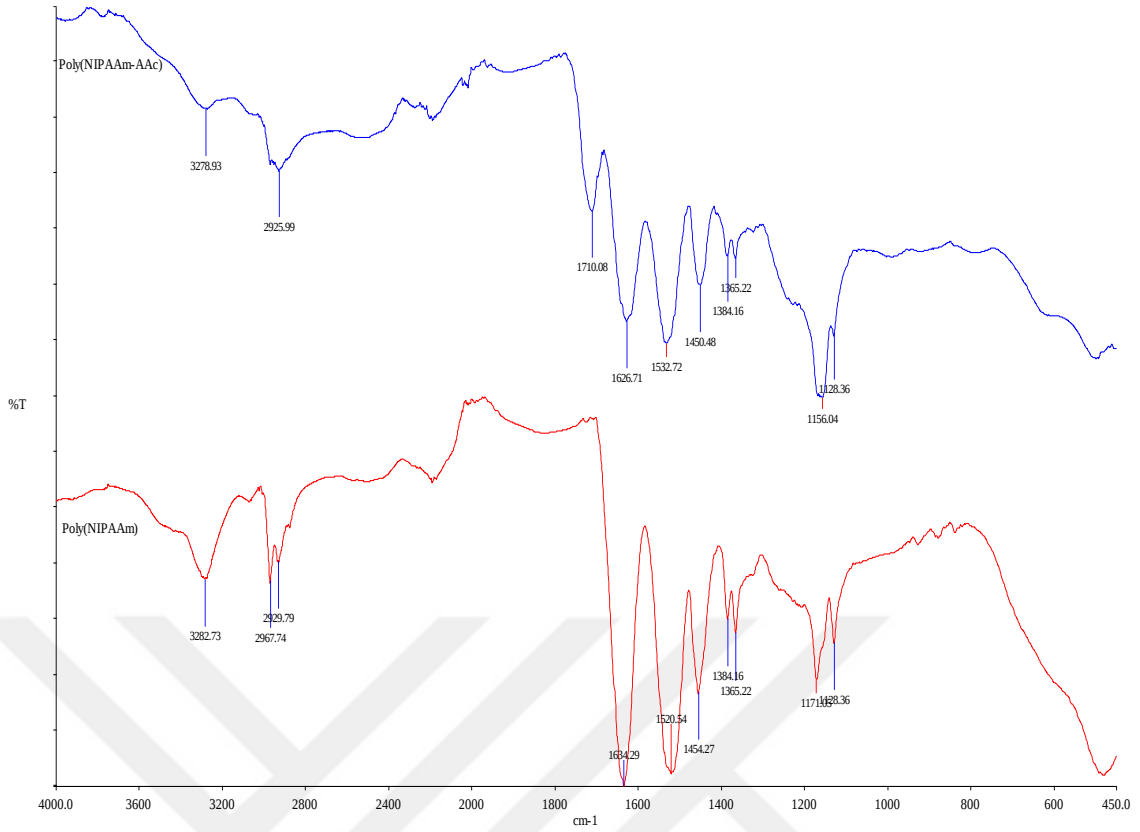
Şekil 4.21. pH7’de ve farklı sıcaklıklarda ilaç salım değişiminin üç boyutlu grafiği



Şekil 4.22. pH11’de ve farklı sıcaklıklarda ilaç salım değişiminin üç boyutlu grafiği

4.5.9. Poli(NIPA) ve Poli(NIPA-ko-AAc) numunelerin FTIR sonuçları

Poli(NIPA) ve poli(NIPA-co-AAc) hidrojellerinin yapısı FTIR Spektroskopisi kullanılarak analiz edilmiştir. Şekil 4.23 poli(NIPA) ve poli(NIPA-co-AAc) hidrojellerin FTIR Spektrumunu göstermektedir.

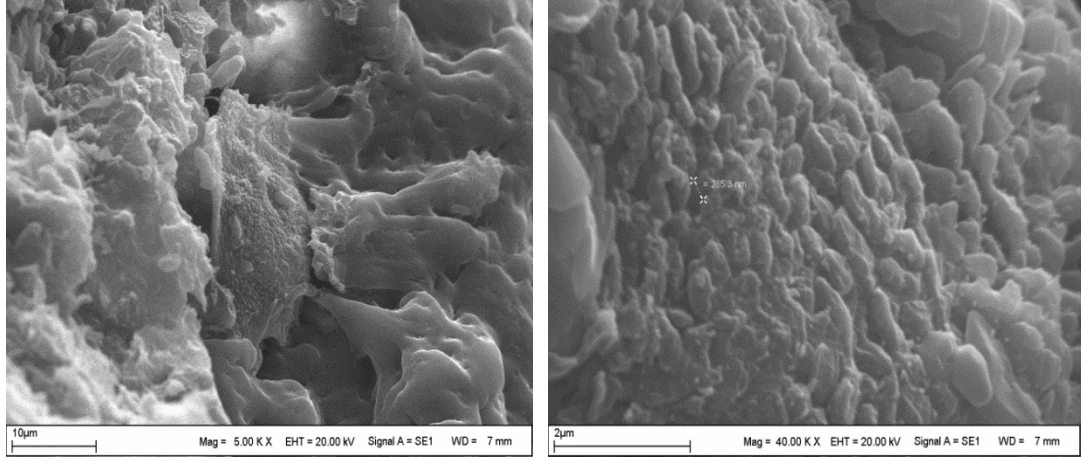


Şekil 4.23. Poli(NIPA) ve poli(NIPA-co-AAc) hidrojel numunelerin FTIR spektrumları

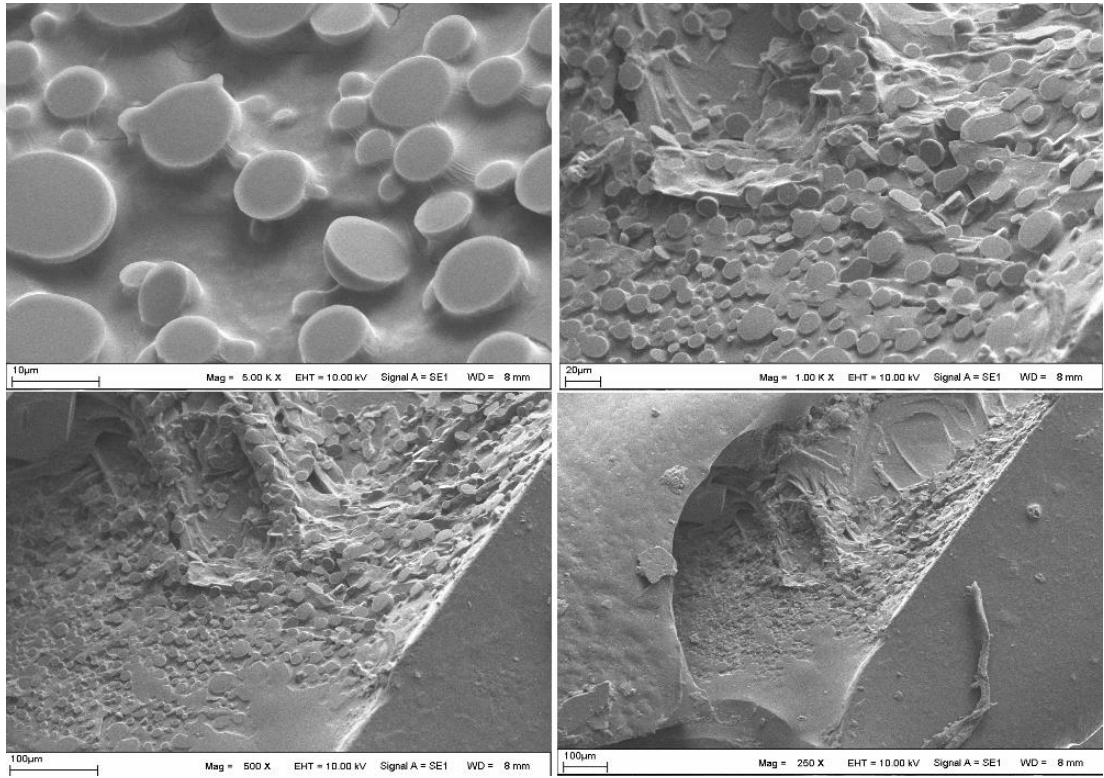
1454.57, 1450.48, 1384.16 ve 1365.22 cm^{-1} dalga boylarındaki pikler NIPA içerisinde bulunan $-\text{CH}_3$ gruplarının (izopropilden kaynaklanan) göstermektedir. 1634.29 ve 1626.71 cm^{-1} dalga boylarında görülen karakteristik pikler ise NIPA içerisinde bulunan $-\text{C}=\text{O}$ gruplarına (amitten kaynaklanan) aittir. Sadece poli (NIPA-co-AAc) yapısında görülen 1710.08 cm^{-1} deki pik PAAc'nin karboksil grubunda bulunan $\text{C}=\text{O}$ bağına aittir. 1532.72 ve 1520.34 cm^{-1} deki pikler sırasıyla poli(NIPA-co-AAc) ve poli(NIPA)'de bulunan $-\text{CH}_2$ gruplarını göstermektedir. 2929.79, 2967.74 ve 2925.99 cm^{-1} deki pikler NIPA ve AAc'deki $-\text{CH}$ gruplarını, 1171.83, 1128.36 ve 1156.04 cm^{-1} deki pikler ise NIPA'daki $-\text{C}-\text{N}$ gruplarını göstermektedir.

4.5.10. SEM Analiz Görüntüleri

Şekil 4.24'de sentezlenmiş mikrojel ve IPN yapılı hidrojin SEM analiz sonuçları görünmektedir.



(a)



(b)

Şekil 4.24. (a) Mikrojel (b) IPN hidrojel SEM görüntüleri

Yukarıdaki görüntülerden, mikrojellerin boyutları 1-10 µm aralığında değiştiği anlaşılmaktadır.

4.6. RSM Sonuçları

Hidrojin salım oranı optimizasyonunda kullanılan modelin ANOVA testi Sonuçları Çizelge 4.2’de sunulmuştur.

Çizelgede görülen prob>F değerleri için kıyaslama yapılmış ve salım oranı yanıtına en önemli etkinin süre (C) olduğu belirlenmiştir. Parametrelerin etkinlikleri

prob>F değerlerine göre süre (C), sürenin karesi (C²), sıcaklık (B), pH (A), sıcaklık ile sürenin çarpımı (BC) ve pH'ın karesi (A²) şeklinde sıralanmaktadır. Modelin F-değeri 34.42 olup, model is önemlidir. "Prob > F" değeri 0.05 ten küçük olup, model terimlerinin önemli olduğu görülmüştür. Bu durumda, A, B, C, A², C², BC önemli model terimleridir. 0.1'den büyük olan model terimleri önemsiz olarak değerlendirilebilir. Standart sapma, 0.058, regresyon katsayısı (R²), 0.98 ve düzeltilmiş regresyon katsayısı (R²_{adj}), 0.95 olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.2. ANOVA Sonuçları

Kaynak	Kareler Toplamı	F Değeri	Prob > F	
Model	1.03	34.42	< 0.0001	önemli
A	0.060	18.05	0.0038	
B	0.088	26.48	0.0013	
C	0.58	173.42	< 0.0001	
A ²	0.020	5.95	0.0448	
B ²	1.617x10 ⁻⁴	0.049	0.8317	
C ²	0.21	64.07	< 0.0001	
AB	7.921 x10 ⁻³	2.38	0.1664	
AC	4.523 x10 ⁻³	1.36	0.2815	
BC	0.050	15.19	0.0059	
Artık	0.023			

Kodlanmış ve gerçek faktörler cinsinden hidrojelın salım oranı aşağıdaki eşitliklerde verilmiştir (Eşitlik 4.1, Eşitlik 4.2).

Salım Oranı =

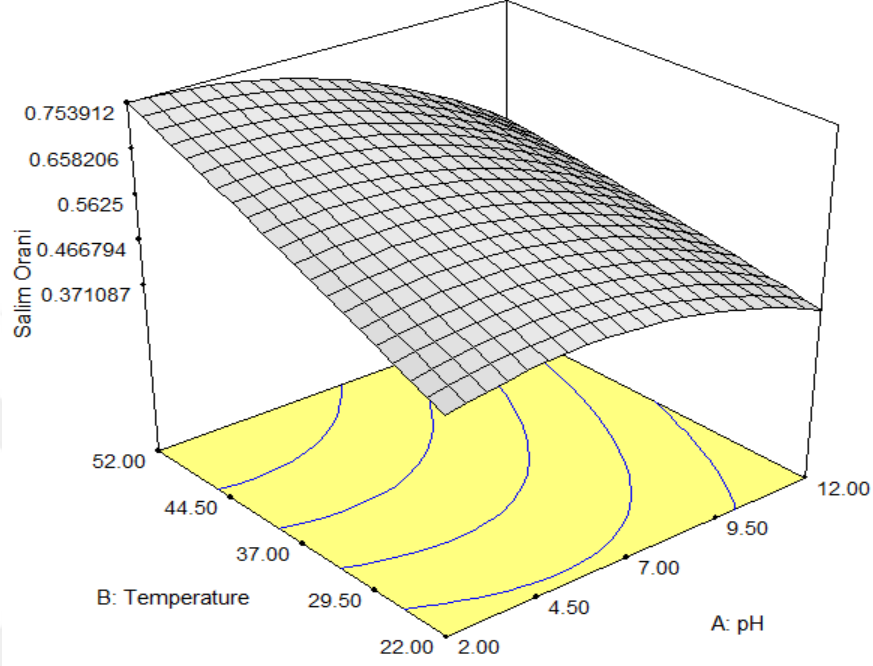
$$0.59 - 0.087 \cdot A + 0.10 \cdot B + 0.27 \cdot C - 0.069 \cdot A^2 - 6.198 \cdot 10^{-3} \cdot B^2 - 0.22 \cdot C^2 - 0.044 \cdot A \cdot B - 0.034 \cdot A \cdot C + 0.11 \cdot B \cdot C \quad (4.1)$$

Salım Oranı =

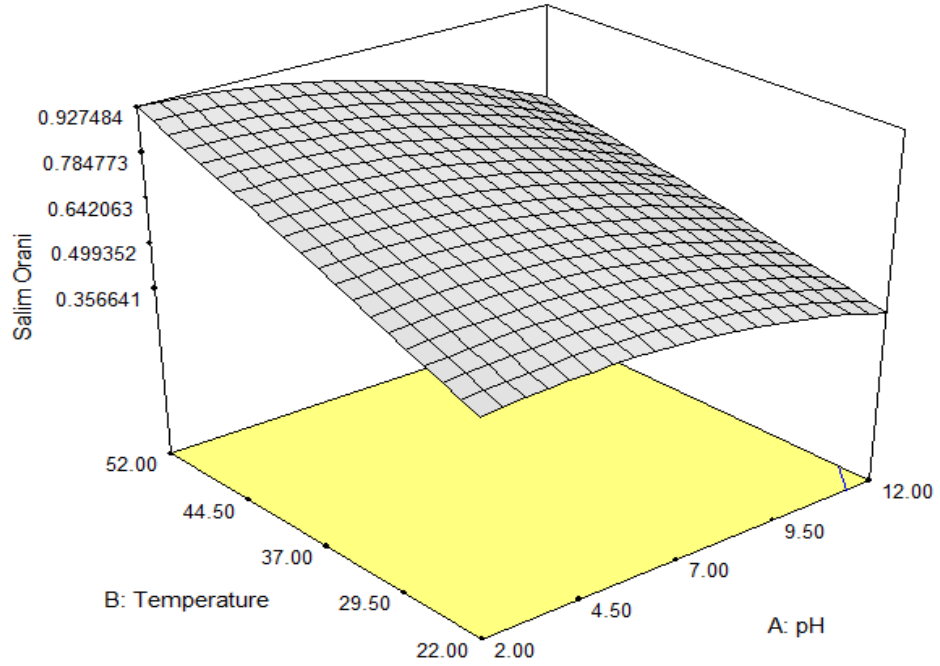
$$\begin{aligned} & -0.14071 + 0.049835 \cdot \text{pH} + 5.58723 \cdot 10^{-3} \cdot \text{Sıcaklık} + 2.37180 \cdot 10^{-3} \cdot \text{Süre} \\ & - 2.74090 \cdot 10^{-3} \cdot \text{pH}^2 - 2.75444 \cdot 10^{-5} \cdot \text{Sıcaklık}^2 - 5.17163 \cdot 10^{-6} \cdot \text{Süre}^2 \\ & - 5.93333 \cdot 10^{-4} \cdot \text{pH} \cdot \text{Sıcaklık} - 3.22542 \cdot 10^{-5} \cdot \text{pH} \cdot \text{Süre} + 3.59073 \cdot 10^{-5} \\ & \cdot \text{Sıcaklık} \cdot \text{Süre} \end{aligned} \quad (4.2)$$

Süre değeri 211.5 min olmak üzere pH ve sıcaklık faktörlerinin Salım Oranı üzerindeki etkileri üç boyutlu grafik olarak Şekil 4.25'te verilmiştir.

Salım oranının maksimize edildiği optimizasyon sonucu Şekil 4.26'da görülmektedir. Buna göre pH=2.42, sıcaklık= 51.58°C ve süre=345.82 min için salım oranının yaklaşık 0.92 olacağı öngörüsünde bulunulmuştur.



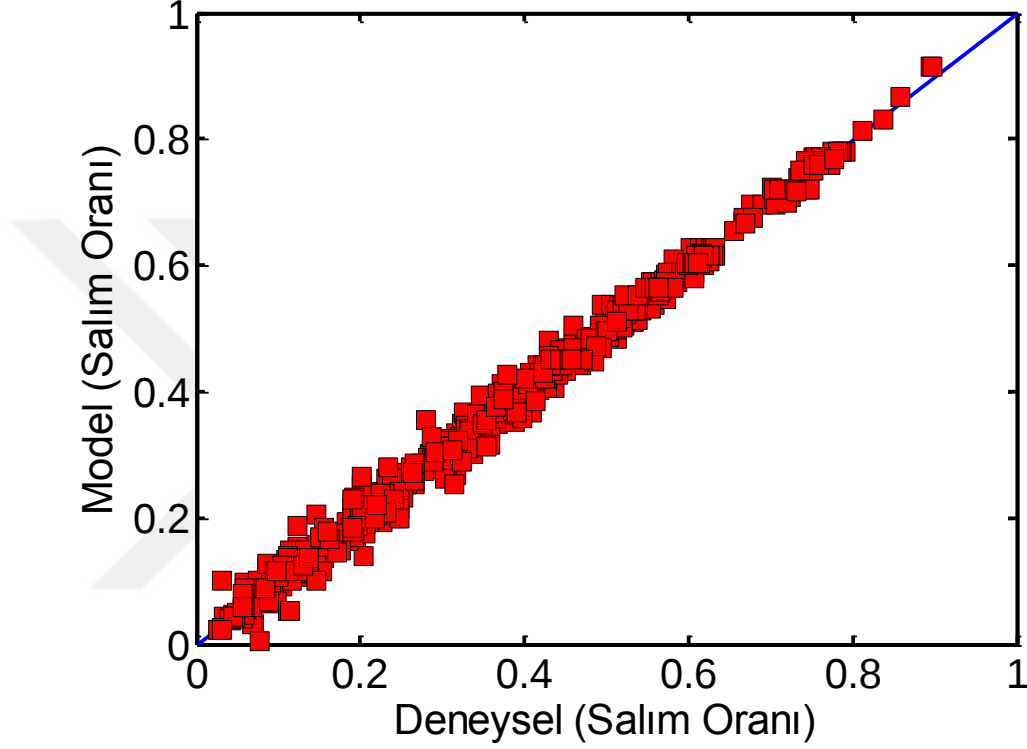
Şekil 4.25. pH ve sıcaklık faktörlerinin salım oranı üzerine etkisi



Şekil 4.26. Salım oranının maksimize edildiği optimizasyon sonuçları

4.7. YSA Modelleme Sonuçları

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen veriler YSA ile modellenmiş ve geliştirilen modelin başarısı istatistiksel yöntemlerle test edilmiştir. YSA modeli ve deneysel verilerin kıyaslaması, eğitim ve test verileri için sırasıyla Şekil 4.27 ve 4.28’de verilmiştir. Başka bir gösterim şekli ile, yine deneysel ve model öngörülerinin kıyaslaması Şekil 4.29 ve 4.30’dan görülebilir.



Şekil 4.27. YSA eğitim sonuçları

Model başarısının değerlendirilmesi için dört istatistiki değerlendirme fonksiyonu hesaplanarak Çizelge 4.3’te sunulmuştur. Model başarısını değerlendirmede, Ortalama Hata Kareleri Toplamının Karekökü (RMSE), Hata Kareleri Ortalaması (MSE) ve Ortalama Mutlak Hata Yüzdesi (MAPE (%)) değerlerinin düşük Korelasyon Katsayısı (R) değerinin ise yüksek (1’e yakın) olması baz alınmaktadır. Çalışmada kullanılan istatistiki değerlendirme fonksiyonlarının eşitlikleri aşağıda verilmiştir.

$$R = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}} \quad (4.3)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (y_i - x_i)^2}{N}} \quad (4.4)$$

$$MAPE (\%) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(\left| \frac{y_i - x_i}{x_i} \right| \right) \cdot 100 \quad (4.5)$$

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - x_i)^2 \quad (4.6)$$

Burada;

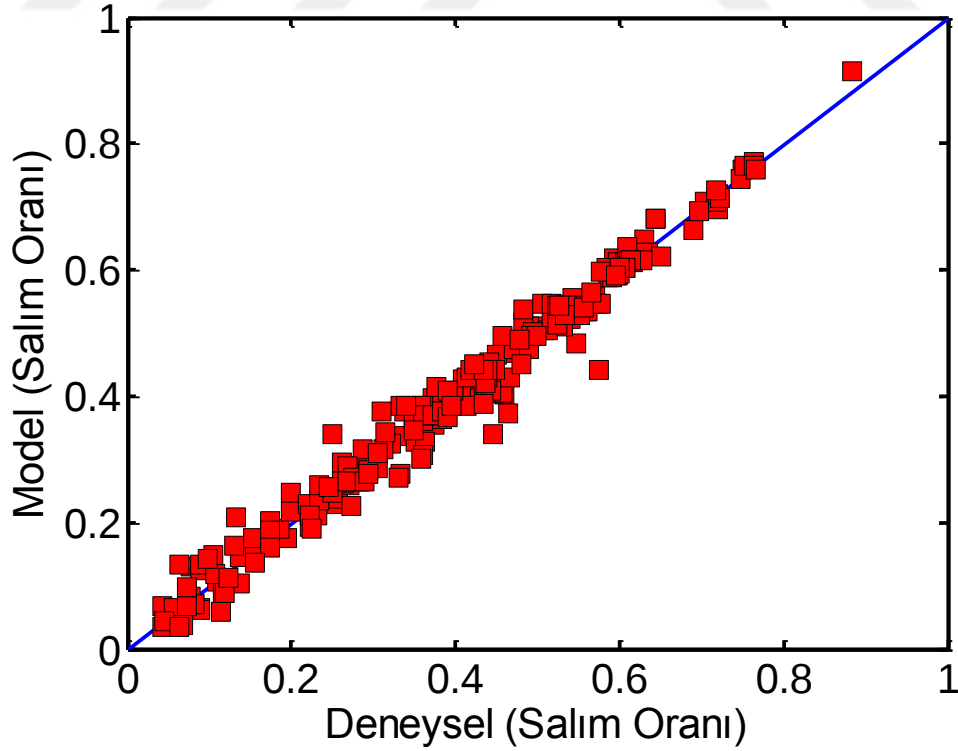
x_i : i. deneysel değer,

y_i : i. öngörü değeri,

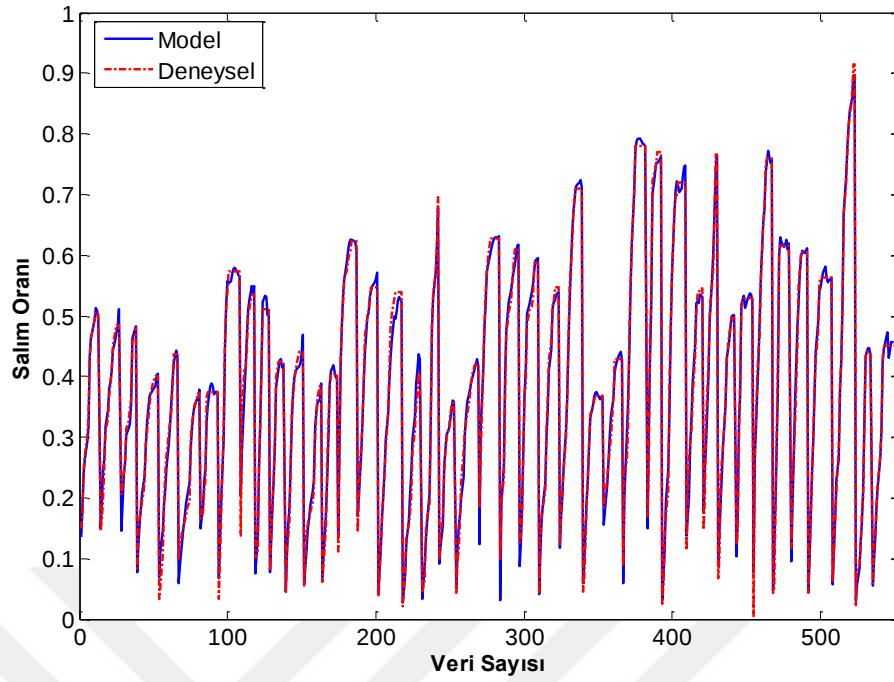
N: veri sayısı,

$\bar{x}$: deneysel değerlerin ortalaması,

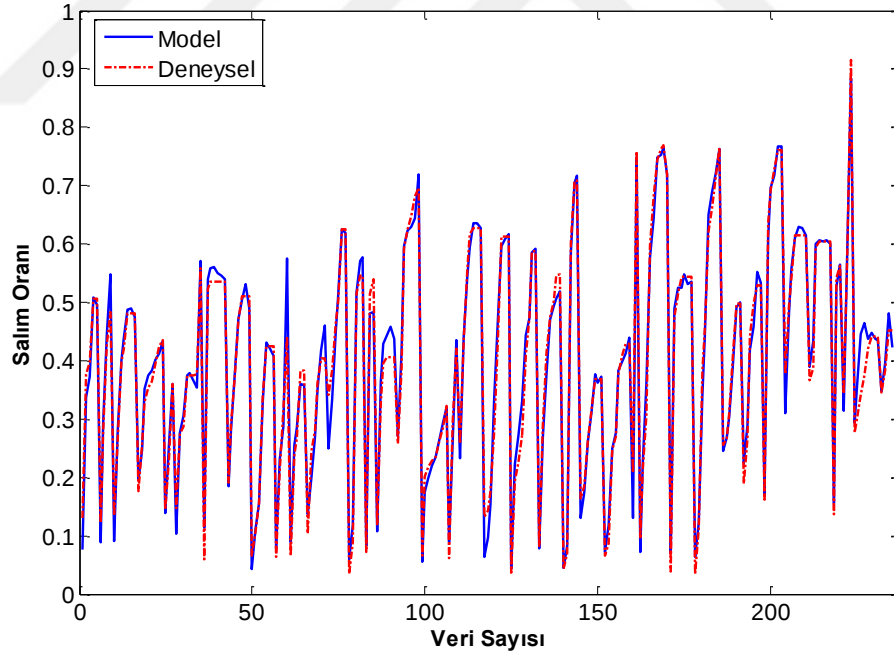
$\bar{y}$: modelden elde edilen değerlerin ortalaması olarak tanımlanır.



Şekil 4.28. YSA test sonuçları



Şekil 4.29. YSA eğitim verileri içi deneysel – model uyumu



Şekil 4.30. YSA test verileri içi deneysel – model uyumu

Aşağıdaki çizelgeden de anlaşılacağı üzere geliştirilen YSA modeli başarılı sonuçlar üretmiştir ve ilaç hidrojellerin salımının incelenmesinde kullanılabilir niteliktedir.

Çizelge 4.3. YSA Modeli için istatistiki hesaplamalar

Eğitim verisi					Test verisi			
Model	R	MAPE (%)	RMSE	MSE	R	MAPE (%)	RMSE	MSE
ANN	0.9953	6.4348	0.0188	3.5405×10^{-4}	0.9894	8.3087	0.0274	7.5081×10^{-4}

Bu tez çalışmasında, RSM ve YSA le geliştirilen modeller kıyasladığında YSA modelinin RSM'ye göre çok belirgin bir üstünlük sağladığı Çizelge 4.4 incelendiğinde açıkça görülmektedir. RSM yöntemi belirli sayıda ve bölgelerde yapılan deneylerin sonuçlarına göre model ürettiğinden bu değerler arasındaki artış ve azalışları tahmin edememektedir. Çünkü önerilen RSM modeli quadratik yapıdadır. Ancak daha fazla veri ve farklı koşullarda yapılmış deneysel sonuçların kullanılması ile modellenen YSA yapısı belirtilen bu tür artış ve azalışları değerlendirebilmekte ve bu değerlendirmeler sonucunda modeli türetmektedir.

RSM yöntemi ile oluşturulan modelin tüm deneysel verilere uygulanması sonucu istatistiki değerlendirmelerin yer aldığı çizelge aşağıda verilmiştir (Çizelge 4.4). Ayrıca, Şekil 4.31'de RSM modeli ve deneysel verilerin grafikse gösterimi sunulmuştur.

Çizelge 4.4. RSM model sonuçlarının değerlendirilmesi

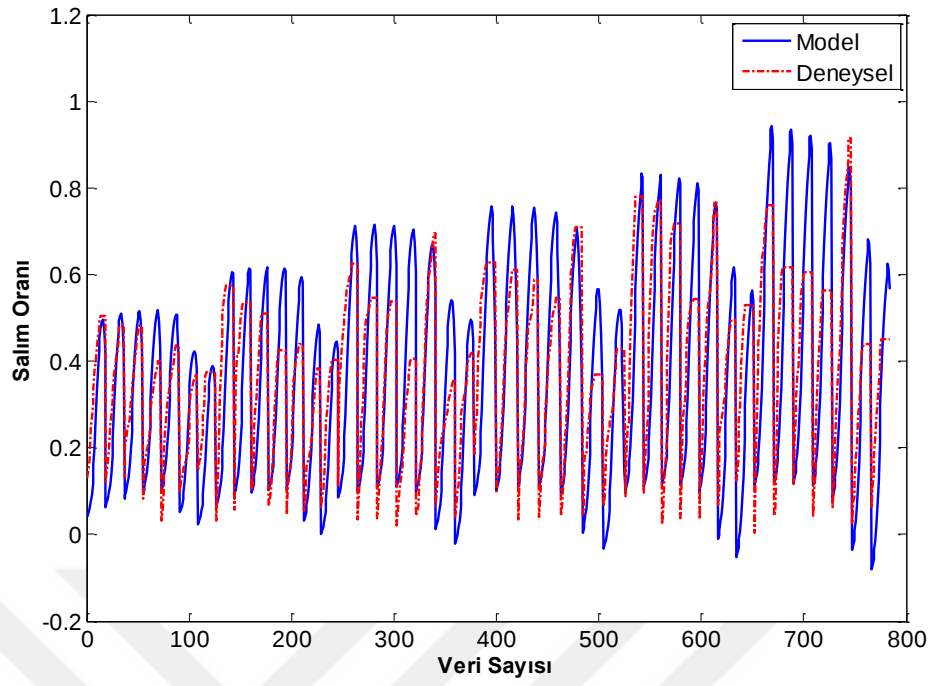
Tüm veriler				
Model	R	MAPE (%)	RMSE	MSE
RSM	0.8439	119.3	0.1334	0.0179

MAPE: Ortalama Mutlak Hata Yüzdesi

R: Korelasyon Katsayısı

RMSE: Ortalama hata kareleri toplamının karekökü

MSE: Hata kareleri ortalaması



Şekil 4.31. Deneysel-RSM model uyumu

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında emülsyon ve çözelti polimerizasyon yöntemleriyle iç içe geçmiş ağ yapılı poli(NIPA-ko-AAc) hidrojel­ler sentezlenmiş ve sentezlen hidrojel­lerin karakterizasyonu yapılmıştır. Hazırlanan hidrojel­lerin karakterizasyonunda fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) ve taramalı elektron mikroskopu (SEM) kullanılmıştır. Hidrojellere riboflavin ilacı yüklenerek farklı sıcaklık ve pH’larda ilaç salım davranışı araştırılmıştır. Elde edilen deneysel sonuçlardan yararlanılarak hidrojel­lerden ilaç salımının RSM ve YSA ile modellenmesi gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde YSA modelinin RSM’ye daha iyi sonuçlar ürettiği tespit edilmiştir. Geliştirilen YSA modeli hidrojel­lerden ilaç salımı davranışını öngörmeye kullanılabilir niteliktedir.

Bu tezd­en elde edilen sonuçlar, sonraki çalışmalara ışık tutacaktır. Hidrojellere, günümüzde yaygın olan hastalıklı bölge odaklı tedavinin daha iyi sonuçlar vereceği hastalıklarda kullanılmak üzere, tıp ve eczacılık gibi farklı disiplinlerle de işbirliği içerisinde çalışılarak ilgili ilaçlar yüklenebilir. Bu hidrojel­ler kullanılarak öncelikle hayvan deneylerinde ve sonrasında hasta odaklı çalışmalar gerçekleştirilebilir. Geliştirilecek modeller yardımıyla da ilaç salım mekanizması önceden ortaya konabilir.

KAYNAKLAR

- [1] G. Gerlach, K. F. Arndt, *Hydrogel Sensors and Actuators*, Vol. 6, Dresden, Germany, 2009 p.ix.
- [2] M. Heskins , JE. Guillet, *Solution Properties of Poly(N-isopropylacrylamide)*. **J Macromol Sci. Chem.** (1968) A2,1441–1455.
- [3] H.G. Schild *Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application*. **Prog Polym. Sci.**, 1992, 17:163–249.
- [4] Baysal, B., *Polimer kimyası*, Çağlayan Basımevi, Ankara, 1981.
- [5] Yasemin KİŞMİR. *Bazı polimer jellerin hazırlanması ve ilaç aktif madde salınımında kullanılması*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul üniversitesi Türkiye, 2011.
- [6] G. G. Odian, *Principles of Polymerization*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1981, pp. 271- 469.
- [7] G. G. Odian, *Principles of Polymerization* 4rd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, pp.6-19.
- [8] M.E. Byrne, K. Park, N.A. Peppas, *Molecular imprinting within hydrogels*, **Advanced Drug Delivery Reviews**, 54, (2002) 149-161.
- [9] C. C. Lin, and A. T. Metters, *Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling*. **Advanced drug delivery reviews**, 58 (12-13): (2006)1379–408.
- [10] K. Park, S. W. W. Shalably, H. Park, “Biodegradable hydrogels for drug delivery”, **Technomic Publishing Co. Inc.**, (1993) 2-3.
- [11] K. Y. Lee et S. H. Yuk, *Polymeric protein delivery systems*. **Prog. Polym. Sci.**, 32, (2007) 669–697.
- [12] M. Hamidi, A. Azadi, P. Rafiei, *Hydrogel nanoparticles in drug delivery*, **Advanced Drug Delivery Reviews**, 60, (2008) 1638–1649.
- [13] L. Takashi, T. Hatsumi, M. Makoto, I. Takashi, G. Takehiko, S. Shuji, *Synthesis of porous poly (N-isopropylacrylamide) gel beads by sedimentation polymerization and their morphology*, **J Appl Polym Sci**, 104 (2) (2007) 842.
- [14] L. Yang, J. S. Chu, J. A. Fix, *Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation*. **Int J Pharm**, 235 (2002) 1–15.
- [15] Y.S Lipatov, *Polymer blends and interpenetrating polymer networks at the interface with solids*, **Prog. Polym. Sci.**, 27 (2002) 1721-1801.
- [16] X.Z. Zhang, R. X. Zhou, *Synthesis of temperature-sensitive hydrogel with improved surface property*, **J. Colloid Interface Sci.**, 223 (2000) 311-313.
- [17] Polymerics GMBH, 2009, IPN Technology, Germany, http://www.polymeric.de/technology/ipn_en.html Ziyaret Tarihi, 15 Ocak 2016.
- [18] Z. Maolin, L. Jun,Y. Min, H. Hongfei, *The swelling behaviour of radiation prepared semi-interpenetrating polymer networks composed of polyNIPAAm and hydrophilic polymers*, **Radiat Phys Chem**, 58 (2000) 397–400.
- [19] M. C. Hacker, A. G. Mikos, *Synthetic polymers, principles of regenerative medicine*. 2nd ed., 2011 p. 587–622.
- [20] S. Murugesh and B. K. Mandal, “A review on interpenetrating polymer network,” **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, vol. 4, (2012) pp. 1–7.
- [21] J. Siepmann, R. Siegel, and M. Rathbone, *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, Eds Spinger New York NY, (2012) pp 75-76.

- [22] N. A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa, *Hydrogels in pharmaceutical formulations*, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 50 (1), (2000) 27-46.
- [23] L. Ding, I. Hennig, S. E. Evsyukov, *Nonionic hydrogels by copolymerization of vinylene carbonate and oligo (ethylene glycol) vinyl ethers*. *Polymer*, 42, 2001, 2745-2753.
- [24] Y. Yong Qiu, P. Kinam, *Environment-sensitive hydrogels for drug delivery*, **Advanced Drug Delivery Reviews**, 53, (2001) 321–339.
- [25] G. Mocanu, D. Mihai, V. Dulong, L. Picton, D. L. Cerf, M. Moscovici, *Anionic polysaccharide hydrogels with thermosensitive properties*, *Carbohydrate*, **Polymers**, 83 (1), 2011, 52-59.
- [26] S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, *Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems*. **Acta Poloniae Pharm.** 67, (2010) 217–223.
- [27] B.A. Firestone, R.A. Siegel, *Kinetics and mechanisms of water sorption in hydrophobic, ionizable copolymer gels*. **J. Appl. Polym. Sci.** 43 (1991) 901–914.
- [28] J. Kost, *Intelligent drug delivery systems*, In *Encyclopaedia of Controlled Drug Delivery* (Mathiowitz, E., ed.), John Wiley & Sons, 1999, pp. 445–459.
- [29] A.M. Lowman and N.A. Peppas, *Encyclopaedia of Hydrogels as Controlled Drug Delivery*, Hydrogels in Mathiowitz E, 32, News York, wiley, 1999, 397–418.
- [30] L.E. Bromberg, E.S. Ron, *Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery*, **Adv. Drug Deliv. Rev.** 31 (1998)197–221.
- [31] M. Zrinyi, D. Szabo, H. G. Kilian, *Kinetics of the shape change of magnetic field sensitive polymer gels*. **Polymer Gels and Networks**, 6, 1998, 441-454.
- [32] E. S. Gil and S.M. Hudson, *Stimuli responsive polymers and their bioconjugates*, **Progress in Polymer Sciences**, 29 (12), 2004, 1173-222.
- [33] L. Doug et al., *Controlled release of amylase from a thermal and pH-sensitive, macroporous hydrogel*. **J. Control. Release**, 19, (1992) 171–178.
- [34] J. Crank, *The mathematics of diffusion*. 2nd ed.: Oxford University Press inc., United States, 1975, p.1-352.
- [35] G. Singh, *Hydrogel as a novel drug delivery system, a review*. **J. Fundam. Pharm. Res.**, 2(1) (2014) 35-48.
- [36] G. Filipcsei, J. Fehér, M. Zrinyi, *Electric field sensitive neutral polymer gel*, **Journal of Molecular Structure**, 554, (2000) 109-117.
- [37] E. Heim, S. Harling, F. Ludwig, H. Menzel, M. Schilling “*Fluxgate magnetorelaxometry for characterization of hydrogel polymerization kinetics and physical entrapment capacity*”, **Journal of Physics Condensed Matter**, 20, 204106, (2008) 5pp.
- [38] R. M. Ottenbrite, K. Park, *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook*, New York, 65(4), 2010, 342-365.
- [39] E.M. Ahmed, *Hydrogel: Preparation, characterization, and applications*, **J. Adv Res**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>. (2013).
- [40] Kiatkamjornwong Suda. *Superabsorbent polymers and superabsorbent polymer composites*, **Science Asia**, 33(Suppl.):1 (2007) 39–43.
- [41] W. Musial, J. Pluta and J. Michalek, *Thermosensitive microgels of poly-N-isopropylacrylamide for drug carriers-practical approach to synthesis*, **Acta Poloniae Pharmaceutica Drug research**, vol.72 No. 3 (2015) pp. 409-422.

- [42] O. Tomonari, N. Kana, N. Tadashi, K.Seiji, N. Takamasa, *Synthesis of hydrogel beads having phosphinic acid groups and its adsorption ability for lanthanide ions. React. Funct. Polym.* 66 (6) (2006) 25–33.
- [43] N. Zuhail (2008). *Invers-Süspansiyon Polimerizasyon Yöntemiyle Hazırlanan Mikrokürelerin Karakterizasyonu ve İlaç Salınımı Çalışmaları*. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye, 2008.
- [44] X.Yang, J. C. Kim, and H. J. Seo, **J. Disper. Sci. Technol.**, 33 (2012) 1233-1239.
- [45] D. Saraydin, H.N. Oztop, E. Karadag, Y. Caldiran, O. Guven , *Influence of some amino acids on the dynamic swelling behavior of radiation-induced acrylamide hydrogel*, **Appl. Bio.and Biotech.** 82, (1999), 115-125.
- [46] C. Peniche, M.E. Cohen, B. Vazquez, JS Romen *Water sorption of flexible networks based on 2-hydroxyethyl methacrylate-triethylenglycol dimethacrylate copolymers Polymer*, 38, 1997, 5977- 5982.
- [47] C. Boztepe, M. Solener, M. Yuceer, A. Kunkul & O. S. Kabasakal, *Modeling of Swelling Behaviors of Acrylamide-Based Polymeric Hydrogels by Intelligent System*, **Journal of Dispersion Science and Technology**, 36:11, 1647-1656, DOI:10.1080/01932691.2014.996892, (2015).
- [48] D. Saraydin, 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, A41(4): (2004) 421-433.
- [49] M.T. Ende, N.A. Peppas, *Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. I. Polymer characterization. Journal of Applied Polymer Science*, 59 (1996) 673-685.
- [50] N.A. Peppas, N.M. Franson, *The swelling interface number as a criterion for prediction of diffusional solute release mechanisms in swellable polymers. Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition*, 21(1983) 983-997.
- [51] H. G. Schild, "Poly (N-isopropylacrylamide): Experiment, Theory and Application," **Progress in Polymer Science**, vol. 17, (1992) p.163-249.
- [52] S. Chaterji et al. "Smart polymeric gels: Redefining the limits of biomedical devices", **Progress in Polymer Science**, vol. 32, (2007) p. 1083-1122.
- [53] H. Naeem, Z. Farooqi, L. Shah, M. Siddiq, *Synthesis and characterization of p(NIPAM-AA-AAm) microgels for tuning of optical properties of silver nanoparticles*, **J. Polym. Res.** 19, (2012) 1–10.
- [54] Z. H. Farooqi, A. Khan, M. Siddiq, *Temperature-induced volume change and glucose sensitivity of poly[(N-isopropylacrylamide)-co-acrylamide-co-(phenylboronic acid)] microgels*, **Polym. Int.** 60, (2011a) 1481–1486.
- [55] D. Saraydin, and E. Karadag, *A comparison of adsorption isotherms of crosslinked poly (N-vinylpyrrolidone)-basic brown 1 binding system*, **Turkish Journal of Chemistry**, 20 (3), (1996) 234-243.
- [56] N. Kashyap and N. Kumar, "Hydrogels for Pharmaceutical and Biomedical Applications" **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, Vol. 22, No. 2, (2005) pp. 107-150.
- [57] Anushree Datta, "Characterization of polyethylene glycol hydrogels for biomedical applications", Master of Science's Thesis, B.E. University of Pune, 2007, p.13.
- [58] A.R. Khare, N.A. Peppas *Release behavior of bioactive agents from pH-sensitive hydrogels. J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 4 (1993) 275–289.

- [59] S. Z. Song, S. H. Kim, J. R. Cardinal & S. W. Kim, *Progestin permeation through polymer membranes, V. Progesterone release from monolithic hydrogel devices*, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 70, (1981) 216-219.
- [60] S. W. Kim, Y. H. Bae, & T. Okano, *Hydrogels: swelling, Drug Loading and Release*, **Pharmaceutical Research**, 9, (1992) 283-290.
- [61] R. G. Gilbert, *"Emulsion Polymerization: a mechanistic approach"*, Academic Press, London, (1995) pp 362.
- [62] B. Amsden, *Solute diffusion within hydrogels. Mechanisms and models, macromolecules*, Vol.31 (1998) 8382–8395.
- [63] V.V. Ranade, *"Drug delivery systems". Implants in drug delivery*. **Journal of Clinical Pharmacology**, 30 (1990). pp. 871-889.
- [64] R. Langer et N.A. Peppas *"Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems"*. **Biomaterials** 2 (1981) pp. 201-214.
- [65] J. Siepmann, N.A. Peppas, *Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)*, **Adv. Drug Deliv. Rev.** 48, (2001) 139–157.
- [66] M. Dittgen, M. Durrani, et K. Lehmann *"Acrylic polymers". A review of pharmaceutical applications*. **S.T.P. Pharma Sciences**, 7 (1997) pp. 403-437.
- [67] H.J. Powers, *Riboflavin (vitamin B-2) and health*, **Am. J. Clin. Nutr.** 77 (6) 1352e1360, (Jun.2003).
- [68] R. T. Leshner *"Riboflavin deficiency-a reversible neurodegenerative disease"* **Annals of Neurology**, vol. 10, (1981) pp. 294–295.
- [69] J. Schoenen, J. Jacquy, and M. Lenaerts *"Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial"* **Neurology**, vol. 50, no. 2 (1998) pp. 466–470.
- [70] D.C. Montgomery, *Design and Analysis of Experiments*. 5th Edition, Wiley, New York (2001).
- [71] J.R. Banga, E. Balsa-Canto, C.G. Moles, A.A. Alonso, *Improving food processing using modern optimization methods*. **Trends Food Sci & Tech**, 14 (2003) 131-144.
- [72] R.H. Myers, D.C. Montgomery, *Response Surface Methodology, Process and Product Optimization Using Designed Experiments*, 2nd ed. John Wiley and Sons, New York, 1995.
- [73] İ. Eren. *Patateslerin osmotik dehidrasyonunun "response surface" metodu kullanılarak optimizasyonu*. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İzmir, Türkiye, 2004.
- [74] D. Thompson, *Response Surface Experimentation*. **J Food Process Preservation**, 6: (1982) 155-188.
- [75] F. İkiz, H. Püskülcü, Ş. Eren. *İstatistiğe Giriş. Barış Yayınları*, Fakülteler Kitabevi, 6. baskı, İzmir, Türkiye, 2000.
- [76] E. D. Castillo, *Process Optimization, a Statistical Approach*. Springer Science + Business Media, LLC, New York, (2007).
- [77] Box GEP, N.R. Draper *Empirical Model Building and Response Surfaces*. 2nd ed. John Wiley and Sons, New York, NY, 2007.
- [78] E. Öztemel, *Yapay Sinir Ağları. Papatya Yayıncılık*, İstanbul, (2003).
- [79] Ş. Sağıroğlu, E. Beşdok, M. Erler, *Mühendislikte Yapay Zeka Uygulamaları-1: Yapay Sinir Ağları*. Ufuk Kitap Kirtasiye-Yayıncılık, Kayseri, (2003).

- [80] A. Sarimeseli, M. Yuceer, *Investigation Of Infrared Drying Behaviour Of Spinach Leaves Using ANN Methodology And Dried Product Quality*, **Chemical and Process Engineering** 36 (4), (2015) 425-436.
- [81] T. Karadağ, M. Yüceer, T. Abbasov, *A large-scale measurement, analysis and modelling of electromagnetic radiation levels in the vicinity of GSM/UMTS base stations in an urban area*, **Radiat Prot Dosimetry**, 168(1): (2016 Jan) 134-147
- [82] A. Sarimeseli, M. A. Coskun, M. Yuceer, *Modeling microwave drying kinetics of thyme (Thymus Vulgaris L.) leaves using ANN methodology and dried product quality*, **Journal of Food Processing and Preservation** 38 (1), (2014) 558-564.
- [83] E. Karadurmus, M. Cesmeci, M. Yuceer, R. Berber, *An artificial neural network model for the effects of chicken manure on ground water*, **Applied Soft Computing** 12 (1), (2012) 494-497.
- [84] T. Abbasov, M. Yuceer, Z. Yildiz, *Estimation of Magnetic Field Intensity for the Magnetic Packed Beds Using Artificial Neural Networks*, **International Review of Chemical Engineering** 3 (6), (2011) 755-759.
- [85] M. Yuceer, *Artificial neural network models for HFCS isomerization process*, **Neural Computing and Applications** 19 (7), (2010) 979-986.
- [86] Traitel, T., Cohen Y., Kost J., *Characterization of glucose-sensitive insulin release systems in simulated in vivo conditions*, **Biomaterials**, 21 (2000) 1679.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Sanogo BRAHIMA

Doğum Yeri ve Tarihi: VIEUX-BADIEN (Fildişi Sahili) , 20.06.1988

Adres: Bp 43 Dabou/Côte d'Ivoire (Fildişi Sahili).

Tel.: +22508606171

E-Posta: bsanogo@hotmail.fr

Lisans: Endüstriyel Kimya

Yüksek Lisans (Varsa): -

Mesleki Deneyim ve Ödüller: -

Yayın Listesi: