

Kontrollü ilaç salımı için fotoçapraz bağlı poli(etilen glikol) hidrojel

[Photocrosslinked poly(ethylene glycol) hydrogels for controlled drug delivery]

Hakan Ayhan,
Fatma Ayhan

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,
Kimya Bölümü, Biyokimya ve Biyomalzemeler
Araştırma Laboratuvarı, Muğla

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Dr. Hakan Ayhan

Posta Kutusu 48. Muğla 48000, Muğla, Türkiye
Telefon: +90 252 2111506
E-posta: hayhan48@gmail.com

Kayıt Tarihi: 16 Mayıs 2013; Kabul Tarihi: 18 Nisan 2014
[Registered: 16 May 2013; Accepted: 18 April 2014]

ÖZET

Amaç: Sunulan araştırma kapsamında; PEG bazlı hidrojel

Metod: Farklı özelliklere sahip PEG bazlı hidrojel

Bulgular: Makromerin artmasıyla hidrojel şişme derecesinin azaldığı tespit edilmiştir. ATR-FTIR Spektrumlarında PEG-DA hidrojel

Sonuç: Sunulan bu çalışmada sentezlenen tüm hidrojel

Anahtar Kelimeler: Fotopolimerizasyon, hidrojel, kontrollü ilaç salımı, PEG.

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.

ABSTRACT

Objective: In the work presented, synthesis of PEG based hydrogels, characterization of synthesized hydrogels and usage of these hydrogels in controlled drug release systems were studied.

Methods: Synthesis of PEG based hydrogels having different properties was done by free radical photopolymerization by using a photoinitiator. In this stage because of their biocompatibility, poly ethylene glycol Diacrylate (PEG-DA) as macromer; ethylene glycol dimetacrylate (EGDMA) as cross-linker and 2,2 dimethoxy-2 phenylacetophenon (DMPA) as photoinitiator were used. The macromer amounts of 30, 50 and 100%, cross-linker ratio of 0.25, 1.0 and 3% and photoinitiator ratio of 0.1, 0.5 and 1% by weight were selected. In this scope, dynamic swelling behaviour of hydrogels and their suitability for controlled drug release were tested. The surface characterization of the hydrogels was performed by Attenuated Total Reflectance-Fourier Transfer Infrared Spectroscopy (ATR-FTIR) spectrums. The drug release experiments of dry polymer disks with known weight and known loaded drug amount were performed in pH 7.4 and 1.2 buffer solutions with set ionic strengths, in shaking incubator at 37°C constant temperature with a shaking speed of 100 rpm. In the last part of the work, drug activities of synthesized drug-loaded hydrogels were tested in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* bacteria cultures.

Results: A decrease in swelling degree of hydrogel was observed with an increase in macromer ratio. In the ATR-FTIR spectrums, O-H tension, C-H tension, C=O tension, C-O tension vibration bands which can be said to be a characteristic of PEG-DA hydrogels were observed. The rate of drug release in pH 1.2 was observed to be much faster than pH 7.4 for both types of hydrogels. The transport mechanism in hydrogels was determined by a widely used semi-empirical formula. It was observed that selected drug-loaded hydrogels were effective on inhibition of the reproduction of both bacteria.

Conclusion: In the work presented, all of the hydrogels synthesized were found compatible for the controlled drug delivery.

Key Words: Photopolymerization, hydrogels, controlled drug delivery; PEG.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Giriş

Hidrojel, homo- ya da kopolimerlerden meydana gelen, çözünmez, suda kuru ağırlıklarının %10-20'sinden binlerce katına kadar şişebilen, hidrofilik polimer ağ örgüsü yapılarıdır [1,2]. Biyomedikal alanda kontrollü ilaç salım sistemleri olarak kullanılabilen hidrojel yüksek su içerikleri, doğal dokulara benzeyen lastiksi özellikleri ve vücut sıvılarına karşı az ya da çok geçirgen olmalarından dolayı biyomedikal uygulamalar için uygundur. Günümüzde tedavi edici oranda ilaç düzeyinin sürekli korunması, salımın belirli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi amacıyla ve zararlı etkilerin ve gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi gibi avantajları sebebiyle kontrollü ilaç salım sistemleri üzerine birçok çalışma yürütülmektedir [3]. İlaç, bir polimere ya da bir lipide (yağa) bağlandığı ya da kapsül şekline getirildiğinde, ilaç güvenliği ve ilacın istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği büyük oranda artırılabilir [4,5]. Ayrıca hidrojel çevrelerindeki uyarılara karşı cevap verebilirler. Mahkam ve arkadaşları 2004 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada radyasyon polimerizasyonu ile Hidroksietilmetakrilat (HEMA) ve Metakrilat (MAA) bazlı kopolimerler hazırlanmış ve hidrojel pH 1-7.4'deki şişme davranışlarının farklı olduğunu gözlemlemişlerdir [6]. Bütün bu özelliklerinden dolayı, hidrojel ilaç salım kontrollü salım sistemlerinde taşıyıcı olarak kullanımları yıllardır araştırılmaktadır.

Şişme-kontrollü salım sistemlerinde, ilaç ya da protein gibi biyomoleküller sistem içerisine dahil edilir ve daha sonra çevredeki değişikliğe cevap olarak salınır. Hidrojel malzemesinin özelliğine göre, çevredeki pH ya da sıcaklık değişimine cevap olarak şişer ya da büzülür. Bu sistemler, belli koşullarda şiştiklerinde biyomolekülün, jelden dışarıya difüzyonuyla molekül salacak şekilde üretilebilirler. İlaç hidrojel üzerine veya içerisine immobilize etmek için fiziksel tutuklama, elektrostatik etkileşimler, fiziksel adsorpsiyon ve kimyasal bağlanma gibi birçok yöntem kullanılabilir [7]. Her bir tekniğin avantaj ve dezavantajları vardır. Kullanılan metod hidrojel ve ilacın tipine bağlı olarak değişir.

Kontrollü salım sistemi geliştirmek için polimer ağ örgü yapısına tutuklama en basit ve kolay yöntemlerden biridir. İlaç tutuklamak için kullanılacak yöntemlerden biri, hidrojel polimerizasyonu ilaç varlığında gerçekleştirilerek ilaç bu ağ örgü yapısına alınmasıdır. Sistemden ilacın dışarıya difüzyonu hidrojel şişmesine ve gözenek büyüklüğünün artmasına neden olacak bir çevreye yerleştirildiğinde gerçekleşir. Bununla birlikte bu teknikle kullanılacak ilaç polimerizasyona karşı dayanıklı olmalı ve sistemdeki monomerlerle reaksiyona girmemelidir. Ayrıca polimerik sistem, ilacın sistemden dışarıya difüzyonunu engelleyecek şekilde çok fazla çapraz bağlı da olmamalıdır [8].

Biyomedikal alanda, hidrojel sentezlenmesinde kullanılan başlıca yöntemlerden biri de UV ışık ile polime-

rizasyondur [9]. Fotopolimerizasyon yöntemi uygulama alanının genişliği nedeniyle gittikçe artan bir öneme sahip olmaktadır. Günümüzde kaplamalar, bilgi depolama sistemleri, filmler, kontakt lensler ve biyomateryaller gibi çeşitli uygulamalarda UV ışık ile serbest-radikal polimerizasyonu kullanılmaktadır. Bu yöntemde; fotobaslatıcının uygun bir dalgaboyundaki ışık absorpsiyonu sonucunda oluşan primer radikallerin, çok fonksiyonlu akrilatları çapraz bağlı yapıya dönüştürmesiyle polimerizasyon gerçekleşir. Fotobaslatıcı sistemin etkinliği, absorpsiyon özelliğine; radikal oluşumu ve radikal monomere katılımının etkinliğine; kokusuz, zehirsiz, iyi depolanma özelliğine sahip olması ile ilgilidir [9-12].

Özellikle biyomateryallerde fotopolimerizasyon yöntemini kullanmanın birçok avantajları vardır. Yöntem genellikle sağlığa zararlı değildir ve polimerler fizyolojik değerlere yakın sıcaklık ve pH'da ve hatta biyolojik olarak aktif malzemelerin varlığında sentezlenebilirler. Aynı zamanda yöntem birçok monomer ve konvansiyonel baslatıcı için bu koşullarda çok hızlı ilerler. Buna ek olarak, UV ışığa maruz kalmayı yönlendirebilme ve olay süresinin geçici kontrolünün sağlanması kompleks aletlerin oluşumu için çok avantajlıdır.

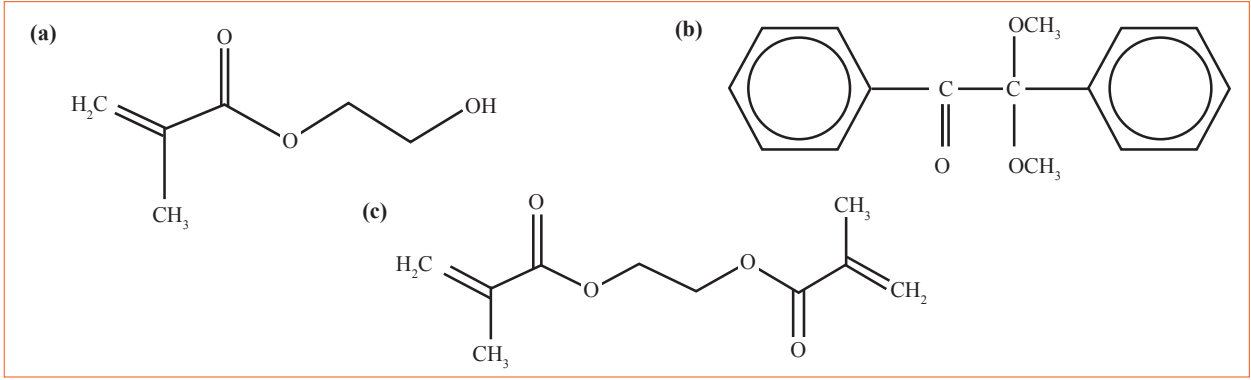
Biyolojik sistemlerde kullanılan fotopolimerleştirilebilir hidrojel genel olarak makromoleküler hidrojel öncülerden oluşmaktadır. Bunlar iki veya daha fazla reaktif gruplu suda çözünen polimerlerdir. Polietilen Glikol (PEG) akrilat türevleri, PEG metakrilat türevleri, HEMA, polivinil alkol (PVA) türevleri ve hyaluronik asit türevleri gibi modifiye polisakkaridler ve dekstran metakrilat gibi maddeler örnek olarak verilebilir. Bu bağlamda farklı özelliklere sahip akrilat bazlı hidrojel polimerizasyon yöntemi ile fotobaslatıcı kullanılarak serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile sentezi, elde edilen hidrojel karakterizasyonu ve bu hidrojel kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanımlarının incelenmesi sunulan çalışmanın amaçlarını oluşturmaktadır [13-15].

Sunulan çalışmada çapraz bağlı Polietilen Glikol Diakrilat (PEG-DA) makromeri, yüksek biyoyumluluğu, zararlı etki göstermemesi, ilaç, peptid veya protein salımını kontrol eden üç boyutlu yapıya sahip olması nedeni ile seçilmiştir. Çalışmada PEG-DA makromeri içeren hidrojel çapraz bağlayıcı Etilen Glikol Dimetakrilat (EGDMA) ve fotobaslatıcı 2,2-dimetoksi-2-fenilasetofenon (DMPA) varlığında sentezlenmiştir. Farklı oranlarda makromer, çapraz bağlayıcı ve fotobaslatıcı kullanılarak sentezlenen hidrojel yapılarına ve dinamik şişme davranışlarına etkisi incelenmiştir. Elde edilen hidrojel ATR-FTIR spektrumları alınarak karakterizasyonları gerçekleştirilmiş ve en uygun özelliklere sahip hidrojel seçilerek ilaç yüklü hidrojel sentezlenmiş ve ilaç salım deneyleri ve ilaç aktivite tayini gerçekleştirilmiştir.

Deneysel Yöntemler

Hidrojel sentezi

Farklı özelliklere sahip akrilat bazlı hidrojel sentezi



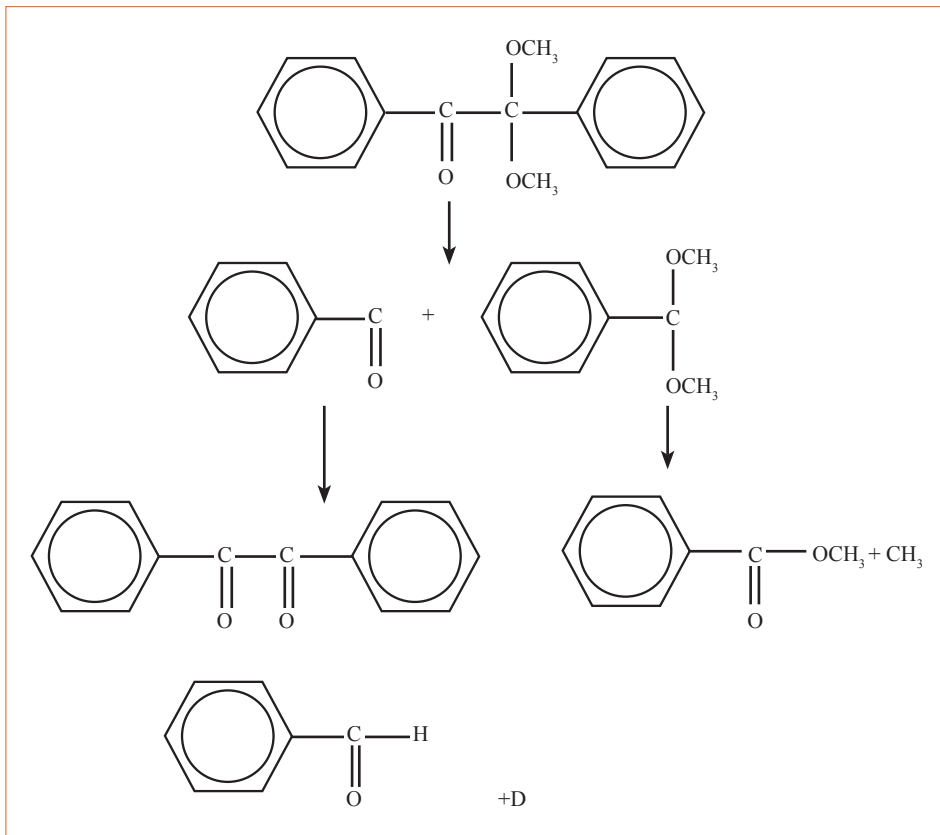
Şekil 1. Kimyasal yapılar. (a) PEG-DA Makromeri; (b) Çapraz Bağlayıcı EGDMA; (c) Fotobaşlatıcı DMPA.

sırasında UVP B-100 serisi yüksek yoğunluklu UV lamba ve J-221 Blak-Ray® UV metre kullanılmıştır. Fotopolimerizasyon yöntemi ile fotobaşlatıcı kullanılarak serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile hidrojellerin sentezlenmesi için yüksek biyoyumlu olmaları, ilaç-peptid veya protein salımını kontrol eden üç boyutlu yapıya sahip olmaları nedeniyle PEG-DA, (Aldrich Chem. Co., A.B.D.) makromeri kullanılmıştır. Çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat (EGDMA 98%, Aldrich Chem. Co., A.B.D.), fotobaşlatıcı olarak ise (DMPA 99%, Aldrich Chem. Co., A.B.D.) kullanılmıştır. Kullanılan Bileşiklerin kimyasal yapıları Şekil 1’de verilmiştir.

PEG-DA hidrojellerin fotobaşlatıcı kullanılarak serbest-

radikal fotopolimerizasyonu ile sentezinde fotobaşlatıcı DMPA’nın UV ışığını absorpsiyonu reaksiyonu ile yüksek derecede reaktif metil grupları oluşmaktadır. Metil radikalleri, akrilat grubundaki C=C çift bağlarına saldırarak ağ örgü yapının polimerizasyonunu başlatır. Bu primer radikallerin, çok fonksiyonlu akrilatları çapraz bağlı yapılara dönüştürmesiyle polimerizasyon gerçekleşir. DMPA’dan radikallerin eldesi ile ilgili reaksiyon Şekil 2’de gösterilmektedir.

Polimerizasyon deneyleri oda sıcaklığında 400 µL sabit hacimde, 10 mm çapındaki cam petrilerde gerçekleştirilmiştir. İlk olarak fotobaşlatıcı monomerde/makromerde çözülmüş, ardından ortama sırasıyla yukarıda verilen



Şekil 2. DMPA reaksiyonunun şematik gösterimi.

oranlarda monomer/makromer, distile su ve çapraz bağlayıcı eklenerek farklı bileşimlere sahip çözeltiler elde edilmiştir. Elde edilen bu çözeltiler azot atmosferinde, 365 nm dalga boyunda ve 10 mW/cm² ışık şiddetindeki UV ışığı ile yaklaşık 10 dakika süreyle etkileştirilerek polimerizasyon gerçekleştirilmiştir. Ardından sentezlenen hidrojel heptan ve/veya hekzan ile yıkanarak reaksiyona girmeyen artık monomer polimerizasyon ortamından uzaklaştırılmıştır. Sentez aşamasında UV ışık şiddeti 10 mW/cm² değerinde daha önceki çalışmalarımızda belirlendiği gibi en iyi polimerizasyon verimi alındığı için gerçekleştirilmiştir [16].

PEG-DA makromer, EGDMA çapraz bağlayıcı, DMPA fotobaşlatıcı ve distile su varlığında hidrojel sentezi gerçekleştirilmiştir. Sistem parametrelerinin incelenmesi amacıyla suda çözünen makromer PEG-DA miktarı ağırlıkça %30, %50 ve %100 oranlarında kullanılmıştır. Sentezlenen PEG-DA hidrojellerin bileşenleri ve isimlendirmeleri Tablo 1'de verilmektedir. Sentezlenen PEG-DA hidrojellerde çapraz bağlayıcı EGDMA miktarı ağırlıkça %0.25 - %1.0 ve %3.0 oranlarında; fotobaşlatıcı DMPA

miktarı ise ağırlıkça %0.1 - %0.5 ve %1.0 oranlarında değiştirilmiştir [16].

Hidrojellerin dinamik şişme davranışları

Çalışmanın bu aşamasında, sentezlenen PEG-DA hidrojellerin dinamik şişme davranışları incelenmiştir. Bu amaçla ağırlığı bilinen kuru polimer diskler 80 ml, 0.13 M NaCl ile ayarlanmış pH 7.4 tampon çözeltisinde ve 37°C sabit sıcaklıktaki, çalkalamalı inkübatörde (Edmünd Mühler, TH 15-KS15) bekletilerek, denge değerine ulaşıncaya kadar belirli zaman aralıklarında çıkarılıp hassas terazide tartılmıştır. Dinamik şişme davranışlarının belirlenmesi için gereken pH 7,4 tampon çözeltisi; Na₂HPO₄·2H₂O (Riedel-de Haen, Sigma-Aldrich, Almanya), NaH₂PO₄·2H₂O (Riedel-de Haen, Sigma-Aldrich, Almanya), NaCl (Merck KgaA, Almanya) kullanılarak hazırlanmıştır. Hazırlanan tampon çözeltinin iyon şiddeti 0,4 şeklindedir.

Deneyler sonucunda elde edilen tartım değerlerine göre hidrojin şişme derecesi olarak tanımlanan W_t değeri;

$$W_t = [(W_t - W_0)/W_0] \times 100 \text{ (Denklem 1)}$$

formülüne göre hesaplanmıştır.

Denklem 1'de; W_t herhangi bir t anındaki şişmiş hidrojin, W₀ ise başlangıçtaki kuru hidrojin ağırlığıdır. Hesaplamalar sonucu her bir hidrojel örneği için hidrojin şişme derecesi olarak tanımlanan W_t değerinin zamana bağlı olarak değişim grafiği elde edilmiştir.

PEG-DA polimerlerinin her ikisi için elde edilen grafiklerden fotobaşlatıcı DMPA oranı sabit tutularak 3'lü gruplar şeklinde düzenlenen grafiklerde çapraz bağlayıcı EGDMA oranının artışının hidrojin dinamik şişme davranışına etkisi incelenmiştir. Çapraz bağlayıcı EGDMA oranı sabit tutularak 3'lü gruplar şeklinde düzenlenen grafiklerde ise DMPA oranının artışının hidrojin dinamik şişme davranışına etkisi incelenmiştir.

Hidrojel karakterizasyonu

ATR-FTIR analizleri

Sentezlenen hidrojellerin karakterizasyonları Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrofotometre (FTIR) (Shimadzu FTIR-8000 Serisi, DR-8001) analizleri ile yapılmış ve incelenmiştir. Sentezlenen hidrojel diskler vakum fırınında (Nüve, EV 018 Vakumlu Fırın) sabit tartıma gelene kadar kurutulmuş, ardından ATR-FTIR spektrumları alınmıştır. PEG-DA polimerlerinin her ikisi için elde edilen ATR-FTIR spektrumları fotobaşlatıcı DMPA oranı sabit tutularak 3'lü gruplar şeklinde düzenlenmiş ve çapraz bağlayıcı EGDMA oranının artışının hidrojel yapısına etkisi incelenmiştir. Daha sonra çapraz bağlayıcı EGDMA oranı sabit tutularak 3'lü gruplar şeklinde düzenlenmiş ve fotobaşlatıcı DMPA oranının artışının hidrojel yapısına etkisi ayrı ayrı incelenmiştir.

Hidrojellerin SEM mikrografları

Sentezlenen PEG-DA hidrojellerin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılarak farklı büyütmelerde yü-

Tablo 1. PEG-DA hidrojellerinin bileşenleri ve isimlendirmeleri

PEG-DA (% w)	EGDMA (% w)	DMPA (% w)	Hidrojel kodları
30	0.25	0.1	P300
30	0.25	0.5	P301
30	0.25	1.0	P302
30	1.00	0.1	P310
30	1.00	0.5	P311
30	1.00	1.0	P312
30	3.00	0.1	P330
30	3.00	0.5	P331
30	3.00	1.0	P332
50	0.25	0.1	P500
50	0.25	0.5	P501
50	0.25	1.0	P502
50	1.00	0.1	P510
50	1.00	0.5	P511
50	1.00	1.0	P512
50	3.00	0.1	P530
50	3.00	0.5	P531
50	3.00	1.0	P532
100	0.25	0.1	P1000
100	0.25	0.5	P1001
100	0.25	1.0	P1002
100	1.00	0.1	P1010
100	1.00	0.5	P1011
100	1.00	1.0	P1012
100	3.00	0.1	P1030
100	3.00	0.5	P1031
100	3.00	1.0	P1032

zey ve kesit görüntüleri alınmıştır. Bu amaçla vakum fırınında (Nüve, EV 018 Vakumlu Fırın) sabit tartıma gelene kadar kurutulan hidrojel diskler yüzey ve kesit olarak uygun boyutlarda kesilerek dairesel örnek disklerinin üzerine yerleştirilmiştir. Altın kaplama işleminden sonra SEM (JEOL, JSM-840 A, Japonya) cihazında farklı büyütme oranlarında görüntülenmiştir.

İlaç yüklü hidrojeller

Bu amaçla, ilaç olarak geniş spektrumlu bir antibiyotik olan, ısı ve pH değişikliklerine karşı dayanıklı, hidrofilikliği yüksek gentamisin seçilmiştir. Sentez için ilaç olarak, 2 ml'lik her ampulünde 80 mg gentamisine eşdeğer gentamisin sülfat içeren Getamisin® 80 mg İ.M./İ.V. ampul (Deva Holding A.Ş., Türkiye) intra venöz ampuller kullanılmıştır. Sentez aşamasında polimer çözeltisi bileşimindeki distile su yerine, aynı oranda gentamisin çözeltisi koyularak farklı ilaç konsantrasyonlarına sahip çözeltiler elde edilmiştir. Deneyler oda sıcaklığında 400 µL sabit hacimde, 10 mm çapındaki cam petrilerde gerçekleştirilmiş; ilk olarak fotobaşlatıcı monomerde/makromerde çözülmüş, ardından ortama sırasıyla monomer/makromer, gentamisin çözeltisi ve çapraz bağlayıcı eklenmiştir. Elde edilen polimer çözeltileri azot atmosferinde, 365 nm dalga boyunda ve 10 mW/cm² ışık şiddetindeki UV ışık ile yaklaşık 10 dakika süreyle etkileştirilerek serbest-radikal fotopolimerizasyonu polimerizasyon gerçekleştirilmiştir [16]. İlaç yüklü hidrojellerin de Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılarak yapısal görüntüleri alınmış, gentamisin sülfat kristalleri görüntülenmiştir.

İlaç salımı

İlaç yüklü hidrojellerden in vitro olarak ilaç salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Bunun için ağırlığı ve yüklenen ilaç miktarı bilinen kuru polimer diskler 0.13 M NaCl ile ayarlanmış pH 7.4-2.2; 5 ml tampon çözeltilerinde; 37°C sabit sıcaklıktaki ve 100 rpm çalkalama hızındaki çalkalamalı inkübatörde bekletilmiştir. Salım ortamıyla gentamisin yüklü hidrojel disk örneğin arasındaki derişim farkının sabit tutulması amacıyla salım ortamında belirli zaman aralıklarında yenileme yapılmıştır. İlaç salımı plato değerine ulaşana kadar, belirli zaman aralıklarında, 3'er ml örnek alınıp yerine 3'er ml taze çözelti konulmuştur. Ani salım (burst effect) olup olmadığının gözlemlenebilmesi için başlangıçta örnek alma işlemi daha sık aralıklarla gerçekleştirilmiştir. İlaç salım deneyleri için gereken 0.13 M NaCl ile ayarlanmış pH 7.4 tampon,

Na₂HPO₄·2H₂O, NaH₂PO₄·2H₂O, NaCl kullanılarak; 0.13 M NaCl ile ayarlanmış pH 1.2 tampon ise, sodyumsitrat, HCl, NaCl kullanılarak hazırlanmıştır [16]. Belirli zaman aralıklarında alınan örneklerin, UV-Vis spektrofotometre (Labo med Inc., Spectro UV-VIS Double Beam PC& 8 Scanning Auto Cell) kullanılarak 255 nm'de absorbans değerleri ölçülmüş gentamisin kalibrasyon grafiğinden salınan gentamisin miktarları hesaplanmıştır.

İlaç transport mekanizması

Sentezlenen hidrojellerin transport mekanizmasının belirlenmesi Peppas tarafından verilen ($M_t/M_\infty \leq 0.6$) semi-ampirik eşitlik kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (\text{Denklem 2})$$

M_t : herhangi bir t anında absorplanan veya desorplanan kütle

M_∞ : dengede ($t \rightarrow \infty$) absorplanan veya desorplanan kütle

k: sistemin yapı ve geometrik özelliklerine bağlı ampirik hız sabiti

n: transport üsteli

Denklem 2'nin her iki tarafının logaritması alındığında aşağıda verilen Denklem 3 elde edilir. Buna göre M_t/M_∞ 'nin logaritmasının zamanın logaritmasına göre değişim grafiği çizildiğinde, lineer regresyon ile doğru eğiminin hesaplanmasıyla n değeri, grafiğin y -ekseni kestiği noktanın ters-logaritmasının alınmasıyla k değeri bulunur.

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = \log k + n \log t \quad (\text{Denklem 3})$$

Buna göre yukarıda verilen $M_t/M_\infty \leq 0.6$ koşulunu sağlayan hidrojeller için bulunan n değerleri silindirik geometri için Tablo 2'ye göre yorumlanarak şişme davranışı mekanizmaları sonuçlar bölümünde tartışılmıştır.

İlaç aktivite testleri

Çalışmanın bu bölümünde ilaç yüklü hidrojel disklerle yüklenen gentamisin miktarlarının tedavi edici oranlarda olup olmadıklarının belirlenmesi amacıyla aktivite tayini yapılmıştır. Aktivite tayini için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde Gentamisin yüklü PEG-DA hidrojel diskler, 0,1 ml *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 bakterisi

Tablo 2. Çeşitli Geometrilere için n'ye bağlı difüzyon mekanizmaları

Mekanizma	n		
	Film	Silindirik	Küre
Fick Yasasına Uyan (Fickian)	0.50	0.45	0.43
Fick Yasasına Uymayan (Non-Fickian)	0.50 < n < 1.0	0.45 < n < 0.89	0.43 < n < 0.85
Durum II (Case II)	1.0	0.89	0.85

kültürlerinden hazırlanan standart süspansiyonun yayıldığı agar plaklarının yüzeyine ayrı ayrı yerleştirilmiştir. Böylece hidrojel disklerdeki antibiyotik agar yüzeyine yayılmış ve bakteriyeye etkili olduğu düzeylerde üremeyi engellemiştir. 24 saat inkübasyon süresinin sonunda hidrojel disklerin çevresinde bakterilerin üremediği dairesel inhibisyon alanları oluşmuştur. Ayrıca 10 mg saf serbest formda gentamisin yaklaşık 10 mm çaplı bir alana konarak ilaç kontrol deneyleri yapılmıştır. Böylelikle de saf serbest ilacın hidrojellerin ilaç yüklü olan hidrojeller ile karşılaştırılması sağlanmıştır [16].

Bulgular ve Tartışma

Hidrojel sentezi

Hidrojellerin yapısına değişkenlerin etkisinin gözlemlenmesi amacıyla suda çözünen makromer polietilen glikol diakrilat (PEG-DA) ağırlıkça %30, %50 ve %100 oranlarında kullanılmıştır. Sonuçta PEG-DA makromer; EGDMA çapraz bağlayıcı; DMPA fotobaşlatıcı ve distile su varlığında hidrojel sentezi gerçekleştirilmiştir. Çapraz bağlayıcı oranı arttıkça elde edilen hidrojellerin daha sert ve mekanik olarak daha dirençli oldukları ve ağırlıkça

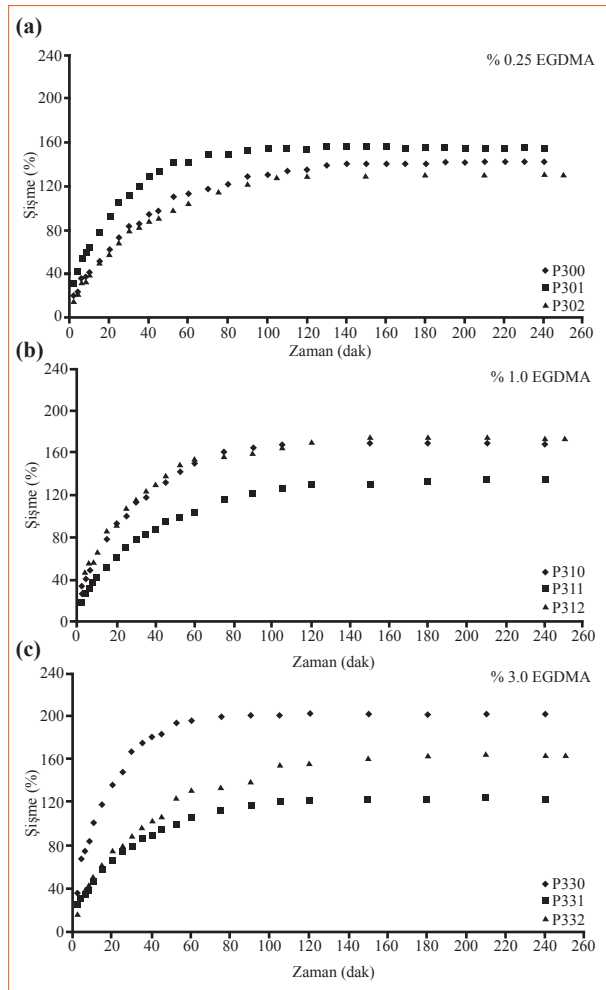
makromer oranının artmasıyla çapraz bağlayıcı oranının hidrojinin mekanik direncine olan etkisinin daha fazla olduğu gözlenmiştir [17-20].

Hidrojellerin dinamik şişme davranışları

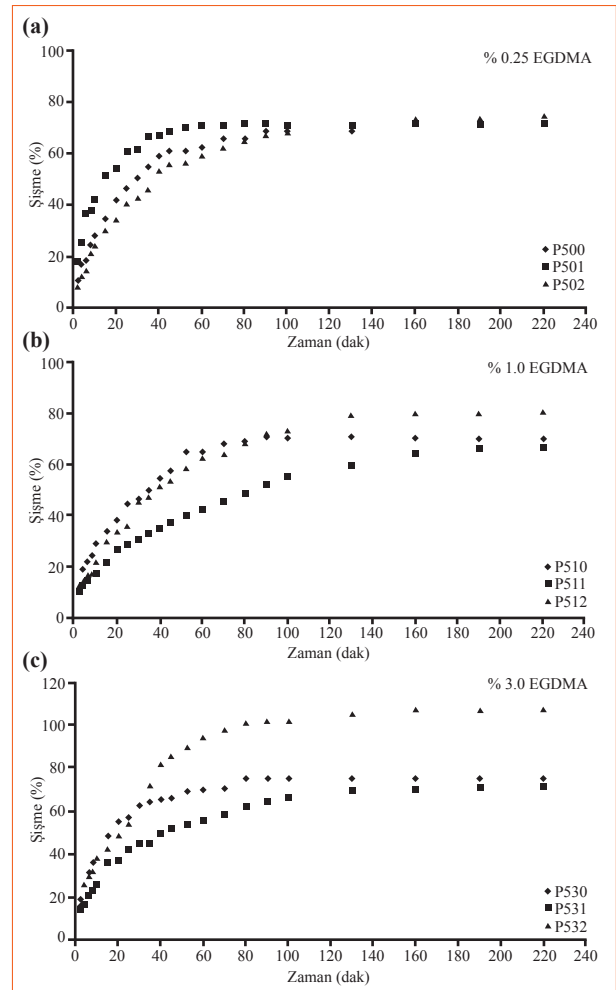
Çalışmanın bu aşamasında, 37°C sabit sıcaklık ve iyonik siddeti ayarlanan pH 7.4 tampon çözeltisinde şişme deneyleri gerçekleştirilerek hidrojellerin dinamik şişme davranışları incelenmiştir.

PEG-DA oranı %30 olan Hidrojeller için Şekil 3a-c'de sonuçlar topluca sunulmuştur. Şekillerden görüleceği gibi çapraz bağlayıcı oranı arttıkça hidrojinin şişme miktarı bazı serilerde artmakta bazı serilerde de azalmaktadır. En yüksek çapraz bağlayıcı oranına sahip P330 hidrojinin şişme miktarı %202 iken; P310 hidrojinde %168 ve P300 hidrojinde %142 değerlerine düşmektedir. Yüksek şişme miktarlarına göre bu hidrojellerin sentezinde çok düşük miktarda fotobaşlatıcı kullanılmasıyla elde edilen hidrojellerin ko-polimer yapısı gösterdikleri düşünülebilir. Çapraz bağlayıcı oranının artmasıyla PEG-DA/EGDMA ko-polimerik yapıların oluştuğu düşünülmektedir.

Kopolimer yapılarında moleküller arası uzaklık homopoli-

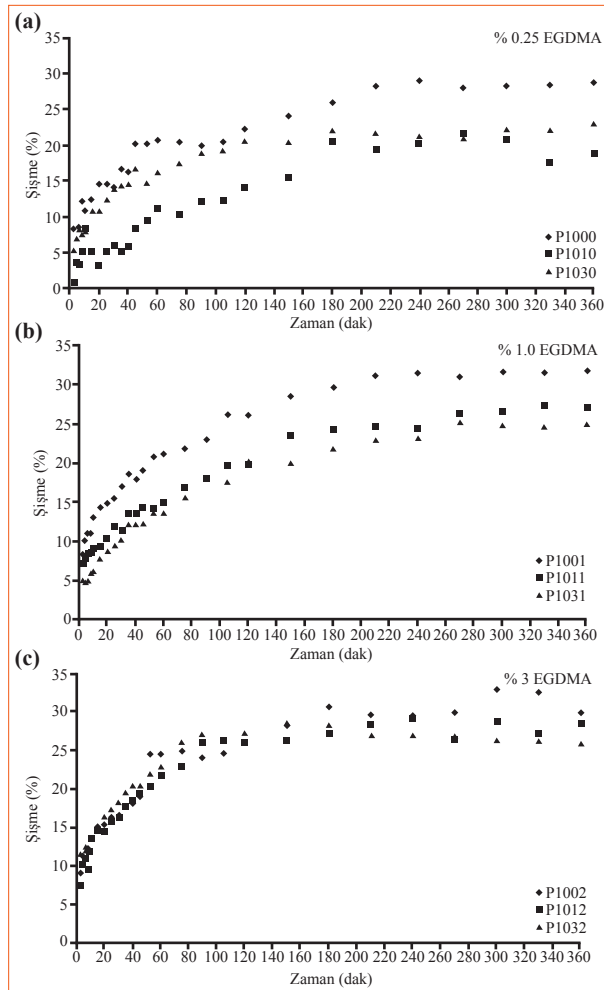


Şekil 3. EGDMA değişimine göre %30 PEG-DA Hidrojellerin % şişme grafikleri.



Şekil 4. Çapraz bağlayıcı EGDMA değişimine göre %50 PEG-DA hidrojinin % şişme grafikleri.

merlere göre daha fazla olduğundan yapıya su girişinin fazla olduğu şeklinde yorumlanmıştır. 240 dakika sonunda en düşük çapraz bağlayıcı oranına sahip P301 hidrojelinin şişme miktarı %156 iken; çapraz bağlayıcı oranı arttıkça şişme miktarı sırasıyla P311 hidrojelinde %135 ve P331 hidrojelinde %124 değerlerine gerilemektedir. Buradaki neden ise aynı makromer ve fotobaşlatıcı oranına sahip bu hidrojellerde, çapraz bağlayıcı oranının artmasıyla yapıdaki çapraz bağ yoğunluğunun artması dolayısıyla daha sıkı ve yoğun yapıların oluşması ve buna bağlı olarak su moleküllerinin yapı içerisine girmelerinin zorlaşmasıdır. Bu durumda kopolimer yapının oluşmasını düşük fotobaşlatıcı derişiminin sağladığı sonucuna varılmıştır. Fotobaşlatıcı oranının artmasıyla, DMPA'nın UV ışık ile etkileşmesi sonucu polimerizasyon reaksiyonunun başlaması için gerekli miktarda serbest radikalın açığa çıkması daha kararlı ve sıkı yapıların oluştuğu şeklinde yorumlanabilir. Şişme yüzdeleri P302 hidrojeli için %131; P312 hidrojeli için %173 ve P332 hidrojeli için %164'tür. Bu durum yüksek DMPA miktarı çok miktarda serbest radikal oluşturduğu ve böylece polimerizasyon reaksiyonu daha hızlı bir şekilde yürüdüğü şeklinde yorumlanmıştır [18-22].



Şekil 5. Çapraz bağlayıcı EGDMA değişimine göre %100 PEG-DA hidrojellerin % şişme grafikleri.

Tablo 3. Hidrojellerde gözlenen gerilme titreşimleri

Dalgasayısı aralığı (cm ⁻¹)	Titreşim türü (gerilme)
2700 – 3300	C-H
3000 – 3700	O-H
900 – 1300	C-O
1600 – 1700	C=C
1600 – 1900	C=O

PEG-DA oranı %50 olan Hidrojeller için Şekil 4a-c'de sonuçlar sunulmaktadır. Şişme yüzdeleri P500 hidrojeli için %73, P510 hidrojeli için %70 ve P530 hidrojeli için %75 olarak gerçekleşmiştir. Şişme yüzdeleri P501 hidrojeli için %72, P511 hidrojeli için %67 ve P531 hidrojeli için %71'dir. Bu serideki tüm hidrojeller için ortalama %70 şişme değeri ile hemen hemen aynı şişme oranları görülmüştür. Bu durum makromer oranının %30'dan %50'ye artmasının çapraz bağlayıcının şişme miktarına etkisinin azaldığı şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca aynı çapraz bağlayıcı oranları için fotobaşlatıcı oranını 5 katına çıkarılması şişme miktarlarını hemen hemen hiç değiştirmemiştir. Şişme yüzdeleri P502 hidrojeli için %74, P512 hidrojeli için %80 ve P532 hidrojeli için %107 şeklinde gerçekleşmiştir. Bu durum çapraz bağlayıcı derişimlerinin yüksek olması sonucu sentezlenen hidrojelin ko-polimer yapıya dönüşmeye başladığı şeklinde yorumlanmıştır [18-22].

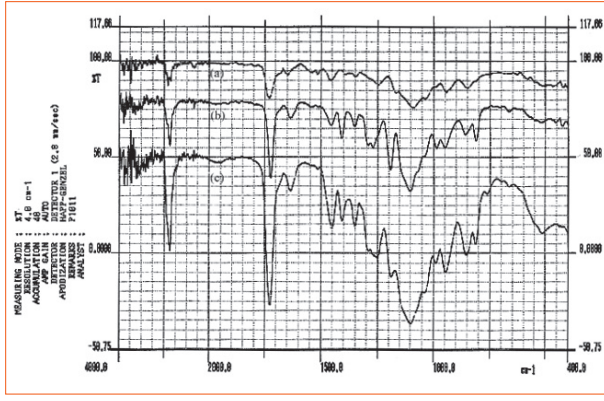
PEG-DA oranı %100 olan Hidrojeller için Şekil 5a-c'de toplu olarak sonuçlar verilmiştir. 360 dakika sonunda: şişme yüzdeleri P1000 hidrojeli için %29, P1010 hidrojeli için %22 ve P1030 hidrojeli için %23'dür. P1001 hidrojeli için %32, P1011 hidrojeli için %27 ve P1031 hidrojeli için %25'dir. P1002 hidrojeli için %30, P1012 hidrojeli için %28 ve P1032 hidrojeli için %26'dır. Bu şişme oranları çok düşük şişme oranları olarak rapor edilmiştir. Belki çok uzun süreli ilaç salım sistemleri için düşünülebilir.

Hidrojel karakterizasyonu

ATR-FTIR analizleri

Sentezlenen farklı özelliklere sahip akrilat bazlı hidrojellerin yüzeylerinde bulunan fonksiyonel grupların tespit edilmesi ve sentez parametrelerinin yapıya etkisinin belirlenmesi için Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrofotometresi (FTIR) kullanılarak hidrojellerin yapısal karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Hidrojel örneklerinin azalan tam yansıma (ATR-FTIR) spektrumları alınarak yüzeyleri incelenmiştir. Sentezlenen hidrojellerin ATR-FTIR spektrumlarında gözlenen titreşim türleri Tablo 3'de sunulmuştur.

Çapraz bağlayıcı oranı ağırlıkça %1.0'de ve fotobaşlatıcı oranı ağırlıkça %0.5'de sabitken makromer oranının sırasıyla ağırlıkça %30, 50 ve 100 olarak artmasının hidrojel yapısına etkisi gözlenmiştir. Şekil 6'da sentezlenen PEG-DA hidrojellerden P311, P511, P1011 kodlu örneklere ait ATR-FTIR spektrumları verilmiştir. Her üç spektrumda



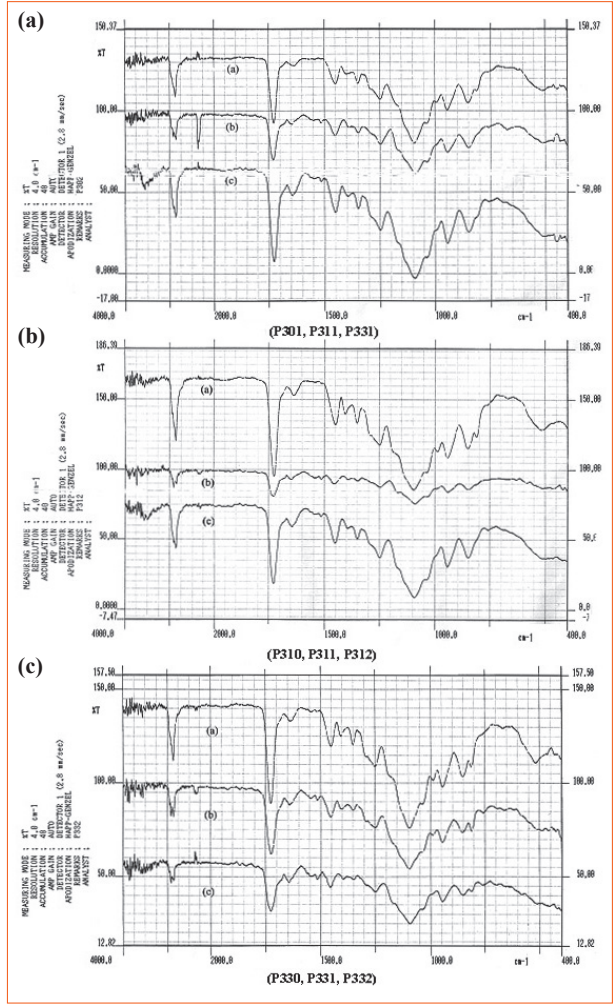
Şekil 6. Makromer yüzdesine göre hidrojenlerin ATR-FTIR spektrumları. Makromer oranı sırasıyla (a) %30; (b) %50; (c) %100 (%0.25 EGDMA sabit, %0.5 DMPA sabit).

da 2750-3000 cm^{-1} dalga sayısı aralığında C-H gerilme titreşimi, 1700-1750 cm^{-1} dalga sayısı aralığında karbonil C=O gerilme titreşimi, 1600-1650 cm^{-1} dalga sayısı aralığında C=C gerilme titreşimi ve 1100 cm^{-1} dalga sayısında C-O gerilme titreşimi görülmektedir.

Çalışmada PEG-DA'dan elde edilen polimerik yapıların yüzey analizlerinde belirtilen bu gerilme titreşimleri karakteristik titreşimler olarak değerlendirilmiştir. Şekil 6'dan da görüldüğü gibi ağırlıkça makromer oranının artmasıyla C=O, C-H, C=C ve C-O gerilme titreşimlerinin bant şiddetlerinde önemli artış olmaktadır. Gözlenen bu bariz artış yapının makromerce zenginleştiği yani söz konusu bağ sayılarının oldukça arttığı şeklinde yorumlanmıştır [23-28].

%30, %50 ve %100 Polietilen glikol diakrilat kullanılarak sentezlenen hidrojenlere ait ATR-FTIR spektrumları DMPA oranı sabit tutularak 3'lü gruplar şeklinde düzenlenerek çapraz bağlayıcı EGDMA oranının hidrojel yapısına etkisi incelenmiştir.

%30 PEG-DA kullanılan hidrojenlere ait (P301, P311, P331) (P310, P311, P312) ve (P330, P331, P332) ATR-FTIR spektrumları çapraz bağlayıcı (EGDMA) derişiminin değişimine göre gruplandırılarak incelenmiş ve Şekil 4'de verilmiştir. Benzer şekilde, %50 PEG-DA kullanılan hidrojenlere ait (P501, P511, P531) (P510, P511, P512) ve (P530, P531, P532) ATR-FTIR spektrumları çapraz bağlayıcı (EGDMA) derişiminin değişimine göre gruplandırılmış, %100 PEG-DA kullanılan hidrojenlere ait (P1001, P1011, P1031) (P1010, P1011, P1012) ve (P1030, P1031, P1032) ATR-FTIR spektrumları çapraz bağlayıcı (EGDMA) derişiminin değişimine göre gruplandırılarak incelenmiştir. Tüm bu grafikler çapraz bağlayıcı oranının sırasıyla ağırlıkça %0.25, 1.0 ve 3.0 olarak artmasının hidrojel yapısına nasıl etkileri olduğunu göstermiştir. C=O, C-H, C=C ve C-O gerilme titreşimlerinin bant şiddetlerinde önemli artışlar gözlenmiştir. Bu artışların nedeni makromer oranının artmasıyla yapının yoğunluğunda artışın meydana gelmesi yani yapının daha sıkı ve grift hal almış olması olarak yorumlanmıştır.



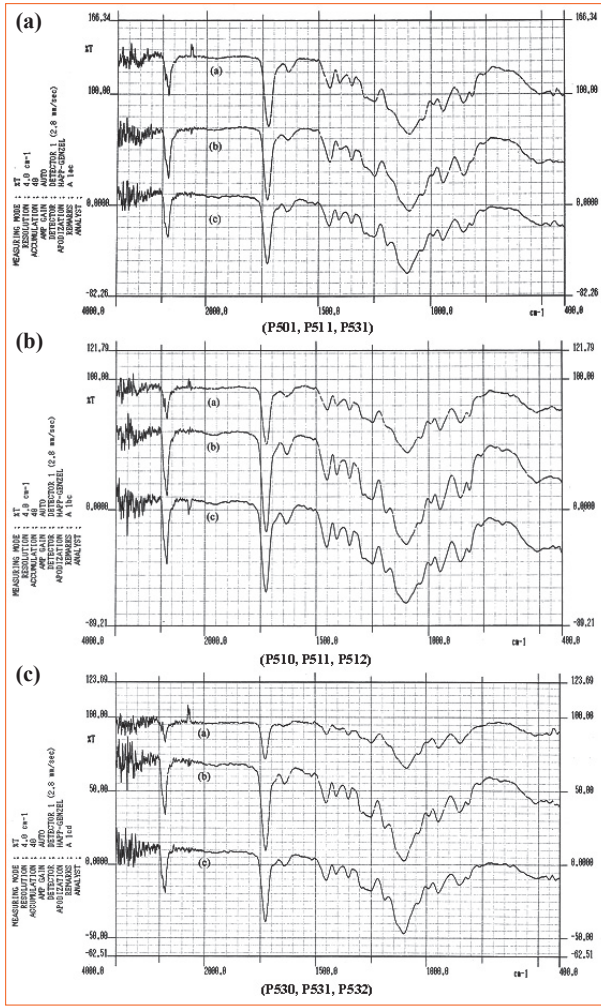
Şekil 7. %30 PEG-DA kullanılan hidrojenlere ait ATR-FTIR spektrumları. (a) %0.1; (b) %0.5; (c) %1.0 DMPA; (a) %0.25; (b) %1.0; (c) %3.0 EGDMA.

Şekil 7, Şekil 8 ve Şekil 9'da sırasıyla FTIR spektrumlarında C=O, C-H, C=C ve C-O gerilme titreşimleri şiddetleri küçük değişiklikler göstermektedir. A,B,C'ler yorumlandığında; bu artışların nedeni çapraz bağ ajanı oranının artmasıyla çapraz bağ yoğunluğunun artışının meydana gelmesi ve yapının daha sıkı ve grift hal almış olması yani dallanmanın artmasıyla bağ sayısının artışı olarak yorumlanmıştır. Her FTIR spektrumunu için a,b,c'ler yorumlandığında ise DMPA miktarının artışı ile serbest radikal oluşumunun artışı oluşan polimer miktarını arttırdığından gerilme titreşim bantlarında artış şeklinde yorumlanmıştır.

Bu durum araştırma kapsamında çalışılan PEG-DA makromeri için her farklı monomer/çapraz bağ ajanı oranı için küçük de olsa farklı yapısal davranış gösteren polimerler elde edilmiş anlamına geldiği şeklinde yorumlanmıştır.

Hidrojenlerin SEM mikrografları

Araştırma kapsamında sentezlenen bazı hidrojenlerin yüzey ve kesit görüntüleri Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılarak alınmış ve Şekil 10'da sunulmuştur.



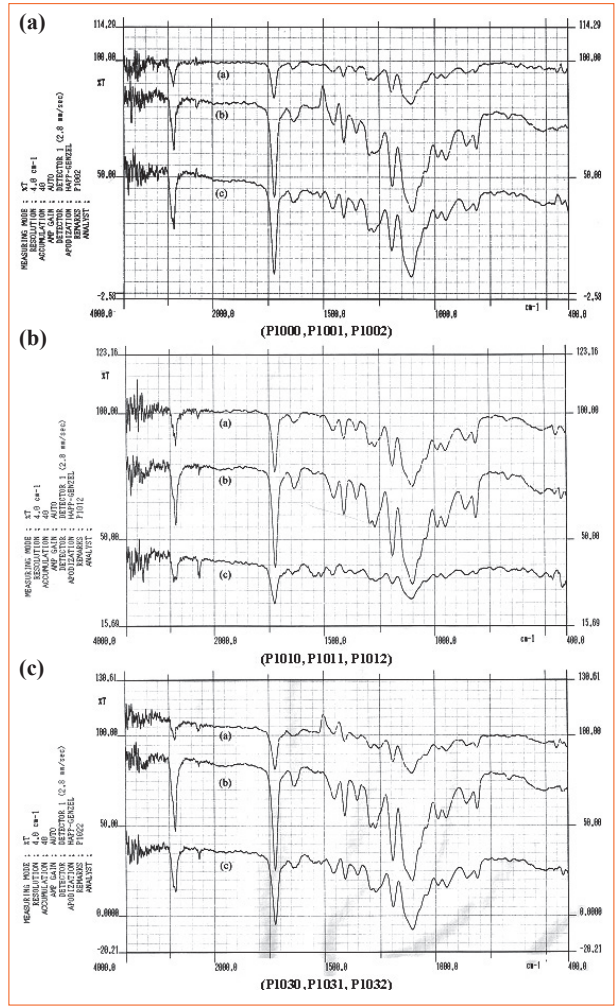
Şekil 8. %50 PEG-DA kullanılan hidrojelere ait ATR-FTIR spektrumları. (a) %0.1; (b) %0.5; (c) %1.0 DMPA; (a) %0.25; (b) %1.0; (c) %3.0 EGDMA.

Şekil 10a'da P300 hidrojeline ait 750 büyütmede elde edilen kesit görüntüsü, Şekil 10b'de P300 hidrojeline ait 3500 büyütmede kesit, Şekil 10c'de P310 hidrojeline ait 5000 büyütmede yüzey, Şekil 10d'de P310 hidrojeline ait 750 büyütmede kesit, Şekil 10e'de P330 hidrojeline ait 5000 büyütmede yüzey görüntüleri sunulmuştur.

%30 PEG-DA makromeri içeren 300 seri hidrojellerinde geniş gözenekli içyapının oluşmasına karşın P530 hidrojelinde yüzeyin oldukça iyi düzenli bir örgü oluşturduğu görülmektedir. SEM fotoğlarında ağırlıklı olarak 300 serisinin değerlendirilme nedeni daha fazla şişme özelliği göstermesidir.

İlaç yüklü hidrojeller

Çalışma kapsamında yapılan karakterizasyonlara göre daha geniş gözenek yapılarına sahip olan dolayısıyla da daha fazla şişme özelliği gösteren 300 serisinden bir hidrojel ve kıyaslama amacıyla da 500 serisinden bir hidrojel seçilerek ilaç yükleme ve salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle ilaç salım sistemlerine uygun oldukları düşünülen P311 ve P511 kodlu hidrojeller ilaç yüklenerek

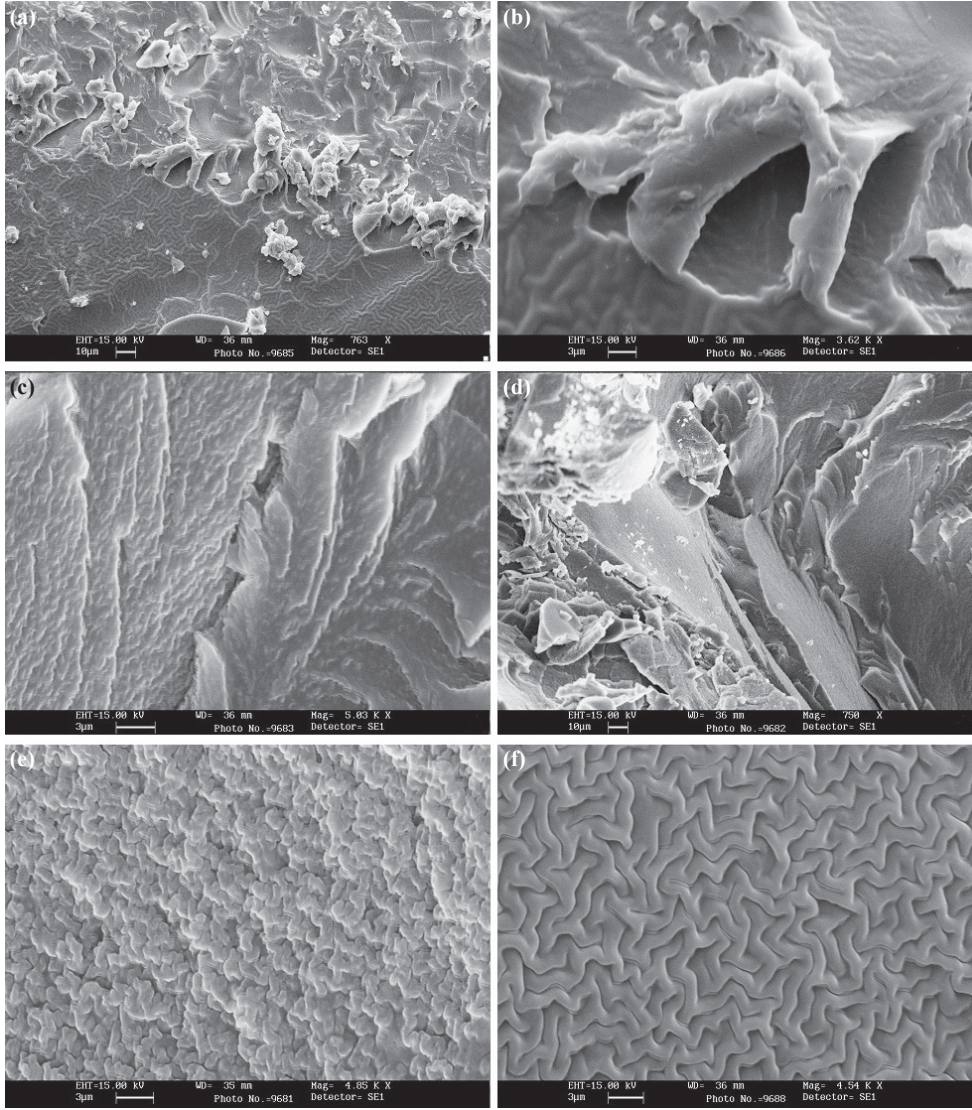


Şekil 9. %100 PEG-DA kullanılan hidrojelere ait ATR-FTIR spektrumları. (a) %0.1; (b) %0.5; (c) %1.0 DMPA; (a) %0.25; (b) %1.0; (c) %3.0 EGDMA.

sentezlenmiştir. Hidrofilik ve oldukça geniş spektrumlu olan Gentamisin varlığında fotopolimerizasyon yöntemiyle gentamisin moleküllerinin hidrojel içerisinde tutuklanması sağlanmıştır. Şekil 11a'da PG511 hidrojeline ait 750 büyütmede elde edilen yüzey görüntüsü, Şekil 11b'de PG311 hidrojeline ait 950 büyütmede elde edilen kesit görüntüsü, Şekil 11c'de ise yine PG311 hidrojelinin 2000 büyütmedeki yüzey görüntüsü verilmiştir. Hidrojellerin yüzeylerinde ve yapılarında bulunan gentamisin sülfat kristalleri dağınık olarak görülebilmektedir. Elde edilen bu SEM fotoğrafları sentezlenen hidrojellerin yıkama işlemlerinden sonra alınmıştır.

İlaç salımı

%30 PEG-DA (makromer), %1.0 EGDMA (çapraz bağlayıcı), %0.5 DMPA (fotobaşlatıcı) bileşiminde ve polimer son ağırlığına göre 35 mg Gentamisin/g polimer ya da monomer ağırlığına göre 36 mg Gentamisin/g polimer miktarında ilaç yüklü PG311 hidrojelinin sırasıyla pH 1.2 ve pH 7.4'deki ilaç salımları verilmiştir. Şekil 12'de görüldüğü gibi pH 1.2'de PG311 4 saat sonunda içerdiği ilaç



Şekil 10. PEG-DA hidrojellerinin SEM görüntüleri. (a) Kesit P300-750x, (b) kesit P300-3500x, (c) yüzey P310 -5000x, (d) kesit P310-750x, (e) yüzey P330-5000x. (f) yüzey P530-4750x büyütme.

cın yaklaşık %88'ini salmıştır. 6 saatte ilaç salımı %99'a ulaşmıştır. pH 7.4'de ise PG311 4 saat sonunda içerdiği ilacın %75'ini salmıştır. 8 saatte ilaç salımı %81'e, 57 saatin sonunda ise %99'a ulaşmıştır.

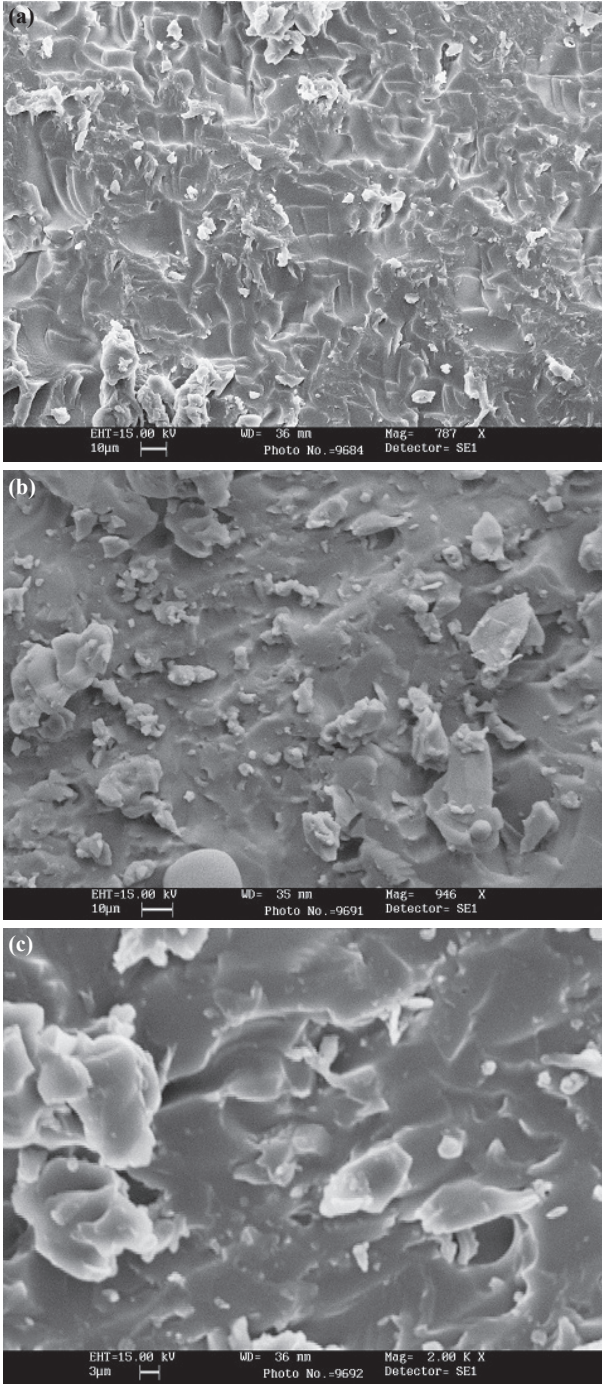
%50 PEG-DA (monomer), %1.0 EGDMA (çapraz bağlayıcı), %0.5 DMPA (fotobaşlatıcı) bileşiminde ve polimer son ağırlığına göre 22 mg Gentamisin/g polimer ya da monomer ağırlığına göre 35 mg Gentamisin/g polimer miktarında ilaç yüklü PG511 hidrojelinin sırasıyla pH 1.2 ve pH 7.4'deki ilaç salımları verilmiştir. Şekilden görüldüğü gibi pH 1.2'de PG511 4 saat sonunda içerdiği ilacın %51'ini salmıştır. 8 saatte ilaç salımı %79'a, 11 saatte ise %100'e ulaşmıştır. pH 7.4'de PG511 4 saat sonunda içerdiği ilacın %50'sini salmıştır. 8 saatte ilaç salımı %59'a, 57 saatin sonunda %94'e ve 81 saatin sonunda %100'e ulaşmıştır. Gerek pH 1.2'de gerekse pH 7.4'de elde edilen tüm bu sonuçlar literatürle de uyum içindedir. Gümüşderelioğlu ve ark.larının 2001 ve 2002 yıllarında yapmış

oldukları araştırmalarda da benzer sonuçlar rapor etmişlerdir. Garg ve ark.larının 2002 yılında yayımladıkları çalışmada pH'a duyarlı hidrojel ile çalışılmış ve uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Her iki hidrojel grubu için de ilaç salımının pH 1.2'de pH 7.4'e göre daha hızlı olduğu görülmüştür. Ancak kullandığımız model ilaç Gentamisin pH değişimlerine karşı dirençli bir antibiyotik olduğundan mide ortamında salınmasının bir sorun yaratmayacağı düşünülmektedir. Bu durum elde ettiğimiz Gentamisin yüklü hidrojellerin oral yolla ilaç salımında kullanılabilmesi konusunda fikir vermektedir.

İlaç transport mekanizması analizi

Çalışmanın bu aşamasında hidrojellerin transport mekanizmaları ifadelendirilmiştir. Denge anındaki hidrojel ağırlığının başlangıçtaki hidrojel ağırlığına oranı olan M_t/M_∞ değeri, yüksek oranda şişen hidrojelde 0.6'dan kü-



Şekil 11. İlaç yüklü PG311 ve PG511 hidrojel kesitinin SEM görüntüleri. (a) PG511-750x, (b) PG311-950x, (c) PG311-2000x büyütmeye.

çük ve/veya eşit olduğu için, bu hesaplama bütün hidrojel örnekleri için gerçekleştirilememiştir. Hesaplama yapılan hidrojeller için tahmin edilen n ve k değerleri regresyon katsayıları ile birlikte Tablo 4’de verilmiştir.

Sentezlenen hidrojel disklerde olduğu gibi, silindirik geometri durumunda n değerinin 0.45’e eşit olması Fick yasasına uyan difüzyonu (Fickian), 0.45 ile 0.89 arasında olması Fick yasasına uymayan difüzyonu (Non-Fickian), 0.89’a eşit olması ise 2. durum (Case-II) davranışı gös-

Tablo 4. Farklı hidrojeller için k, n ve R değerleri

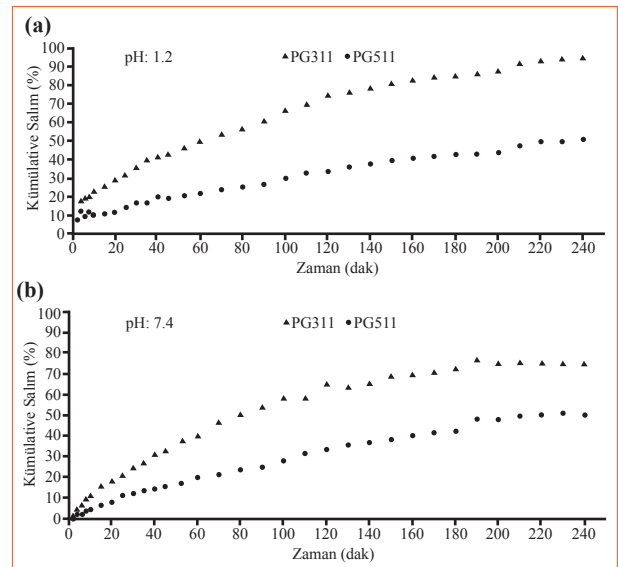
Hidrojel bileşimi	n	k	R2
P300	0.12	0.44	0.94
P310	0.11	0.46	0.97
P330	0.22	0.40	0.96
P502	0.05	0.59	0.99
P512	0.03	0.60	0.98
P532	0.12	0.56	0.99

termektedir. Ancak hesaplaması yapılabilen hidrojellerin tümünde n değerlerinin 0.45’in çok altında olması transport mekanizması yukarıdaki şekilde ifade edilememiştir. Çalışmada sentezlenen hidrojellerin şişme davranışları Fick yasasına uymayan transport mekanizmasıyla gerçekleşmektedir. Buna göre sentezlenen hidrojellerde suyun çapraz bağlı polimerik sisteme difüzyonunu Fick yasasına uymayan (Non-Fickian) şekilde tanımlanmıştır. Bu tip difüzyonun karakteristik özellikleri şu üç şekilde verilebilir; a) Akışkan gözenekli yapının içerisine nüfuz ederken, keskin ön sınır içteki şişmemiş çekirdeği şişmiş kabuktan ayırır, b) Şişmiş gözenekli yapı ve şişmemiş çekirdek arasındaki sınır sabit hızla küresel parçanın merkezine doğru ilerler, c) Ön sınırın gerisindeki şişmiş jel, sabit şişme durumundadır.

$M_t/M_{\infty} \leq 0.6$ koşulunu sağlayan Hidrojeller için k değerleri M_t/M_{∞} ’a karşı zamanın log-log grafiği çizdirilerek elde edilen doğru denkleminde hesaplanmıştır.

İlaç aktiviteleri

İlaç yüklü hidrojellerdeki Gentamisin aktivitesi disk difüzyon yöntemi kullanılarak tayin edilmiştir. İki farklı mikroorganizma kullanılarak yapılan örnek çalışmanın



Şekil 12. PG311 ve PG511 hidrojellerinin zamana karşı % kümülatif ilaç salım grafikleri. (a) pH: 1.2; (b) pH: 7.4.

Tablo 5. Gentamisin yüklü hidrojelilerin disk difüzyon yöntemiyle aktivite sonuçları

Hidrojel kod numarası	Hidrojel Çapı (mm)	İnhibisyon alan çapı (mm)	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
P311 kontrol	10	10	10
Gentamisin Disk	22	22	20
1. deneme PG311	10	40	48
2. deneme PG311	18	42	45
P511 kontrol	10	10	10
1. deneme PG511	18	38	37
2. deneme PG511	17	41	40

*Gentamisin diski (10 µg): *P.aeruginosa* (ATCC) için 22 mm, Besiyeri: Brain Heart Agar (Fluca) *S. aureus* (ATCC) için 20 mm.

sonuçları Tablo 5’de verilmektedir. Çizelgede görüldüğü gibi kontrol amacıyla ilaç yüklü olmayan hidrojellerle yapılan deneylerde disklerin ancak kendi çapları kadar bir alanda bakteri üremesini engelledikleri gözlenmiştir. Bu durum PEG-DA hidrojelilerin zararlı etki göstermediklerinin de bir kanıtı olarak düşünülebilir.

Tüm ilaç yüklü hidrojellerin her iki bakteri grubunun üremesine etkili oldukları gözlenmiştir. Bu, ilaç yüklü hidrojellerin sentezlenmesinde kullanılan fotopolimerizasyon yönteminin başka bir deyişle UV ışığın Gentamisin aktivitesine bir etkisinin olmadığını da göstermektedir.

Standart 10 µg Gentamisin disk ile yapılan deneylerde *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri için 22 mm çapında, *Staphylococcus aureus* bakterileri için 20 mm çapında inhibisyon alanları gözlenirken, ilaç yüklü hidrojellerle yapılan deneylerin tümünde yaklaşık bu değerlerinin 2 kadar çapta inhibisyon alanları gözlenmiştir. Buna ek olarak, her iki bakteriyle aynı miktarda ilaç içeren hidrojellerle yapılan deneyler karşılaştırıldığında her iki grupta da üremeye etkinin yaklaşık olarak aynı oranda olduğu gözlenmiştir.

Agar difüzyon testine örnekler Şekil 13’de sunulmaktadır.

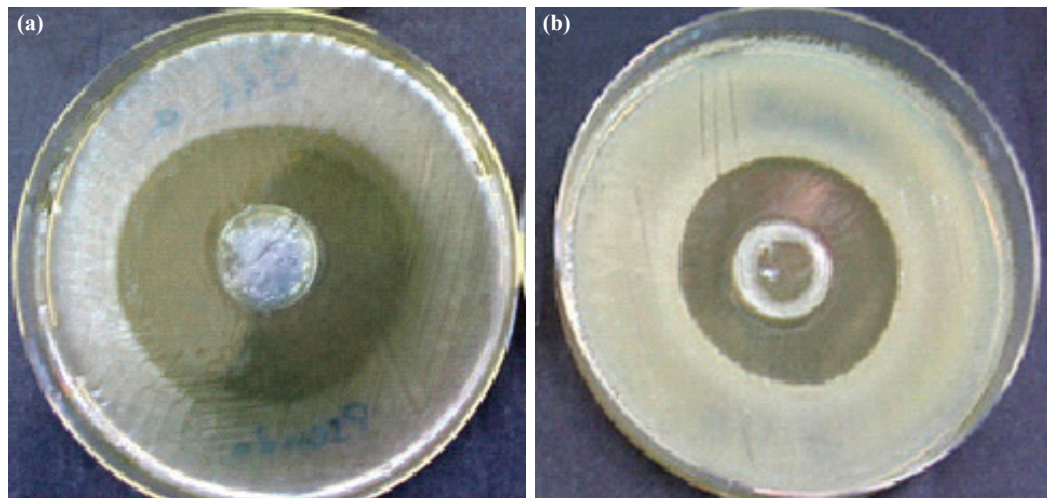
Sonuçlar

Akrilat bazlı hidrojellerin sentezinin ve karakterizasyonunun gerçekleştirildiği, elde edilen hidrojellerin kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanımlarının incelendiği bu çalışmada PEG-DA hidrojellerin fotopolimerizasyon yöntemi ile fotobaşlatıcı kullanılarak serbest-radikal fotopolimerizasyonu ile sentezi gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen hidrojellerin karakterizasyonları kapsamında PEG-DA hidrojellerin yüzey analizlerinde gözlemlenen gerilme titreşimleri karakteristik titreşimler olarak değerlendirilmiştir. Ağırlıkça makromer PEG-DA oranı arttıkça spektrumdaki bütün bant şiddetlerinde değişim gözlenmiştir. Özellikle C=C çift bağlarındaki artış C=C bağ sayısının arttığını dolayısıyla hidrojinin mekanik kararlılığının arttığını göstermektedir.

PEG-DA hidrojeller ilaç yüklü olarak sentezlenebilmişler ve pH 1.2 ve 7.4’de ilaç salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Yüklenen ilacın tamamı 3-4 saat içerisinde pH 1.2’de salınırken, bu süre pH 7.4’de 12 saate çıkmıştır.

Diğer bir sonuç grubu ise agar difüzyon testlerinden elde edilmiştir. Özellikle nazikomiyal etkiye sahip hastane



Şekil 13. P311 Hidrojinin Agar Difüzyon Testi sonuçları (a) *Pseudomonas aeruginosa*; (b) *Staphylococcus aureus*.

mikroorganizmalarına karşı başarılı bir direnç oluturulduğu gözlenmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- [1] Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54(1):3-12.
- [2] Brazel CS, Peppas NA. Modeling of drug release from swellable polymers. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 49(1):47-58.
- [3] Guoxin Tan, Yingjun Wang, Jun Li, Shujiang Zhang. Synthesis and Characterization of Injectable Photocrosslinking Poly (ethylene glycol). Diacrylate based Hydrogels *Polymer Bulletin* 2008; 61:91-8.
- [4] Brannon-Peppas, L. Polymers in controlled drug delivery. *Medical Plastics and Biomaterials*, 1997 November, 34.
- [5] Çapan Y. Sürekli salım sağlayan tabletlerin özellikleri ve değerlendirilmesi. *FABAD Farm Bil Der* 1993; 18:27-39.
- [6] Mahkam M, Allahverdiipoor M. Controlled release of biomolecules from pH-sensitive network polymers prepared by radiation polymerization. *J Drug Target* 2004; 12(3):151-6.
- [7] Naraharisetti PK, Lew MD, Fu YC, Lee DJ, Wang CH. Gentamicin-loaded discs and microspheres and their modifications: characterization and in vitro release. *J Control Release* 2005; 102(2):345-59.
- [8] Peppas NA, Shahar A, Ward JH. Kinetics of "living" radical polymerizations of multifunctional monomers. *Polymer* 2002; 43:1745-52.
- [9] Ward JH, Peppas NA. Preparation of controlled release systems by free-radical UV polymerizations in the presence of a drug. *J Control Release* 2001; 71(2):183-92.
- [10] Bryant SJ, Anseth KS. The effects of scaffold thickness on tissue engineered cartilage in photocrosslinked poly(ethylene oxide) hydrogels. *Biomaterials* 2001; 22(6):619-26.
- [11] Mellott MB, Searcy K, Pishko MV. Release of protein from highly cross-linked hydrogels of poly(ethylene glycol) diacrylate fabricated by UV polymerization. *Biomaterials* 2001; 22(9):929-41.
- [12] Lu S, Anseth KS. Photopolymerization of multilaminated poly(HEMA) hydrogels for controlled release. *J Control Release* 1999; 57(3):291-300.
- [13] Arsu N. Radicalic photoinitiators in UV-curing. *Journal of Engineering and Natural Sciences* 2006; 1-20.
- [14] Nguyen KT, West JL. Photopolymerizable hydrogels for tissue engineering applications. *Biomaterials* 2002; 23(22):4307-14.
- [15] Lee JL, Li L. Photopolymerization of HEMA/DEGDMA hydrogels in solution. *Polymers* 2005; 46:11540-7.
- [16] Arslan A. Akrilatların Fotopolimerizasyonu ile Hidrojellerin Üretimi ve Kontrollü İlaç Salım Sistemleri Olarak Kullanımları. Yüksek Mühendislik Tezi, Hacettepe Üniv., Fen Bil. Enst., Ankara. 2006.
- [17] Topal İU. Poli(vinil eter) bazlı ampifilik hidrojellerin sentezi ve kontrollü ilaç salım uygulamaları. Yüksek Mühendislik Tezi, Hacettepe Üniv., Fen Bil. Enst., Ankara. 2001.
- [18] Singh S, Bajpai SK. Analysis of swelling behavior of poly(methacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels and effect of synthesis conditions on water uptake. *Reactive & Functional Polymers* 2006; 66:431-40.
- [19] Onuki Y, Hoshi M, Okabe H, Fujikawa M, Morishita M, et al. Formulation optimization of photocrosslinked polyacrylic acid modified with 2-hydroxyethyl methacrylate hydrogel as an adhesive for a dermatological patch. *J Control Release* 2005; 108(2-3):331-40.
- [20] Jean-Pierre F. Photoinitiation, photopolymerization, and photocuring: fundamentals and applications. Hanser Gardner, Newyork. 1995.
- [21] Gürsoy A, Dortunç B, Pişkin E, Peppas NA. Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:469/5, İstanbul. 1989.
- [22] Changez M, Burugapalli K, Koul V, Choudhary V. The effect of composition of poly(acrylic acid)-gelatin hydrogel on gentamicin sulphate release: in vitro. *Biomaterials* 2003; 24(4):527-36.
- [23] Basan H, Gümüşderelioğlu M, Orbey T. Diclofenac sodium releasing pH-sensitive monolithic devices. *Int J Pharm* 2002; 245(1-2):191-8.
- [24] Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discov Today* 2002; 7(10):569-79.
- [25] Gümüşderelioğlu M, İmren D, Basan H. pH'ya duyarlı hidrojeller ve kontrollü ilaç salım sistemlerindeki uygulamaları. *FABAD Farm. Bil. Der.*, 2001; 26:81-92.
- [26] He H, Cao X, Lee LJ. Design of a novel hydrogel-based intelligent system for controlled drug release. *J Control Release* 2004; 95(3):391-402.
- [27] Scott RA, Peppas NA. Highly crosslinked, PEG-containing copolymers for sustained solute delivery. *Biomaterials* 1999; 20(15):1371-80.
- [28] Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. *Biomaterials Science - An Introduction to Materials in Medicine*, Academic Press, (1996).