

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sıcaklığa Duyarlı Poli(Vinil Alkol)–aşı–Poli(N,N–Dietilakrilamid) Membranların
Hazırlanması, Karakterizasyonu Ve Flurbiprofen Geçişinin İncelenmesi

Hacer KAZAN

MAYIS 2017

TEZİMİ

Canım Annem ***Emine KAZAN***'a

Canım Babam ***Mustafa KAZAN***'a

Canım Kardeşim ***Abdulkadir KAZAN***'a

Biricik Kardeşim ***İklim KAZAN***'a

kıymetli Hocam ***Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN*** ile ailesine

ve

özlem ile andığım

Rahmetli Halam ***Hatice KAZAN***'a

ithaf ediyorum.

ÖZET

SICAKLIĞA DUYARLI POLİ(VİNİL ALKOL)–AŞI–POLİ(N,N– DİETİLAKRİLAMİD) MEMBRANLARIN HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU VE FLURBİPROFEN GEÇİŞİNİN İNCELENMESİ

KAZAN, Hacer

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN

Mayıs 2017, 170 sayfa

Çalışmada, potasyum persülfat ve hızlandırıcı olarak N,N,N',N'–tetrametiletilendiamin (TEMED) kullanılarak, sulu fazda N,N–dietilakrilamid (DEAAm) ile poli(vinil alkol)'ün (PVA) aşı kopolimerleri mikrodalga fırında sentezlendi. N,N–dietilakrilamid monomerinin aşılmasında, sıcaklığın yükseltilmesi ile aşı yüzdesi ve aşılama veriminin arttığı gözlenmiştir. Benzer şekilde, monomer ve polimer derişimindeki artışların da aşı yüzdesini arttırdığı saptanmıştır.

Poli(vinil alkol)–aşı–poli(N,N–dietilakrilamid) (PVA–aşı–PDEAAm) aşı kopolimer yapıları element analizi, ATR-FTIR, Raman, DSC, TGA/DTGA, SEM, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, GPC yöntemleriyle karakterize edilmiştir.

Transdermal geçiş çalışması için flurbiprofenin, PVA ve PVA-aşı-PDEAAm membranlardan geçişi incelendi. PVA-aşı-PDEAAm membranlarından ilaç geçiş davranışları *in vitro* olarak 3 farklı pH değerlerinde (pH: 2,1; 5,5; 7,4) ve 3 farklı sıcaklıkta (25, 32, 37 °C) alışılmıştır. Membranlardan ilaç geçişine aşı yüzdesinin, membran kalınlığının, ilaç miktarının, yağ asitlerinin, pH ve sıcaklığın etkileri araştırılmış ve ilaç geçişinin bu parametrelerle değiştiği görölmüşür. PVA-aşı-PDEAAm membranlarda aşı yüzdesi arttıkça flurbiprofen geçişinin azaldığı belirlendi. Sıcaklık, geçiş davranışını etkilemiş ve sıcaklıktaki artış flurbiprofen geçişini düşürmüştür. Kopolimer membranlar XRD, DSC, AFM, SEM ve FTIR yöntemleriyle karakterize edildi.

Anahtar Kelimeler: Akıllı Polimerler, Sıcaklığa Duyarlı Polimerler, Poli(vinil alkol), Aşı kopolimer, Poli(N,N–dietilakrilamid), Transdermal İla Salımı, Membran, Flurbiprofen

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF THERMO-SENSITIVE POLY (VINYL ALCOHOL)-g-POLY (N,N-DIETHYLACRYLAMIDE) MEMBRANES AND INVESTIGATION OF FLURBIPROFEN PERMEATION

KAZAN, Hacer

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, M.Sc. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN

May 2017, 170 pages

In the study, graft copolymers of poly(vinyl alcohol) (PVA) with N,N-diethylacrylamide were synthesized in aqueous solutions using potassium peroxodisulfate and N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (TEMED) as accelerator in the microwave oven. In the grafting of N,N-diethylacrylamide monomer, it was observed that grafting percentage and grafting efficiency of N,N-diethylacrylamide increased when temperature was increased. Similarly, it was determined that increases in monomer and polymer concentration also enhanced the grafting percentage.

Structures of poly(vinyl alcohol)-g-poly(N,N-diethylacrylamide) (PVA-g-PDEAAm) graft copolymers were characterized by element analysis, ATR-FTIR,

ATR-FTIR, Raman, DSC, TGA/DTGA, SEM, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR and GPC methods.

For the transdermal release study, flurbiprofen permeation through PVA and PVA-g-PDEAAm membranes was investigated. *In vitro* drug permeation behaviors from PVA-g-PDEAAm membranes were studied at three different pH values (pH: 2,1; 5.5; 7.4) and temperatures (25, 32, 37 °C). Effects of grafting percentage, membrane thickness, amount of drug, fatty acids, pH and temperature on permeability of drug through membranes were investigated and it was observed that permeability of drug changes with these parameters. It was determined that as the grafting percentage of PVA-g-PDEAAm membranes increased, the permeation of flurbiprofen decreased. The permeation behavior was affected by temperature and the permeation of flurbiprofen was decreased with increase in the temperature. Copolymer membranes were characterized by XRD, DSC, AFM, SEM and FTIR methods.

Keywords: Smart Polymers, Thermo-sensitive Polymers, Poly(vinyl alcohol), Graft Copolymer, Poly(N,N-Diethylacrylamide), Transdermal Drug Delivery, Membrane, Flurbiprofen

TEŞEKKÜR

Lisans dönemimden bugüne kadar değerli bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren, bu yüksek lisans çalışmasını gerçekleştirmeme imkân sunan, çalışma disiplini, azmi ve başarılarıyla her daim örnek olan, öğrencisi olmaktan hep gurur ve mutluluk duyduğum, yüksek lisans sürecimin her aşamasında maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, çok değerli bilim insanı Sayın Hocam **Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN**'a bana kazandırdıkları için tüm kalbimle sevgi ve şükranlarımı sunuyorum.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim sırasında deneyimlerini, değerli fikir ve yorumlarını esirgemeyerek ihtiyacımız olduğu her anda bizlere yardımcı olan, çalışkanlığı ve titizliğini örnek aldığımız Sayın Hocam **Yrd. Doç. Dr. Murat İNAL** 'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca üzerimde emeği olan bütün hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamda maddi destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK'a) (Proje No:113Z271) teşekkürlerimi sunarım.

Aynı laboratuvarı paylaştığım, enerjimiz, bilgi alışverişlerimiz ve akademik tartışmalarımızla çok güzel bir çalışma ortamı oluşturduğumuz, Alper AKIN'a, yakın arkadaşım *Yüksek Kimyager Zeynep ALTINIŞIK*'a ve *Dr. Fatma KURŞUN*'a en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Merkezi Araştırma Laboratuvarı 2012-2015 yılları arasındaki çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın en değerli varlıkları olan, beni bugünlere getiren, hayallerimi, sevinçlerimi, üzüntülerimi paylaştığım, sonsuz emeklerini ve fedakârlıklarını asla ödeyemeyeceğim kendilerini daima örnek aldığım canım **Babam Mustafa KAZAN**’a ve dünyanın en mükemmel annesi olan sevgili canım **Annem Emine KAZAN**’a tüm eğitim hayatım boyunca sağlamış oldukları imkânlardan ve özellikle tez sürecimde göstermiş oldukları sabır ve maddi manevi desteklerinden dolayı çok teşekkür ediyorum.

Her zaman yanımda olup bana her konuda yardımcı olan güzel kardeşim **Abdulkadir KAZAN**’a, lisans ve yüksek lisans dönemim boyunca kendisine hep özlem duyduğum mis kokulu canım kardeşim **İklim KAZAN**’a ablaları olarak kendimi şanslı hissettirdikleri için, iyiki benim kardeşlerim diyebildiğim için ve yüksek lisans sürecimde göstermiş oldukları anlayıştan dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Benim için bir abladan çok daha öte olan, yeri hep çok ayrı ve özel olan, sohbetine doyamadığım sevgisini desteğini devamlı hissettiğim canım Ablam sevgili **Selma Yücel**’e birlikteyken geçirdiğimiz güzel, neşeli vakitler için, her ihtiyacım olduğunda yardımına koştuğu için, o çok engin fikirlerini ve hayat tecrübelerini tereddüt etmeden paylaştığı için benim ablam olduğu için tüm kalbimle teşekkür ediyorum.

Bu süreçte dualarıyla ve destekleriyle her zaman yanımda olan bütün aile üyelerime canım akrabalarım ve güzel komşularım sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. İyiki varsınız...

Çalışmamın bilim dünyasına katkı sağlaması dileğiyle...

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

SAYFA

ÖZET.....	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xviii
KISALTMALAR DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ	1
1.1. Akıllı Polimerler	4
1.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri	6
1.2.1. Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması	7
1.3. Transdermal Salım Sistemleri	8
1.4. Sıcaklığa Duyarlı Polimerler	13
1.4.1. Sıcaklığa Duyarlı Membranlar.....	15
1.6. Aşı Kopolimerizasyon	16
1.6.2. Mikrodalga Fırın ile gerçekleştirilen Aşı Kopolimerizasyon	17
1.6.3. Poli (Vinil Alkol)	17
1.6.4. Poli (N,N–dietilakrilamid) (PDEAAm)	21
1.6.5. Flurbiprofen	22
1.7. Membran Sistemler	24

1.7.1. Geçirgenlik.....	25
1.7.2. Membranların su absorpsiyonu.....	27
2. MATERYAL VE YÖNTEM	28
2.1. Kimyasal Maddeler	28
2.2. Cihazlar	28
2.3. Mikrodalga Fırında Kopolimerinin Sentezi.....	31
2.4. Transdermal Uygulama İçin Sıcaklık Duyarlı PVA-aşı-PDEAAm Membranlarının Hazırlanması.....	35
2.5. İlaç Geçiş Deneyleri	36
2.5.1. Membranlardan Flurbiprofenin Transdermal Geçiş Çalışmaları.....	36
2.6. PVA-aşı-PDEAAm Membranlarının Şişme Derecelerinin Tayini	38
2.7. Hücre Canlılığının MTT Testiyle İncelenmesi	38
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	40
3.1. Poli(vinil alkol), Poli(N,N-Dietilakrilamid) ve Poli(vinil alkol)-aşı- poli(N,N-Dietilakrilamid) Kopolimerlerinin Karakterizasyonu.....	40
3.1.1. PVA, PDEAAm ve PVA-aşı-PDEAAm Kopolimerlerinin FTIR ve Raman Sonuçlarının Değerlendirilmesi	40
3.1.2. ¹ H-NMR Sonuçlarının Değerlendirilmesi	44
3.1.3. ¹³ C-NMR Sonuçlarının Değerlendirilmesi	48
3.1.4. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm Kopolimerlerinin DSC Sonuçlarının Değerlendirilmesi	51
3.1.5. PVA, PDEAAm ve PVA-aşı-PDEAAm Kopolimerlerinin TGA Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	54
3.1.6. Aşı Kopolimerlerin SEM Analizleri	56

3.1.7. PVA ve Kopolimerlerin GPC-SEC Analizi Sonuçları	57
3.2. Aşı Kopolimerizasyonunda Optimum Koşulların Belirlenmesi	64
3.2.1. Aşılama Üzerine Sıcaklığın Etkisi	65
3.2.2. Aşılama Üzerine Sürenin Etkisi	66
3.2.3. Aşılama Üzerine Mikrodalga Gücünün Etkisi	67
3.2.4. Aşılama Üzerine Başlatıcı Derişiminin Etkisi	69
3.2.5. Aşılama Üzerine Hızlandırıcı Derişiminin Etkisi	70
3.2.6. Aşılama Üzerine Monomer Derişiminin Etkisi	72
3.2.7. Aşılama Üzerine Polimer Yüzdesinin Etkisi	73
3.2.8. Aşılama Üzerine UV Işın Etkisi	74
3.3. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm'ın LCST Değeri Sonuçları	75
3.4. PVA ve Kopolimer Membranların Karakterizasyonu	77
3.4.1. PVA ve Farklı Verimlerdeki PVA-aşı-PDEAAm Membranların FTIR Sonuçlarının Değlendirilmesi	77
3.4.2. PVA ve Aşı Kopolimer Membranların DSC Sonuçlarının Değlendirilmesi	79
3.4.3. XRD Analiz Sonuçları	81
3.4.4. AFM Analiz Sonuçları	83
3.4.5. PVA ve Aşı Kopolimer Membranların SEM Analizi Sonuçları	86
3.4.6. Biyouyumluluk Test Sonuçları	88
3.6. PVA Membran ve Farklı Aşı Verimlerindeki Membranlara Ait İlaç Geçiş Çalışmaları	92
3.6.1. Membranlardan İlaç Geçişine Aşı Yüzdesinin Etkisi	92
3.6.2. Membranlardan İlaç Geçişine pH ve Sıcaklığın Etkisi	95
3.6.2.1. PVA Membranda Sıcaklığın Flurbiprofen Geçişine Etkisi	95

3.6.2.2. PVA–aşı–PDEAAm ₁₄ Membranda Sıcaklığın Flurbiprofen Geçişine Etkisi	99
3.6.2.3. PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ Membranda Sıcaklığın Flurbiprofen Geçişine Etkisi	102
3.6.2.4. PVA–aşı–PDEAAm ₄₃ Membranda Sıcaklığın Flurbiprofen Geçişine Etkisi	107
3.6.2.5. PVA–aşı–PDEAAm Membranlarda pH’nın Flurbiprofen Geçişine Etkisi	110
3.6.3. PVA ve PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ Membranda İlaç Derişiminin Flurbiprofen Geçişine Etkisi.....	113
3.6.4. PVA ve PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ Membranda Flurbiprofen Geçişine Kalınlığının Etkisi	114
3.6.5. PVA ve PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ Membranda Flurbiprofen Geçişine Çapraz Bağlama Süresinin Etkisi	118
3.6.6. PVA ve PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ Membranda Flurbiprofen Salımına Çapraz Bağlama Sıcaklığının Etkisi.....	121
3.6.7. PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ Membranda Flurbiprofen Salımına Verici Bölme pH’sının Etkisi.....	124
3.6.8. PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ Membranda Flurbiprofen Salımına Alıcı Bölme pH’sının Etkisi.....	125
3.6.9. PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ Membranda Flurbiprofen Salımına Yağ Asitlerinin Etkisi.....	126
3.6.10. PVA ve PVA–aşı–PDEAAm Membranların Aktivasyon Enerjileri	132
3.6.11. PVA ve PVA–aşı–PDEAAm Membranların Geçirgenlik ve Difüzyon Sabitleri	136

4. SONUÇLAR	137
KAYNAKLAR	139



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Farklı uyaranlara akıllı polimerlerin tepki vermesi.....	5
1.2. İlaçların transdermal olarak deride geçişi	9
1.3. Polimer çözeltilerinde LCST ve üst kritik çözünme sıcaklığı UCST davranışlarını gösteren faz diyagram şeması	14
1.4. Poli(vinil alkol)'ün sentezlenme şeması	20
1.5. N,N-dietilakrilamid'in kimyasal yapısı	22
1.6. Flurbiprofen'in kimyasal yapısı	23
2.1. PVA gruplarına N,N-dietilakrilamid gruplarının aşılınması	33
2.2. PVA-aşı-PDEAAm'nin yapısı	34
2.3. A) PVA ve B) PVA-g-PDEAAm ₂₈ Membran.....	35
2.4. Franz difüzyon hücresi modeli.....	37
2.5. Geçiş çalışmaları için kullanılan franz difüzyon hücresi	37
3.1. PVA, PVA-aşı-PDEAAm ve PDEAAm'nin FTIR spektrumları	42
3.2. PVA, PVA-aşı-PDEAAm ve PDEAAm'nin Raman spektrumları.....	44
3.3. PVA'nın ¹ H-NMR Spektrumu	45
3.4. PVA-aşı-PDEAAm'nin ¹ H-NMR Spektrumu	46
3.5. PDEAAm'nin ¹ H-NMR Spektrumu	47
3.6. PVA'nın ¹³ C-NMR spektrumu.....	49
3.7. PVA-aşı-PDEAAm'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	50
3.8. PDEAAm'nin ¹³ C-NMR spektrumu	51

3.9. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm kopolimerlerinin DSC termogramı.....	53
3.10. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm kopolimerlerinin modulated DSC termogramı..	53
3.11. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm kopolimerlerinin TGA termogramı.....	55
3.12. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm kopolimerlerinin DTGA termogramı	56
3.13. PVA'nın (A) 2500, (B) 4000 büyötmeli ve PVA-aşı-PDEAAm'nin (C) 2500 (D) 4000 büyötmeli SEM resimleri	57
3.14. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm ₂ 'nin alıkonma süresi değışimi.....	58
3.15. KPS ve TEMED arasındaki tepkime mekanizması	61
3.16. PVA-aşı-PDEAAm kopolimerinin sentez mekanizması	62
3.16. PVA-aşı-PDEAAm kopolimerinin sentez mekanizması devam.....	63
3.16. PVA-aşı-PDEAAm kopolimerinin sentez mekanizması devam.....	64
3.17. Sıcaklığın aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi	66
3.18. Sürenin aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi.....	67
3.19. Mikrodalg gücünün aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi.....	68
3.20. Başlatıcı derişiminin aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi	70
3.21. TEMED derişiminin aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi	71
3.22. Monomer derişiminin aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi	73
3.23. Polimer miktarının aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi.....	74
3.24. UV lambası parametresinde mikrodalgada gözlenen UV ışını	75
3.25. PVA ve aşı kopolimerlerin sıcaklıkla geçirgenlik değışimleri	76
3.26. PVA, PVA-aşı-PDEAAm ₁₄ , PVA-aşı-PDEAAm ₂₈ ve PVA-aşı-PDEAAm ₄₃ membranlarının FTIR spektrumu	79
3.27. PVA membran ve kopolimer membranların DSC termogramı.....	80
3.28. PVA membran, PVA-aşı-PDEAAm _{1(28)}} ve PVA-g-PDEAAm _{2(43)}} membranların XRD diyagramları	82

3.29. A) ve B) PVA-aşı-PDEAAm ₍₂₈₎ membranına ait farklı noktalardan alınan yüzey görüntüsü	84
3.30. C) PVA ve D) PVA-aşı-PDEAAm (% 43 aşı verimli) membranlarına ait AFM görüntüleri.....	85
3.31. PVA membranın (A)1000, (B) 5000 büyütme; PVA-aşı-PDEAAm (% 28) membranın (C)1000, (D)5000 büyütme ve PVA-aşı-PDEAAm (% 43) membranın (E)1000, (F)5000 büyütme SEM görüntüleri.....	87
3.32. Kopolimer ve kopolimer membranlara ait MTT test sonuçları	89
3.33. Kopolimer ve membranların Floresans mikroskop görüntüleri A. 100 µg/mL derişimde % 43 aşı yüzdeli membran uygulanmış L929 fibroblast hücreleri, B. 50 µg/mL % 28 aşı yüzdeli membran uygulanmış L929 fibroblast hücreleri, C. 12,5 µg/mL konsantrasyonda % 28 aşı yüzdeli kopolimer uygulanmış L929 fibroblast hücreleri, D. DAPI filtresinde sadece medyum uygulanmış kontrol grubu hücreleri	91
3.34. PVA ve farklı aşı yüzdelerindeki aşı kopolimer membranlarda flurbiprofen geçişi.....	94
3.35. PVA ve farklı yüzdelerdeki PVA-aşı-PDEAAm membranların pH:7,4'de, 32 °C'daki şişme derecesi	95
3.36. PVA membranlarda pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C) flurbiprofen geçişine sıcaklığın etkisi	97
3.37. PVA membranın pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C) farklı sıcaklıklardaki şişme derecesi	98
3.38. PVA-aşı-PDEAAm ₁₄ membranda pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C) flurbiprofen geçişine sıcaklığın etkisi.....	100

3.39. PVA-aşı-PDEAAm ₁₄ membranda pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C) farklı sıcaklıklardaki şişme değişimi.....	101
3.40. PVA-aşı-PDEAAm ₂₈ Membranın sıcaklıkla birlikte davranışı	104
3.41. PVA-aşı-PDEAAm ₂₈ membranda pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C) Flurbiprofen geçişine sıcaklığın etkisi.....	105
3.42. PVA-aşı-PDEAAm ₂₈ membranda pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C) farklı sıcaklıklardaki şişme değişimi.....	106
3.43. PVA-aşı-PDEAAm ₄₃ membranda pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C) Flurbiprofen geçişine sıcaklığın etkisi.....	108
3.44. PVA-aşı-PDEAAm ₄₃ membranın pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C) farklı sıcaklıklardaki şişme değişimi.....	109
3.45. A) PVA-aşı-PDEAAm ₁₄ , B) PVA-aşı-PDEAAm ₂₈ , C) PVA-aşı-PDEAAm ₄₃ membranda 32 °C'da Flurbiprofen geçişine pH etkisi.....	112
3.46. PVA membranda 32°C'da pH:5,5'de flurbiprofen geçişine ilaç miktarının etkisi	113
3.47. PVA-aşı-PDEAAm ₂₈ membranda 32°C'da pH:5,5'de flurbiprofen geçişine ilaç miktarının etkisi	114
3.48. PVA membranlardan flurbiprofen geçişine kalınlığın etkisi	116
3.49. PVA-aşı-PDEAAm ₂₈ membranlardan flurbiprofen geçişine kalınlığın etkisi	116
3.50 PVA membranın pH:5,5 ve 32 °C'da farklı kalınlıklardaki şişme değişimi....	117
3.51. PVA-aşı-PDEAAm ₂₈ membranın pH:5,5 ve 32 °C'da farklı kalınlıklardaki şişme değişimi	117
3.52. PVA membrandan flurbiprofen geçişine çapraz bağlama süresinin etkisi	119

3.53. PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ membrandan flurbiprofen geçişine çapraz bağlama süresinin etkisi	119
3.54. PVA membranın pH:5,5 ve 32 °C’da farklı çapraz bağlama sürelerindeki şişme değişimi.....	120
3.55. PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ membranın pH:5,5 ve 32 °C’da farklı çapraz bağlama sürelerindeki şişme değişimi.....	120
3.56. PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ membrandan flurbiprofen geçişine çapraz bağlama sıcaklığının etkisi	122
3.57. PVA membrandan flurbiprofen geçişine çapraz bağlama sıcaklığının etkisi.	122
3.58. PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ membranın pH:5,5 ve 32 °C’da farklı çapraz bağlama sıcaklıklarındaki şişme değişimi.....	123
3.59. PVA membranın pH:5,5 ve 32 °C’da farklı çapraz bağlama sıcaklıklarındaki şişme değişimi	123
3.60. PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ membranlardan flurbiprofen salımına verici bölme pH’sının etkisi.....	124
3.61. PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ membranlardan flurbiprofen salımına alıcı bölme pH’sının etkisi.....	125
3.62. Deri yapısı	128
3.63. PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ membrandan flurbiprofen geçişine % 2 oranında aktivatör etkisi	130
3.64. PVA–aşı–PDEAAm ₂₈ membrandan flurbiprofen geçişine % 5 oranında aktivatör etkisi	130
3.65. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin molekül yapıları.....	131
3.66. PVA membranda pH:5.5 için lnQ-1000/T değişimi	134
3.67. PVA–aşı–PDEAAm ₁₄ membranda pH:5,5 için lnQ-1000/T değişimi.....	134

3.68. PVA-aşı-PDEAAm ₂₈ membranda pH:5,5 için lnQ-1000/T değişimi.....	135
3.69. PVA-aşı-PDEAAm ₄₃ membranda pH:5,5 için lnQ-1000/T değişimi.....	135



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
3.2. PVA ve Kopolimerlerinin mol kütlesi değerleri	59
3.3. Membranlara ait % kristalinite değerleri.....	82
3.4. Polimerlerin uygulandığı L929 fibroblast hücrelerine ait apoptotik-nekrotik indeks sonuçları	90
3.5 Yağ asitlerinin yapıları.....	132
3.6. Membran türlerinin pH=5,5 tamponunda 32 °C’da 2 mg/mL flurbiprofen için geçirgenlik ve difüzyon sabitleri	136

KISALTMALAR DİZİNİ

PVA	Poli(vinil alkol)
PDEAAm	Poli(N,N-dietilakrilamid)
DEAAm	(N,N-dietilakrilamid)
KPS	Potasyum Persülfat
TEMED	N,N,N,N-tetrametiletilediamin
PVAc	Poli(vinil asetat)
PAA	Poli(akrilik asit)
FTIR	Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi
TGA	Termogravimetrik Analiz
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
XRD	X Işını Kırınımı
AFM	Atomik Kuvvet Mikroskobu
GPC	Jel Geçirgenlik Kromatografisi
SEC	Büyükölçek Ayırma Kromatografisi
LCST	Alt Kritik Çözünme Sıcaklığı
UCST	Üst Kritik Çözünme Sıcaklığı
UV	Ultraviyole
MTT	(3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür)
M _n	Sayıca ortalama molekül kütlesi

M_w	Ağırlıkça ortalama molekül kütlesi
M_p	En yüksek pikin ortalama molekül ağırlığı
M_z	Z-ortalama molekül kütlesi
L	Litre
mL	Mililitre
μ L	Mikrolitre
mg	Miligram
μ g	Mikrogram
μ m	Mikrometre
nm	Nanometre
m_c	Kopolimer Kütlesi
m_p	Polimer Kütlesi
m_h	Homopolimer Kütlesi
W_s	Şişmiş Membran Kütlesi
W_k	Kuru Membran Kütlesi

1. GİRİŞ

İlaçların vücuda verilmesine yönelik olası yöntemler arasında enjeksiyonlar, oral ve transdermal yollar bulunmaktadır. Geleneksel oral yollar ve enjeksiyonlar başlangıçta maksimum tolere edilebilir miktarda doz sağlayabilir, ancak kısa sürede dramatik bir şekilde azalır [1]

Kontrollü ilaç salım sistemleri bu noktada hızla gelişmekte olup modern ilaçların en önemli alanlarından biri haline gelmiştir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinden özellikle transdermal salım sistemleri, geleneksel dozaj formlarına göre sağladığı avantajlar nedeniyle deri yoluyla kullanılabilecek cihazların geliştirilmesine olanak sağlamıştır [2]

Transdermal sistemler, cilt uygulaması yoluyla sistemik bir etki elde etmeyi amaçlayan yenilikçi bir ilaç dağıtım sistemidir. Bu tür bir uygulamanın önemli bir yönü, gastrointestinal sistemin her iki yan etkisi olan mide ve karaciğer düzeyindeki kısmi ilk geçiş inaktivasyonunu önlemeyi gerçekleştirmesidir. Ayrıca, uygulama sıklığının azaltılması ve hastanın uygunluğunun iyileştirilmesi diğer olumlu yönleridir. Bununla birlikte, transdermal ilaç dağıtım sistemleri, ilacın matrisden salınım oranının ve deri yoluyla geçirgenliğinin çok düşük olması nedeniyle, az miktarda ilaç ile sınırlanmıştır. Genel olarak, ilaç tedavisini optimize etmek için ilaç miktarı ve geçiş hızı üzerinde kesin kontroller gereklidir. İlaç taşıyıcısı elektrik alan, pH veya sıcaklık gibi iç yada dış uyarıcılar altında tekrarlanabilir ve öngörülebilir şekilde tepki verip etkinleşirse, istenilen özelliklerde bir yapı elde edilebilir [3,4].

Dış bir uyarı olarak sıcaklığın kullanılması, serbest bırakılan ilacın miktarını arttırmak için başarıyla kullanılan ve uygulanan sıcaklığın basitçe kontrol edildiği etkili bir yöntemdir [5].

Son yıllarda hidrojel membranlardan, uyarıya-duyarlı polimer ve gözenekli kompozit membranlarından oluşan çevreye duyarlı membranlar çok dikkat çekmiştir. Kompozit membranların mekanik mukavemet ve dış uyarılara hızlı tepki verebilme gibi avantajları vardır. Graft polimerizasyonu uyarıya duyarlı kompozit membranlar üretmek için en etkili yöntemlerden biridir. Bu vasıta ile pH, sıcaklık ve ışık gibi çeşitli uyarıya-duyarlı membranlar hazırlanmaktadır [6].

Flurbiprofen, 2-arilpropionik asit sınıfından; bir kiral non-steroidal anti-enflamatuar, antipiretik analjezik bir ilaçtır [7]. Oral tedavi de etkili olmakla birlikte, sıklıkla alınması durumunda, gastrointestinal mukozanın tahrişi ve ülserleşmesi gibi gastrik komplikasyonlar oluşur, bu nedenle klinik kullanımı genellikle sınırlıdır. Buna ek olarak, flurbiprofen, kısa bir yarılanma ömrüne (3-4 saat) sahiptir ve bu nedenle sık doz tekrarı gerektirir [8]. Ayrıca romatizmal eklem rahatsızlıklarının tedavisinde fazlasıyla etkili olduğu bilinmektedir ancak mide-bağırsak hasarına sebebiyet verdiğinden ötürü ilaç sistemlerinde alternatif yollar araştırılmıştır. Bu dezavantajlar nedeniyle dozu azaltmak ve etkin kan seviyesini korumak için, flurbiprofen'in kontrollü oranda uzun süreli deriden emilimine ihtiyaç duyulmaktadır. Transdermal ilaç salımı, oral yolla ilişkili gastrointestinal hasarı önlemek için mükemmel bir çözüm sunmaktadır [9,10].

Çalışmada, sıcaklığa duyarlı PVA-aşı-PDEAAm kopolimer membranların hazırlanması, karakterizasyonu ve flurbiprofen geçiş özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak, PVA-aşı-PDEAAm kopolimerleri sentezlenmiş,

yapıları FTIR, Raman, DSC/TGA, $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -NMR analiz yöntemleriyle aydınlatılmış ve maksimum aşılama yüzdesi için ortam koşulları optimize edilmiştir. İkinci olarak, sentezlenen kopolimerlerden aşı membranlar oluşturulmuş ve flurbiprofenin geçişine etki eden aşı yüzdesi, kalınlık, sıcaklık, pH gibi faktörlerin etkisi incelenmiştir. Hazırlanan membranların yüzey morfolojisi SEM ve AFM analizleriyle, biyoyumlulukları ise MTT yöntemiyle tespit edilmiştir.

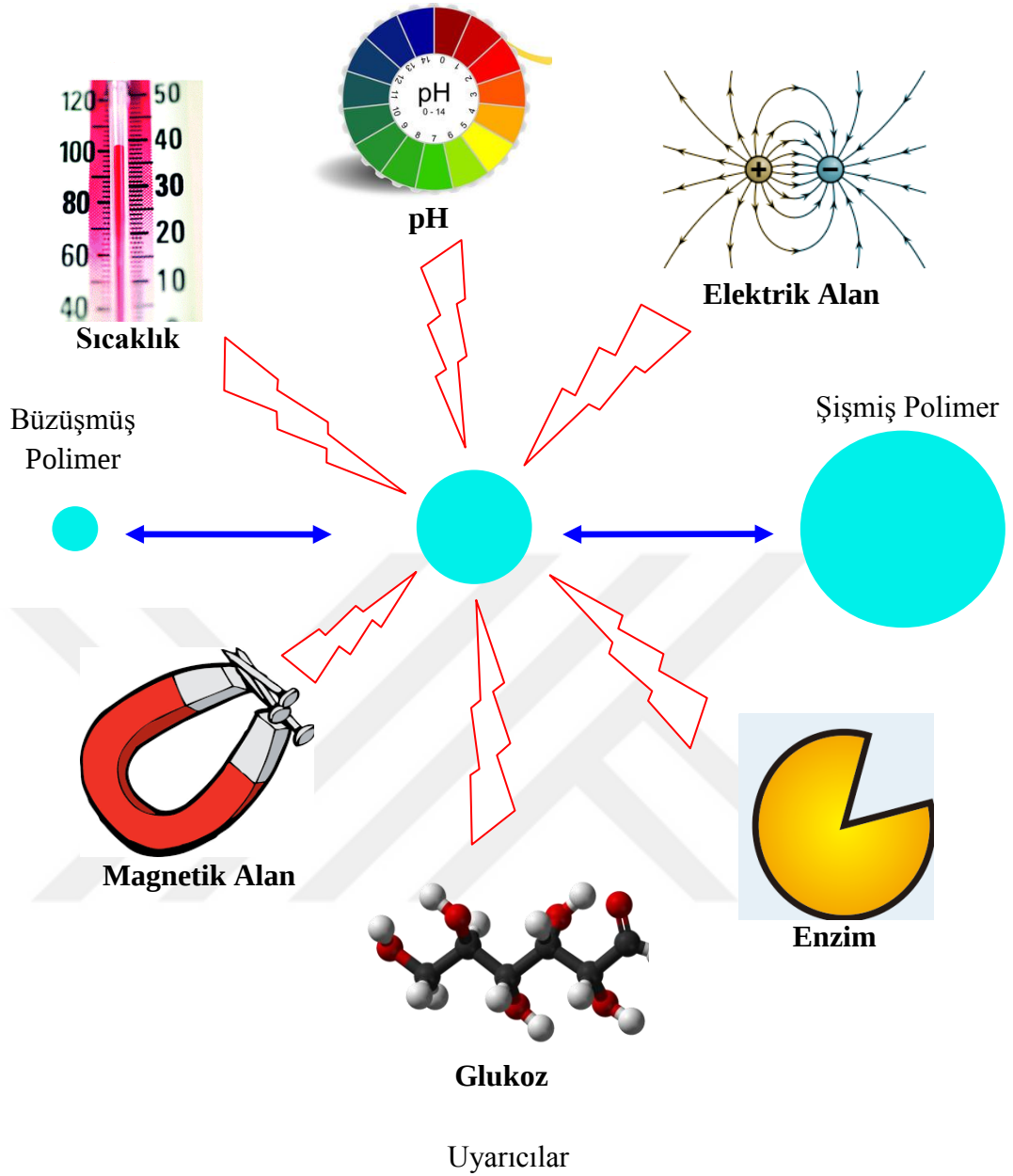


1.1 Akıllı Polimerler

Akıllı polimerler, çevrelerindeki değişimleri hisseden ve bu değişikliklere yararlı şekillerde cevap veren polimerler olarak tanımlanır [11]. Uyarıya duyarlı veya çevreye duyarlı polimerler olarak da bilinen akıllı polimerler; hacim, şekil, yüzey alanı, çözünürlük gibi fiziksel ve kimyasal özelliklerinde dış uyaranlara tepki olarak geri dönüşümlü konformasyonel değişiklikler yapabilme veya faz geçişi gösterme yetenekleri nedeniyle son zamanlarda oldukça rağbet görmektedir [12,13,14]. Bilinen uyarıya duyarlı materyaller arasında en fazla gelecek vadeden malzemeler; polimer esaslı sistemlerdir. Çünkü büyük ölçeklerde üretilebilir ve geniş kimyasal işlevsellik aralığıyla, sentetik olarak kolaylıkla modifiye edilip birçok farklı özelliklerde materyal haline getirilebilirler [15].

Bir uyarıya tepki vermek, biyomoleküllerin çoğunun bölgesel çevredeki değişikliklere göstermiş olduğu doğal bir davranıştır [14]. Şişme davranışlarında, ağ yapısında, geçirgenlik veya mekanik mukavemetlerinde belirgin değişiklikler gösterebilirler [16]. Fiziksel yapılarında meydana gelen bu makroskobik değişiklikler geri dönüşebilir niteliktedir. Sıcaklık, pH, nem, iyonik güç ve çözücü bileşimi gibi dış uyaranlara yanıt olarak fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştiren uyarıya duyarlı polimerler kontrollü ilaç salımı, biyomedikal uygulamalar ve doku mühendisliği gibi birçok önemli alanda teknolojik açıdan büyük potansiyele sahiptir [17].

Bu polimerler, sıcaklık, pH, ışık, basınç, kimyasal çevre, manyetik alan, elektrik alanı vb. gibi hafif ve ani dışsal uyarıların bir sonucu olarak geri dönüşümlü belirli geçişler sergilemektedirler. Uyarıya duyarlı polimerler, spesifik uyaranlara maruz kaldıklarında fiziksel özelliklerinde keskin değişimler gösterirler [18].



Şekil 1.1. Farklı uyarılara akıllı polimerlerin tepki vermesi

Akıllı polimerler, tıpta, kimya ve ilaç endüstrilerinde, tekstil uygulamalarında, aktif uçak teçhizatında ve interaktif elektronik cihazlardaki geniş uygulama alanları olması sayesinde polimerlerin önemli bir sınıfı haline gelmiş bulunmaktadır [19]. Akıllı polimerlerden üretilen malzemeler ilaç salımı, biyoteknoloji, sensörler ve optik görüntüler gibi "yüksek teknoloji" uygulamaları için hedeflenmiştir [11]. Tıbbi

uygulamalarda, hidrojellerde, membranlarda ve sensörler ile optik/elektrikli cihazlarda kullanımları nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görmektedir.

1.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Kontrollü ilaç salım teknolojisi, kimyagerlerin ve kimya mühendislerinin insan hayatına sağlık hizmeti veren en hızlı ilerleyen bilim alanlarından biridir. Bu tür salım sistemleri etkinliğin artırılması, toksisitenin azaltılması, hasta uyumluluğu ve rahatlığın geliştirilmesi de dahil olmak üzere geleneksel dozaj formlarına kıyasla sayısız avantajlar sunmaktadır. Kontrollü salım sistemlerinde ilaç taşıyıcı olarak çoğunlukla sentetik polimerler kullanılmaktadır [20].

Kontrollü salım sistemlerinin genel olarak amacı, kandaki veya hedef dokulardaki ilaç konsantrasyonunu mümkün olduğu kadar uzun süre istenen bir seviyede tutmaktır. Başka bir deyişle, bu sistemler ilaç salım hızı ve süresi üzerinde kontrol sahibi olabilmektedirler. Bu amaçla kontrollü salım sistemleri ilacın etkin terapötik konsantrasyonunu hızla elde etmek için genellikle başlangıçta bulunan dozun bir bölümünü serbest bırakmaktadır.

Uyarıya duyarlı polimerler ilaç salım sistemlerinde etken maddelerin; kontrollü, dengeli ve biyolojik açıdan aktif bir biçimde verilmesinde büyük rol oynamaktadır. İdeal taşıyıcılar olan akıllı polimerler ilaçları doğru yerde, doğru zamanda ve gerekli dozda serbest bırakır. Bununla birlikte, vücuttan metabolik olarak atılabilen, çoğunlukla toksik olmayan doğal veya sentetik polimerlerdir [21].

Akıllı polimerlerin kontrollü ilaç dağıtım sistemlerindeki başlıca faydaları, dozaj sıklığının ve toksik etkilerin azalması, hazırlanma kolaylığı, istenen terapötik

konsantrasyonun tek doz ile sürdürülmesi, yan etkilerin azalması, hasta uyumluluğunun ve stabilitenin geliştirilmesini içerir [16,17].

Kontrollü salım sistemleri diğer tedavi yöntemlerine kıyasla önemli avantajlar sunmaktadır. İlaç düzeyinin tedavi edici oranda tutulması, salımın belirli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi, gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi ve özellikle enjeksiyon yolu ile ilaç alımı sonrasında oluşan ciddi deri tahrişlerinin önlenmesi bunlardan bazılarıdır [22]. Kontrollü salım sistemlerinde ilacın vücuda geçişi oral, rektal, bukkal ve transdermal yollarla sağlanabilmektedir.

1.2.1 Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması

Polimerik kontrollü salım yapan sistemler, ilaç salımını kontrol eden mekanizma ve uygulama alanları göz önüne alınarak iki grup altında sınıflandırılabilir. Salım işleminde hız sınırlayıcı basamak, ilacın Fick yasası ile ifade edilen difüzyonu (difüzyon kontrollü sistemler), polimer ile çözünme ortamı ara yüzeyinde katı fazın parçalanmasına yol açan kimyasal tepkime (kimyasal kontrollü sistemler) veya polimer içine çözünme ortamının girmesiyle yapının şişmesi ve ters yönde ilaç difüzyonu (şişme kontrollü sistemler) olabilir [23].

Salım Mekanizmasına Göre

Difüzyon Kontrollü Sistemler:

Membran Sistemler, Matriks Sistemler

Uygulama Yerine Göre

Transdermal Sistemler, Oküler Sistemler, Oral Sistemler, Nazal Sistemler, İmplant Sistemler, Vajinal, Servikal, İntrauterin Sistemler

Kimyasal Kontrollü Sistemler

Vücutta Aşınan Sistemler, Zincire Takılı Sistemler

Cözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Şişme Kontrollü Sistemler, Ozmotik Kontrollü Sistemler ve diğer sistemler [23].

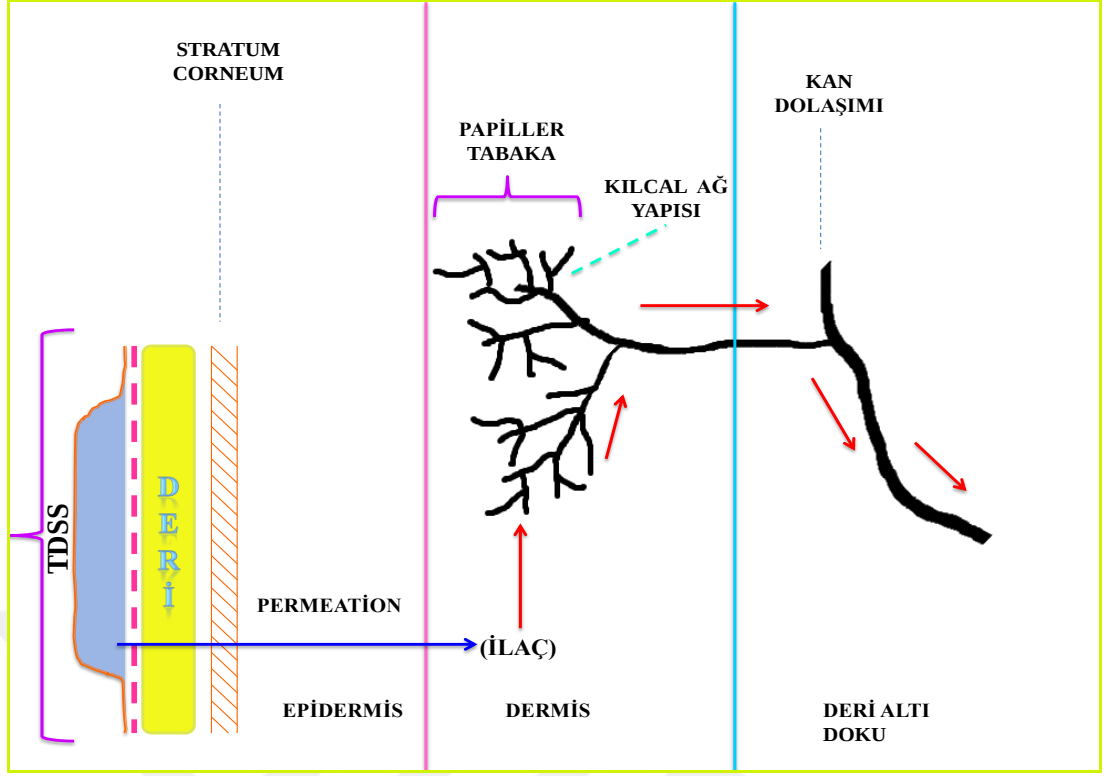
1.3 Transdermal Salım Sistemleri

Kontrollü ilaç salım sistemleri hızla gelişmekte olup modern ilaçların en önemli alanlarından biri haline gelmiştir. Geleneksel dozaj formlarına göre sağladığı avantajları nedeniyle sıkça tercih edilen transdermal sistemler ise son yıllarda bilim insanlarının oldukça ilgisini çekmiştir [24].

Transdermal geçiş sistemleri, oral yoldan verilemeyen verilişinde fazla miktarda kayıplar yaşanan etken maddelerin kontrollü bir biçimde serbestleştirilmesine olanak sağlayan ve kullanımı gittikçe yaygınlaşan sistemlerdir. Bu sistemlerin önemi derinin bariyer fonksiyonlarının üstesinden gelmesinde yatmaktadır [25].

Transdermal sistemlerde intravenöz infüzyonla ilaç verildiğinde, karaciğerdeki ilk geçiş etkisi ortadan kalkar ve uzun süreli sabit ilaç düzeyi sağlanır. Transdermal ilaç taşıma sistemleri, tedavi etkisinin fazla oluşu, güvenlik ve hasta uyumluluğu açısından diğer sistemlere göre çok daha avantajlıdır [26].

Şekil 1.2’de transdermal uygulamalarda ilaçların deriden ilerleyişi gösterilmiştir. Aktif farmasötik bileşenler öncelikle membrandan deriye nüfuz ederler. Sonra stratum corneum’u geçerek epidermise girerler ardından dermise nüfuz ederler ve son olarak çevredeki kılcal damarlara absorbe edilerek vücudun geri kalanına dağıtırlar [27].



Şekil 1.2. İlaçların transdermal olarak deride geçişi [27].

Bazı farmasötik maddeler saç kökü ve ter bezi gibi cilt uzantıları yoluyla yayılmasına rağmen, çoğu farmasötik madde için bu difüzyon oranı çok düşük kabul edilmektedir [27].

Avantajları

- * İlaç bu yolla verildiğinde ilk geçiş etkisine uğramaz ve gastrointestinal ortamın zararlı etkilerinden korunmuş olur, ancak bazı maddeler deriden geçişte de metabolize olabilirler.
- * Biyolojik olarak yarı ömrü kısa etkin maddeler bu yolla başarıyla verilebilir. Günde tek doz ilaç verilerek tedavi sağlanabilir.

- * Deriye yapıştırılarak 1, 3, 5 veya 7 gün gibi süre boyunca tedavi sağlayabildiği için dozlama sıklığı azalır.
- * Subkutan, intramusküler veya intravenöz enjeksiyonlar ile oluşan lokal enfeksiyon veya travmatik durum bu yolla elimine edilir.
- * Mide-barsak kanalında iritan davranış gösteren etkin maddeler bu yolla verilebilir.
- * Oral yolla emilimi az olan etkin maddelerin bu yolla verilebilmesi, önemli bir avantaj sağlar.
- * Uygun teknolojiler geliştirilerek, protein, peptit ve makromoleküller bu yolla verilebilir.
- * Etkin maddeler hedeflendirilebilir, gen tedavisi amacıyla DNA ve oligonükleotitler verilebilir, DNA aşıları uygulanabilir.
- * Uygulanması ve çıkarılması çok kolay olduğu ve istenildiği anda çıkarılabildiği için diğer yollara göre hasta uyuncu daha iyi sağlanır.

Dezavantajları

- ✗ Maliyeti diğer veriliş yollarına göre daha yüksektir.
- ✗ Her etkin maddeye uygun bir yol değildir, yüksek molekül ağırlıklı maddeler için deri geçirgen değildir.
- ✗ Deri üzerinde irritasyon ve alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir.
- ✗ Yaşa ve fiziksel koşullara göre deriden geçiş değişebilir, bu nedenle etkin maddelerin sistemik dolaşıma geçişinde bireyler arası farklar görülebilir.
- ✗ Bazı etkin maddeler deride metabolize olabilirler [28].

Etkin maddeler deriye yerel (lokal) etki veya sistemik etki göstermesi için uygulanırlar ve bu maddelerin transdermal yoldan (deriden) uygulanmasına ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Çünkü herhangi bir etkin maddeyi lokal veya sistemik etki göstermesi için deriye uygulamak bazı üstünlükler ve kolaylıklar sağlamaktadır. Skopolamin, gliseril trinitrat, klonidin, nikotin ve steroidler (östradiol gibi) transdermal yoldan da uygulanarak kullanılmaktadır. Bu gibi ilaçların transdermal salım sonrası deride metabolize edildiği bilinmektedir. Bu sayede biyolojik varyasyonlar azalacak, gastrointestinal ilk geçiş ve enzimatik parçalanmalar engellenerek ilacın biyoyararlanımındaki değişkenlik en düşük düzeye çekilecektir. Guy ve Hadgraft transdermal uygulamanın üstünlüklerini diğer geleneksel ilaç uygulamaları ile karşılaştırmışlardır. Oral uygulamadan sonra karaciğerden ilk geçiş etkisi görülürken, etkin madde transdermal yolla verilirse ilk geçiş etkisi görülmez. Transdermal uygulama ile ilacın sürekli ve denetimli plazma düzeyi sağlanabildiği için, yan etki görülme olasılığının azalması ve hasta uyumunun artırılması mümkündür. Tedavi herhangi bir istenmeyen etki görüldüğünde, dozaj formunun deriden basitçe uzaklaştırılması ile sonlandırılabilir. Transdermal ilaç salımının en önemli avantajı ilacın uzun süre sabit bir hızda serbestleşmesi ve ilaç salımının istenilen zamanda kolayca kesilebilmesidir [29]. Bu bağlamda, cilt geçirgenliğini değerlendirmek adına *in vitro* frans difüzyon hücrelerinin kullanımı cilt, ilaç ve formülasyon arasındaki ilişkileri anlamayı sağlayan önemli bir araştırma yöntemine dönüşmüştür. Bu tür çalışmalar, sadece yeni formülasyonların tasarımı ve geliştirilmesi için değil aynı zamanda toksisite taraması ve kalite kontrol amaçları için de oldukça yararlıdır. Franz tipi difüzyon hücre çalışmaları genellikle gerçek deri modellemesi için sentetik membranların kullanılmasını gerektirir. Sentetik membranlar cilt dokusuna göre daha ucuz ve yapısal olarak daha basit

olabileceğinden tercih edilmektedirler. Bu aynı zamanda büyük ölçekli çalışmaların daha kolay gerçekleştirilebileceği anlamına gelir. Ayrıca sentetik membranlarda cilt yaşı, ırk, cinsiyet ve anatomik bölge gibi *in vivo* değişkenler ortadan kaldırıldığı için geçiş verilerinin tekrarlanabilirliği çok yüksektir [30].

Tersinir olarak değiştirilebilir fizikokimyasal özelliklere sahip işlevsel materyallere hızla artan ilgi, uyarıcıya tepki veren membranların geliştirilmesine yönelik önemli çalışmalara yol açmıştır [31].

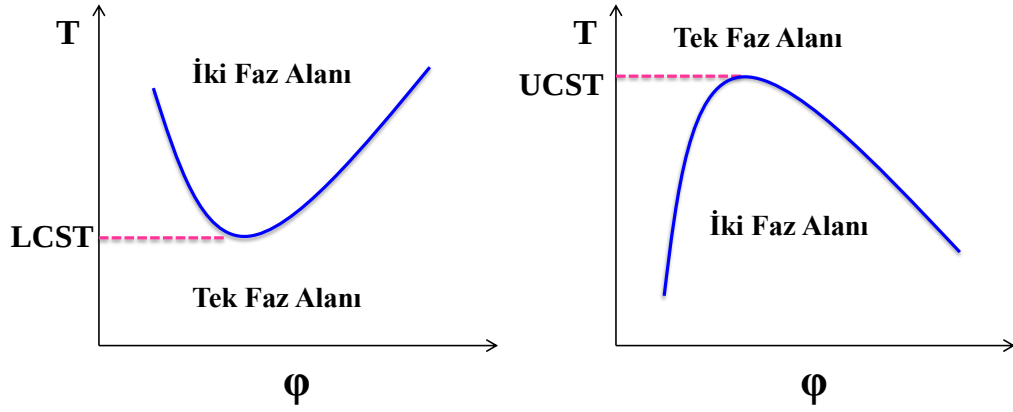
Yeni özelliklere ve sanayide potansiyel uygulamalara sahip oldukları için çevresel uyarıcılara duyarlı membranlar son zamanlarda oldukça dikkat çekmiştir. Çevresel koşulların değişmesine cevap veren birçok membran türü vardır. Membranlar sıcaklık, elektrik alanı, manyetik alan, basınç ve pH gibi değişen çevresel koşullarla fiziksel özelliklerini veya kimyasal yapılarını değiştirebilir. İlaç salım sistemleri gibi gelişmiş uygulamalar için gerekli olan membranlar uyarılara duyarlı membranlar veya "akıllı membranlar" olarak tanımlanmıştır [32].

Duyarlı membranların geliştirilmesine yönelik yoğun ilgi, membranlarda geri dönüşümlü değişikliklerin hızlı bir oranda ve yüksek seçicilik ile bölgesel olarak gerçekleşmesinden kaynaklanmaktadır. Bir zarın içine tepki verme özelliği, kısmen zarın gözenekli veya gözeneksiz bir yapıya sahip olup olmadığına bağlıdır. Gözeneksiz zarlar genel olarak membran malzemesinin hacminde uyarı-tepki veren gruplar eklenerek tepki verici hale getirilir. Bu gruplar tarafından konformasyonel değişiklikler membran bariyerinin şişme derecesinde değişikliğe neden olabilir, dolayısıyla membran geçirgenliği ve seçiciliğinde değişiklikler sağlanabilir [31].

Bir sistemin yanıtını kontrol etmek için kullanılabilecek uyarılar arasında, sıcaklık ve pH'ya duyarlı faktörler çok dikkat çekmiştir. Bu iki faktör kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır çünkü biyomedikal, biyoteknoloji ve diğer sistemlerde kolayca kontrol edilebilir ve uygulanabilirler [32].

1.4 Sıcaklığa Duyarlı Polimerler

Sıcaklık duyarlı polimerler, termal olarak uyarıldıklarında geri dönüşebilecekleri bir faz geçişi yaparlar. Termal olarak uyarıldıkları sıcaklık genelde alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) olarak adlandırılır. LCST değerinin altında, sulu ortamdaki polimer zincirleri yüksek derecede çözünmüş; şişmiş, sulu ve hidrofilik bir haldedir [33]. Aynı zamanda polimer molekülleri çözeltide, uzatılmış bobinler halinde bulunurlar ve düzenli su molekülleri ile çevrelenmişlerdir. Bu hidrasyon sistemin entropisinde düşüşe neden olmaktadır. LCST değerinin üstünde ise, polimer zincirleri çökerek aniden toplanır ve jel hacmi aynı zamanda dramatik olarak azalırken entropi artışı söz konusudur [34].



Şekil 1.3. Polimer çözeltilerinde LCST ve üst kritik çözünme sıcaklığı UCST davranışlarını gösteren faz diyagram şeması [35].

Bulundukları ortamın sıcaklığının değişmesi hidrojellerin hacim-faz değişmelerine neden olur. Bu sıcaklıkta görülen hacim değişimi, polimer zincirinin bileşenlerine ve hidrojin iyonizasyon derecesine bağlı olarak geri dönüşümlüdür. Sıcaklığa duyarlı jeller genellikle akrilamid ve metakrilamid türevlerinden meydana gelir. Lineer ve çapraz bağlı ısıya duyarlı hidrojeller suyla tek bir faz oluştururlar. Düşük sıcaklıkta şişerler ve kritik bir sıcaklığın üzerinde ayrı bir faz oluşturmak için değişirler. Üzerinde çalışılan en önemli polimerler; poli (N-izopropilakrilamid) (PNIPAM), poli(vinilmetileter) (PVME) [36] ve çalışmamızda kullanılan Poli(N,N-dietilakrilamid) (PDEAAm)'dir. Bu polimerlerin en önemli özellikleri diğer materyallerin aksine sıcaklık artışı ile büzülmesidir. PDEAAm, 29 °C civarında büzölmeye başlar ve sıcaklık belli bir değerin üstüne çıktığında faz ayrımı meydana gelir [37].

Üç boyutlu ağ yapısında olan Poli(N,N-dietilakrilamid) (PDEAAm), alt kritik çözelti sıcaklığına sahip olan sıcaklığa duyarlı bir polimerdir. Sulu ortamda LCST

(28-32 °C) değerinin altında yüksek oranda çözünme gerçekleşirken, sıcaklık arttıķa hidrojen bağları bozulur hidrofobik gruplar etkinleşir ve polimer çöker [38]. Bu polimerlerin sıcaklık değişimlerine karşı gösterdikleri şişme ve büzüşme tepkileri geri dönüşümlüdür [36].

Termal duyarlılığı olan suda çözünür polimerler bilimsel ve teknolojik açıdan büyük öneme sahiptir. Bu polimerler, farmasötik, kozmetik, gıda ve boya endüstrileri tarafından katkı maddesi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Özellikle kontrollü ilaç salım sistemlerinde gittikçe artan kullanımları söz konusudur. Sıcaklığa duyarlı polimerlerin sulu çözeltideki davranışları birçok bilimsel araştırmanın konusu olmayı sürdürmektedir [34].

Tıp alanındaki en önemli kullanım alanlarından biri de kontrollü ilaç salımıdır. Burada önemli olan, ilaçların gerekli organlara istenilen dozlarda ve belli sürede verilmesidir. Son yıllarda ilaçları sabit hızda salmak için polimerik yapılar kullanılmaktadır. Akıllı jeller, bu sistemlerin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Bu jeller, vücut içindeki şartlara duyarlı olduklarından, ilacın salım hızını değiştirerek kandaki ilaç seviyesini uygun düzeyde tutabilecek özelliklere sahiptirler. Sıcaklığa duyarlı jellerin kullanımıyla, ilaç molekülleri jel örgüsünde hapsedilebilir ve sıcaklıktaki değişime uygun olarak ortama salınabilir [36].

1.4.1 Sıcaklığa Duyarlı Membranlar

Son yıllarda ilaç dağıtım sistemleri, sensörler ve çözünen madde ayırma sistemleri olarak sıcaklık duyarlı membran uygulamaları birçok grup tarafından geniş bir şekilde araştırılmıştır [31].

Uyarıya tepki veren membranlar, gözenek yapıları arasındaki etkileşimi kullanır ve membran yüzeyindeki tepki veren polimerlerin veya işlevsel grupların konformasyon, polarite ve reaktivitesinde değişiklikler yapar.

Özel olarak geliştirilen polimer sistemlerinde meydana gelen bu değişiklikler, birçok sistemde ve cihazda, tersine çevrilebilir malzeme özelliklerine ihtiyaç duyan uygulamaların yapılabilmesi için kullanılmaktadır [39].

Uyarıya duyarlı membranlar ilaç salımı, biyomedikal mühendisliği, sensörler, kimyasal ayırma ve saflaştırma gibi çeşitli uygulamalarda (pH, sıcaklık, iyonik gibi dış uyaranlara karşı farklı tepkileri nedeniyle) giderek daha önemli bir rol oynamaktadırlar [40].

Bu özelliklere sahip uyarı-tepki veren membranların geliştirilmesi zorlu bir süreçtir. Bununla birlikte, geçmişin kazanımları geleceğe yansıtılırsa, geniş aralıkta arzu edilen özelliklere sahip duyarlı membranlar yapılabilir. Bu membranlar, aşı kopolimerizasyon yöntemi ile hazırlanabilir. Graft kopolimerizasyonu temel polimerin ve aşılınmış monomerin kimyasal ve fiziksel özelliklerini birleştiren polimerik malzeme üretmek için iyi bilinen bir tekniktir. Aşı kopolimerizasyonu elektron ışını, plazma, UV ve kimyasal başlatıcılar gibi çeşitli yöntemleri içerir.

1.6 Aşı Kopolimerizasyon

Aşı kopolimerizasyonu, polimer yüzeylerinin modifikasyonu için sıkça kullanılan bir yöntemdir ve polimerlerin fiziksel veya kimyasal özelliklerini değiştirmek için önemli bir araçtır. Aşılama işlemi sırasında yan zincirler, dallanmış yapıya sahip bir kopolimer oluşturmak üzere ana polimer omurgasına veya substrata kovalent olarak

bağlanır. Aşı kopolimerleri, her birinin tek başına sahip olduklarından farklı, birçok farklı ve yararlı özelliklere sahiptir. Aşılama yöntemleri ağırlıklı olarak aşılama ortamına ve başlatma mekanizmalarının türüne göre sınıflandırılabilir. Aşılama homojen veya heterojen bir ortamda yapılabilir [41].

1.6.2 Mikrodalga Fırın ile gerçekleştirilen Aşı Kopolimerizasyon

Mikrodalga ışını, etkili bir ısı enerjisi kaynağı olarak ortaya çıkmakta ve klasik ısı modüllerinden farklı, oldukça orijinal bir ısınma yöntemi prosedürü oluşturmaktadır. Mikrodalga ışınları, reaksiyon maddelerini doğrudan termal eylemsizlik olmadan; ortamla ısı değişimi gerçekleşmeden ısıtabilmektedirler. Son zamanlarda mikrodalga ısınlama çok düşük başlatıcı konsantrasyonları ile polimerizasyonları reaksiyonlarını gerçekleştirmektedir [42]. Geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında, aşılama işlemini mikrodalga ile gerçekleştirmek, zamandan tasarruf sağlayan, yüksek verimlilikli, düşük enerji tüketen ve daha az kirlilik sağlayan bir yöntemdir [43]. Mikrodalga cihazları, solventlerin ve reaktanların doğrudan ısıtılmasına yardımcı olmaktadır [44].

1.6.3 Poli (Vinil Alkol)

Poli(vinil alkol) (PVA); hidrofilik, suda çözünebilen, biyobozunur, toksik etki göstermeyen, biyouyumlu, film, tüp ve lif olarak şekillendirilebilen, beyazımsı sert bir yapıya sahip sentetik bir vinil polimeridir. Biyoteknik ve biyomedikal alanda iç içe girmiş ağ (IPN) materyallerinin dizaynında kullanılan hidrofilik bir karaktere sahiptir [45]. Bunlara ek olarak, PVA uygun mikroorganizmaların varlığında

biyolojik olarak parçalanabilmektedir [46]. Kanserojen olmaması, biyoyumluluğunun iyi olması, sulu çözeltilerde yüksek derecede şişebilmesi ve elastik olması gibi arzu edilen fiziksel özelliklerinden dolayı biyomedikal ve ilaç uygulamalarında ana materyal olarak kullanılmaktadır [45]. Ancak PVA'nın yüksek hidrofilikliğı nedeniyle ilaç salım sistemlerinde kullanımı kısıtlanmıştır [46]. Bu durumun üstesinden gelebilmek için PVA; hidrofobik, biyo uyumlu ve ayrıca biyo bozunur polimerlerle modifiye edilmektedir.

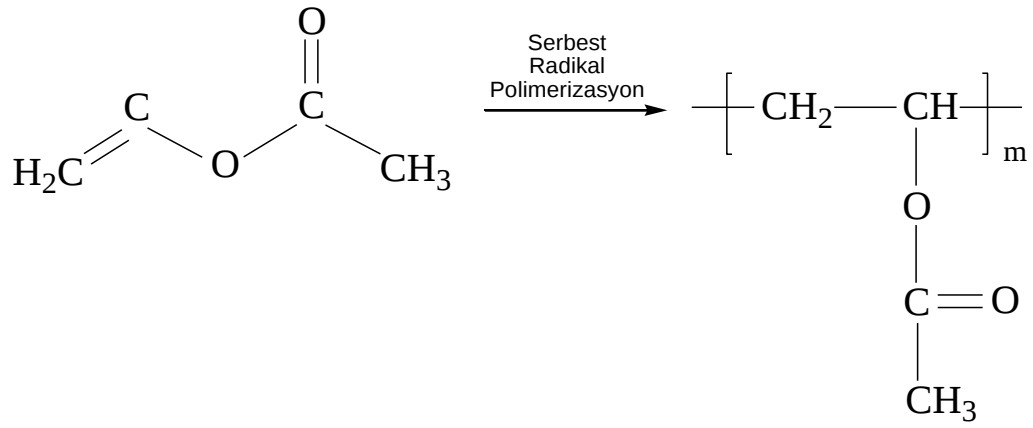
Poli(vinil alkol) reçineler, cilalar, cerrahi iplikler ve gıda uygulamaları gibi endüstriyel, ticari, tıbbi alanlarda geniş bir yelpazede 1930'ların başından beri kullanılan polimerdir. PVA ilk olarak 1924 yılında Hermann ve Haehnel tarafından etanol içinde polivinil asetatın potasyum hidroksit ile hidrolize edilmesiyle hazırlanmıştır. PVA'nın fiziksel özellikleri, polivinil asetatın hidrolizinden veya kısmi hidrolizinden hazırlanma yöntemine bağlı olarak iki gruba ayrılır. Genellikle ticari olarak polivinil asetatın sürekli bir prosesle üretilir. Vinil asetatın, Poli(vinil asetat) (PVAc)'a polimerleşmesi ve sonra da PVAc nin hidrolizi sonucunda üretilen PVA; hidrofilik, suda çözünebilen, biyobozunur, toksik etki göstermeyen, film, tüp ve lif olarak şekillendirilebilen, beyazımsı sert bir yapıya sahip sentetik bir polimerdir. Biyolojik açıdan uyumlu olması nedeniyle birçok tıbbi uygulamada kullanılmaktadır. Özgül ağırlığı 1.19-1.31 g/dm³ arasında olup sulu çözeltisi nötral veya hafif asidik karakterdedir. Erime noktası 200 °C ve camsı geçiş sıcaklığı 85 °C civarındadır [47].

Biyolojik olarak parçalanabilen PVA, bazı uygulamalar için zayıf su direncine ve düşük termal kararlılığa sahiptir. Bu nedenle, özellikle polimer hidrojelleri olarak PVA'nın çeşitli uygulamalarını mümkün kılan özelliklerini geliştirmek amacıyla

kimyasal modifikasyonlar uygulanmıştır. PVA'nın fiziksel özelliklerini iyileştirmek için daha önceki çalışmalarda karıştırma, çapraz bağlama, yarı-nüfuz edici polimer ağı (yarı IPN) ve aşılama gibi çeşitli teknikler uygulanmıştır [48].

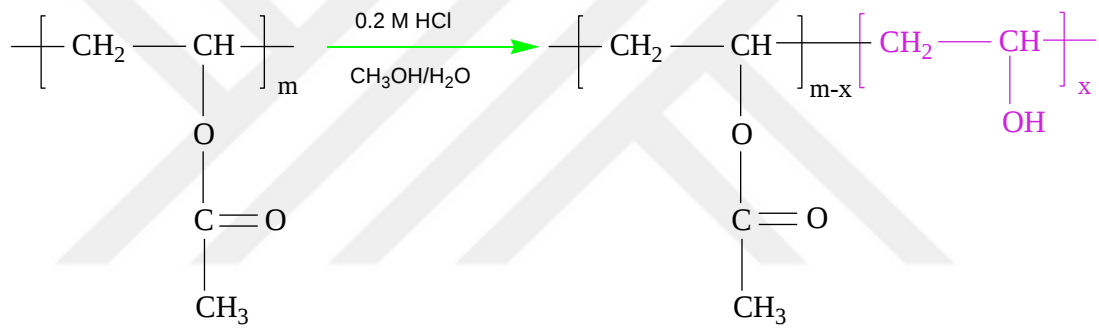
PVA gibi sentetik polimerler; biyomedikal aşılar, implantlar ve transdermal gibi çeşitli hidrojellerin formüle edilmesinde son derecede etkilidir. Özellikle son zamanlarda ilaç salım sistemlerinde kullanılmaları kaçınılmaz olmuştur [49].





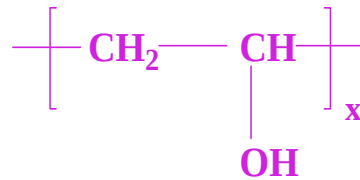
Vinil asetat

Poli(vinil asetat)



PVAc

Kısmen Hidrolize PVA



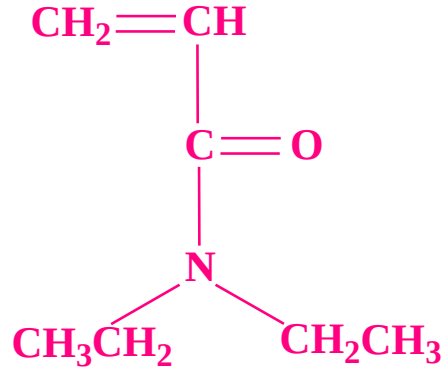
Tamamen Hidrolize PVA

Şekil 1.4. Poli(vinil alkol)'ün sentezlenme şeması

PVA yaygın olarak fitik tedavilerinde, kalp-damar ve plastik cerrahide “Ivalon” ismi ile kullanılmaktadır. PVA-heparin hidrojelleri hemodiyaliz membran olarak kullanılırlar. PVA/PAA’nın ise yapay kas, sensör, kemomekanik sistemler ve ilaç salım sistemlerinde kullanım alanları mevcuttur [50]. PVA’nın visco elastik yapısı, yüksek su içeriği ve biyouyumlu olma özellikleri, onu insan derisine *in vitro* ilaç salımı ve membran uygulamaları yönünden güçlü bir rakip yapar [51].

1.6.4 Poli (N,N–dietilakrilamid) (PDEAAm)

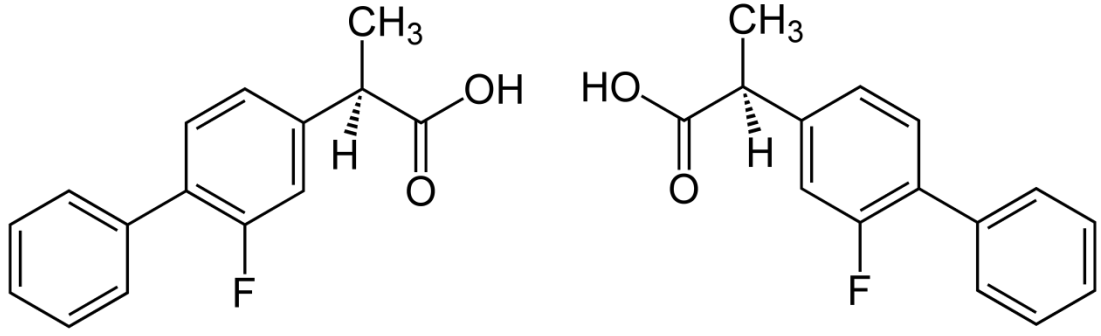
Poli(N,N-dietilakrilamid) N,N-dietilakrilamid monomerinin polimerleştirilmesiyle oluşan sıcaklığa duyarlı bir polimerdir. Sıcaklık-duyarlı polimerlerin hidrojelleri, sıcaklık değişimlerine tepki olarak geri dönüşümlü hacim değişiklikleri gösterir. Çoğu doğrusal termo-tepki veren polimer, suda düşük sıcaklıklarda çözünebilir ancak sıcaklık, alt kritik çözelti sıcaklığının (LCST) üzerine çıktığında çözünmez hale gelir. Poli (N,N–dietilakrilamid) (PDEAAm) gibi poli akrilamid hidrojelleri sulu ortamdaki LCST sıcaklığı çevresinde, sıcaklık değişimine tepki olarak geri dönüşümlü hidrasyon-dehidrasyona maruz kaldıkları bilinmektedir. PDEAAm’ın LCST değerinin 26-35 °C civarında olduğu farklı çalışmalarda da belirtilmiştir [52,53].



Şekil 1.5. N,N–dietilakrilamid kimyasal yapısı

1.6.5 Flurbiprofen

Flurbiprofen 2-arilpropionik asit sınıfından; bir kiral non-steroidal anti-enflamatuar (NSAID) bir ilaçtır. Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç aynı zamanda gut, osteoartrit, ankilozan spondilit, bursit, tendinit ve doku yaralanmalarında da etkilidir. Flurbiprofen yapısı Şekil 1.6’da verilmiştir. Oral uygulama üzerine, flurbiprofenin en sık bilinen yan etkileri bağırsak sistemleri ile birlikte karında oluşan ağrıdır. Ayrıca 3-4 saat gibi kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir ve sık doz gerektirir [54]. Bu nedenle flurbiprofen için uzun süreli kontrollü bir hızda deri yoluyla emilim gereklidir. Transdermal salımda, oral ilişkili mide-bağırsak hasarını önlemek için ortama araç temin eder. Flurbiprofen'in cilt yoluyla verilmesi, invazif olmayan bir uygulama (rahat ve güvenli) olduğundan ve oral yol kullanamayan insanlara daha uygun olduğu için ağızdan uygulama üzerinde fayda sağlamaktadır [55]. Flurbiprofen'in jeller, merhemler ve kremler gibi transdermal dozaj formları bu amaçlar için yoğun bir şekilde incelenmiştir.



(RS)-2-(3-fluoro-4-fenil-fenil)propanoik asit

Şekil 1.6. Flurbiprofen'in kimyasal yapısı

Flurbiprofen ile oral tedavi etkili olsa da, sıklıkla alınması durumunda, gastrointestinal mukozanın tahrişi ve ülserleşmesi gibi gastrik komplikasyonlar oluşur, bu nedenle klinik kullanımı genellikle sınırlıdır. Buna ek olarak, flurbiprofen, kısa bir yarılanma ömrüne (3-4 saat) sahiptir ve bu nedenle sık doz tekrarı gerektirir. Ayrıca romatizmal eklem rahatsızlıklarının tedavisinde fazlasıyla etkili olduğu bilinmektedir ancak mide-bağırsak hasarına sebebiyet verdiğinden ötürü ilaç sistemlerinde alternatif yollar araştırılmıştır. Bu dezavantajlar nedeniyle dozu azaltmak ve etkin kan seviyesini korumak için, flurbiprofenin kontrollü oranda uzun süreli deriden emilimine ihtiyaç duyulmaktadır. Transdermal ilaç salımı, oral yolla ilişkili gastrointestinal hasarı önlemek için mükemmel bir çözüm sunmaktadır. [56,57,58,59].

1.7 Membran Sistemler

Membranların Tanımı ve Sınıflandırılması

Membranlar iki fazı birbirinden ayıran ve seçici geçirgen davranan engellerdir. Bu tanım membranların yapısı ve fonksiyonları konusunda bilgi vermez. Başka bir deyişle membran, çoğunlukla ince bir katıdan oluşan geçirgen ya da yarı geçirgen faza denir. Bu faz besleme ve ürün arasında ayırım için bariyer gibi davranır ve aktarılan çeşitli türlerin bağıl hızlarını kontrol eder, ayırmayı sağlar. Membran proseslerinde ayırma, membran ara fazından kimyasal türlerin aktarma farkına dayanır. Aktarım hızı ise her parçacık üzerinde etkili olan sürücü kuvvetleri, parçacıkların hareketliliği ve ara fazdaki derişimi tarafından tayin edilir. Ara fazdaki hareketlilik (mobilité) ve derişim, verilen bir sürücü kuvvet altında ne kadar büyük bir akım oluşturduğunu belirler. Hareketlilik (mobilité) çözünenin büyüklüğü ve ara fazın yapısı ile belirlenir. Ara fazdaki çözünen derişimi ise çözünen ile ara faz maddesi arasındaki uyumluluk ile belirlenir. Membranlardaki aktarım işlemi bir denge olayı değildir. Bu tür proseslerde aktarım bir orantı katsayısı ile verilir. Membranla ayırma işlemlerinde önemli miktarda madde aktarımına neden olan sürücü kuvvetler önemlidir. Bu sürücü kuvvetler hidrostatik basınç farkı, derişim farkı, elektriksel potansiyel farkı olabilir. Sürücü kuvvetler ve kütle akıları arasındaki bağıntı geçirgenlik katsayıları ile verilir. Bunlar membranın kimyasal doğasına, fiziksel yapısına ve aktarılacak bileşenlere bağlıdır [60].

Membran karakterizasyonu

Membranların birbirleriyle karşılaştırılabilmeleri ve verilen bir çözünene göstereceği

tutma davranışını belirlemeye yarayacak bazı parametrelere ihtiyaç vardır. Bu parametreler aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- 1) Geçirgenlik
- 2) Tuz tutma
- 3) Su absorpsiyonu
- 4) Gözenek büyüklüğü dağılımı
- 5) Mekanik özellikler

1.7.1 Geçirgenlik

Membranların organik çözücülere dayanıklı olmalarının elde edilmesi ile susuz ortamlarda çalışmak mümkündür. İlaç salımında, membran materyalinden ilacın geçirgenliği Crank tarafından öne sürülen eşitlikle bulunabilir. İlacın salımında kararlı halde madde transferi;

$$M_t = \frac{ADC_0}{L} [t - (L^2 / 6D)]$$

Eşitliği ile verilir.

M_t = t zamanında aktarılan madde miktarı (g)

C_0 = Besleme tarafındaki ilaç derişimi (mol/cm³)

D = Difüzyon sabiti (cm²/s)

A = Membran alanı (cm²)

L = Membran kalınlığı (cm)

$$Q_t = \frac{M_t}{A}$$

ile tanımlanırsa;

$$Q_t = \frac{DC_0}{L} [t - (L^2 / 6D)]$$

şeklini alır.

Eğer Q_t 'nin t 'ye karşı grafiği alınırsa, Q_t ekseninin ekstrapolasyonla kesim noktasında okunan değer ($L^2 / 6D$) ifadesini de içerir. Bu değer 'lag time' olarak tanımlanır.

Geçirgenlik sabiti, difüzyon sabitine bağlıdır ve

$P = K \times D$ şeklinde ifade edilir.

Burada K dağılma sabiti olup,

$$K = \frac{C_0}{C_0^D} = \frac{C_1}{C_1^R}$$

C_0^D , C_1^R besleme, ürün tarafının derişimleridir.

C_0 = Başlangıç derişimi

Yerine konulduğunda;

$$Q_t = \frac{PC_0^D}{L} [t - (L^2 / 6D)]$$

halini alır.

Q_t ' nin t ' ye karşı grafiği çizildiğinde eğim $P.C_0^D / L$ değerine eşit olur ve bu eşitlikten P (cm^2/s) geçirgenlik sabiti bulunur [23,61].

1.7.2 Membranların su absorpsiyonu

Membranlarda su absorpsiyonu, membran morfolofjisine göre değişiklik gösterir. Süngerimsi yapıdaki membranlar parmaklı yapılara göre daha fazla su absorplarlar. Bir membranın içerdiği su miktarı şişme derecesi veya şişme yüzdesi olarak aşağıdaki şekilde tanımlanabilir [62].

$$\text{Şişme Derecesi} = \frac{W_s - W_k}{W_k}$$

W_k = Kuru membran kütlesi

W_s = Islak membran kütlesi

$$\% \text{ Denge şişme derecesi } (W / W) = \frac{(W_s - W_k)}{W_k} 100$$

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Kimyasal Maddeler

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Polimer Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Sunulan tez çalışmasında sıcaklığa duyarlı kopolimerler sentezlenerek membranları hazırlanmıştır. Kopolimerlerin sentez, optimizasyon ve karakterizasyonu ile hazırlanan membranlara ait ilaç geçiş deneyleri aşağıda detaylı olarak anlatılmaktadır. Çizelge 2.1’de deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve temin edildiği firmalar belirtilmiştir.

Çizelge 2.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve temin edildiği firmalar

No	Kimyasal Maddeler	Kaynak
1	N,N,N',N'-tetrametiletilediamin (TEMED), Flurbiprofen, THF, Oleik asit, Linoleik asit, Miristik asit, Palmitik asit, Ethanol, Sodyum asetat trihidrat, Aseton	Sigma Aldrich
2	N,N-dietilakrilamid	TCI
3	Poli(vinil alkol), Aseton, Potasyum peroksidisülfat, Hidroklorik asit	Merck
4	Monohidrojen fosfat (Na_2HPO_4), Monosodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4)	Fluka

2.2 Cihazlar

Mikrodalga Fırın: Kopolimerlerinin eldesinde, Milestone markalı, Stars model mikrodalga fırın kullanılmıştır.

FTIR spektrofotometresi: Infrared spektrumlar Bruker Vertex 70v marka FTIR spektrometresi kullanılarak Kırıkkale Üniversitesi Araştırma Laboratuvarında alınmıştır.

Element Analizi: Kopolimerinin -C, -H, -N miktarlarının tayini için element analizi Elementar vario marka MICRO CUBE cihaz ile Kırıkkale Üniversitesi Araştırma Laboratuvarında alınmıştır.

TGA: Kopolimerlerin ve homopolimerlerinin termal dayanıklılığı TA marka TGA Q 500 cihaz ile Kırıkkale Üniversitesi Araştırma Laboratuvarında yaptırılmıştır.

UV spektrofotometresi: Hazırlanan membranlardan geçen madde miktarı ilacın maksimum absorpsiyon verdiği dalga boyunda Perkin Elmer Lambda 35 marka UV spektrofotometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM): Hazırlanan kopolimerlerin ve membranların taramalı elektron mikroskobu (SEM) fotoğrafları JSM 5600 marka taramalı mikroskop ile alınmıştır.

Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC): Kopolimerlerin ve membranların DSC termogramları TA marka DSC Q 2000 cihazı ile diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılarak elde edilmiştir.

Katı-¹³C-NMR: PVA, PDEAAm ve PVA-aşı-PDEAAm aşılı kopolimerinin katı-¹³C-NMR spektrumları Bruker Superconducting FT.NMR Spectrometer (Avance TM300

MHz) ile alınmıştır.

¹H-NMR: PVA, PDEAAm ve PVA-aşı-PDEAAm aşısı kopolimerinin ¹H-NMR spektrumları D₂O’da Bruker DPX FT-NMR (400 MHz) marka cihazda alınmıştır.

X-ışını Kırınım Yöntemi (XRD): PVA, PVA-aşı-PDEAAm membranlarının (%28, %43) % kristallikleri Rigaku Ultimate IV Difraktometre (Tokyo, Japan) cihazı ile 2θ açısı 0-50 derece arasında taranarak hesaplanmıştır.

Büyükölçek Ayırma Kromatografisi (SEC): PVA ve PVA-aşı-PDEAAm aşısı kopolimerinin ortalama moleköl kütleleri SEC ile belirlenmiştir. SEC analizi Agilent 1200 marka cihazda 30 °C’de (akış hızı 1 mL/dk), hareketli faz olarak 0,1 M NaNO₃ çözeltisi, PL aquajel-OH karışımı (8 µm) (MW: 100–10⁷) kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kopolimer örnekleri 0,1 M NaNO₃ çözeltisinde hazırlanmıştır. 0.45 µm gözenekli şırıngadan süzölerek, SEC düzeneğine 100 µL örnek enjekte edilmiştir. Polidispersite indeksi (M_w/M_n) ve sayıca, kütlece ve Z-ortalama moleköl kütleleri poli(etilen gliköl) standardı kullanılarak kalibrasyon eğrisinden hesaplanmıştır.

Atomik Kuvvet Mikroskopu (AFM): PVA, PVA-aşı-PDEAAm₂₈ ve PVA-aşı-PDEAAm₄₃ aşısı kopolimer membranlarının AFM görüntölüleri Vecoo Multi Mode V model cihazda alınmıştır.

Yukarıdaki temel cihazların yanı sıra aşağıda belirtilen cihazlarda kullanılmıştır;

- Çalkalamalı su banyosu (Medline BS-21),
- Isıtmalı su banyosu (Nüve SI 402)
- Manyetik karıştırıcı (Corning PC-420),
- Dijital mikrometre (Mitutoyo IP.65)
- pH metre (Hanna instruments HI 221),
- Vakum Etölü (Vacucell VUS-B2V)
- Analitik terazi (Pioneer PA214C),
- Franz Difüzyon Hücresi

2.3 Mikrodalga Fırında Kopolimerinin Sentezi

Poli(vinil alkol)–aşı–poli(N,N–Dietilakrilamid) Aşı Kopolimerinin Sentezi:

Aşılama işlemi azot gazı atmosferinde, üç boyunlu balonda, geri soğutucu altında su banyosunda ve mikrodalga fırında gerçekleştirilmiştir. PVA çözeltisi saf su içerisinde, 80 °C’da 4 saat karıştırılarak elde edilmiş, çözeltiye gerekli miktarda destillenmiş N,N–dietilakrilamid ilave edilerek 45 °C’da 30 dakika süreyle azot gazı geçirilmiştir. Ardından karışıma potasyum persülfat (KPS) başlatıcısı ve hızlandırıcı olarak TEMED eklenerek tepkime başlatılmıştır. Tepkime süresince ortamdan azot gazı geçirilmeye devam edilmiş ve aşılama tepkimesi çeşitli sürelerde (30-300 dakika) gerçekleştirilmiştir. Polimerleşme sonunda oluşan ürünler asetonda çöktürülmüştür. Süzülerek elde edilen ürün, homopolimerin uzaklaştırılması amacıyla soksalet içerisinde THF ile 48 saat yıkanmıştır. Homopolimeri uzaklaştırılan aşı kopolimer 40 °C’da vakum etüvünde sabit tartıma gelene kadar kurutulmuştur. Farklı aşı yüzdesinde kopolimer elde etmek için aşılama süresinin, sıcaklığın, mikrodalga gücünün, polimer yüzdesinin, monomer, TEMED ve başlatıcı derişimlerinin etkileri incelenmiştir. Kopolimerlerdeki PDEAam aşılama yüzdesi, element analizi ile azot miktarı temel alınarak hesaplanmıştır. Aşı yüzdesi ve aşılama verimi aşağıda verilen eşitlikler yardımıyla belirtildiği şekilde hesaplanmıştır.

Aşı Yüzdesi

$$\% \text{ Aşı} = \frac{\% \text{ N}}{14} \times M$$

M: N,N–dietilakrilamid molekül kütlesi

Aşılama Verimi

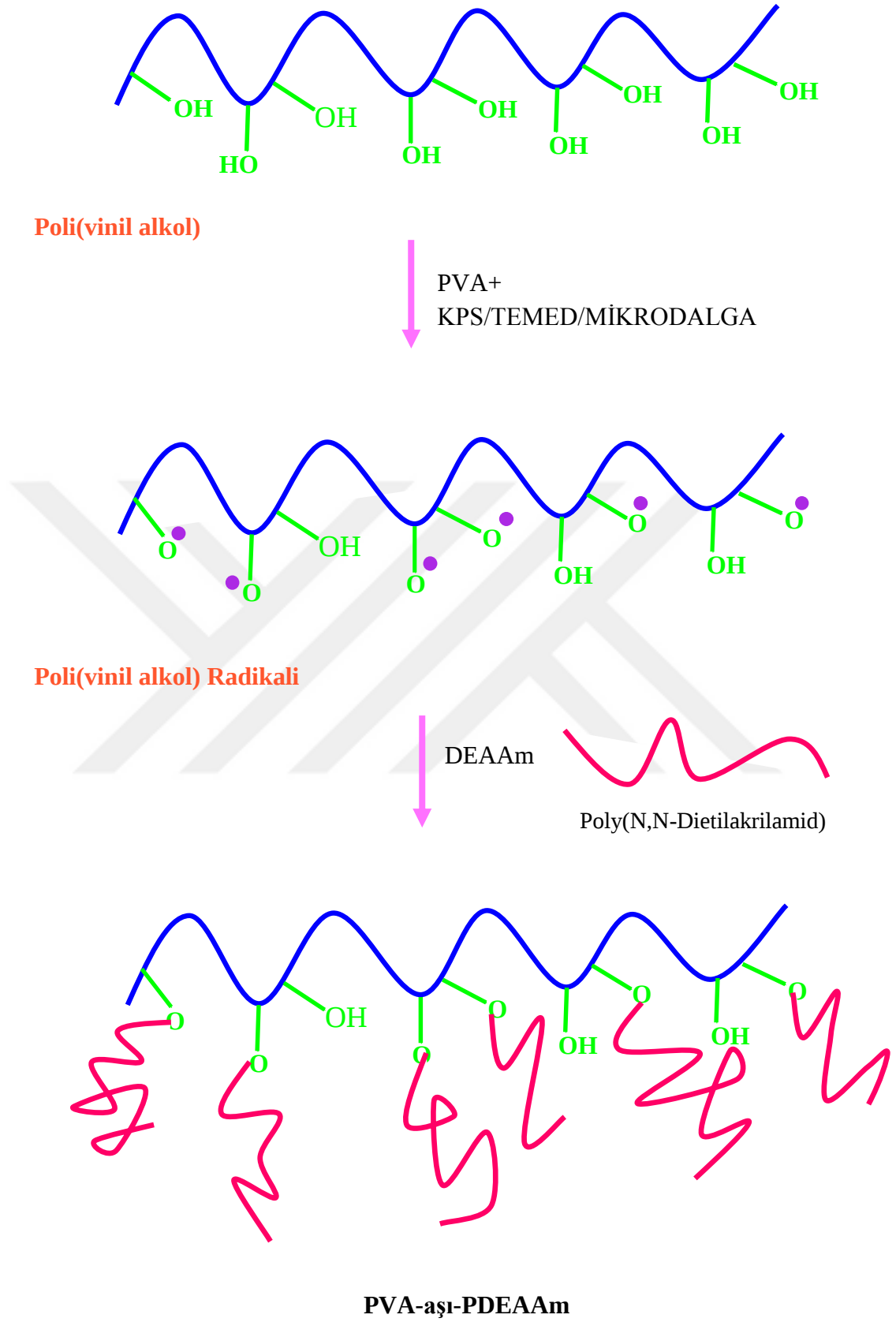
$$\% \text{ Aşılama Verimi} = \frac{(m_c - m_p)}{(m_c - m_p) + m_h} \times 100$$

m_c: Kopolimer Kütlesi

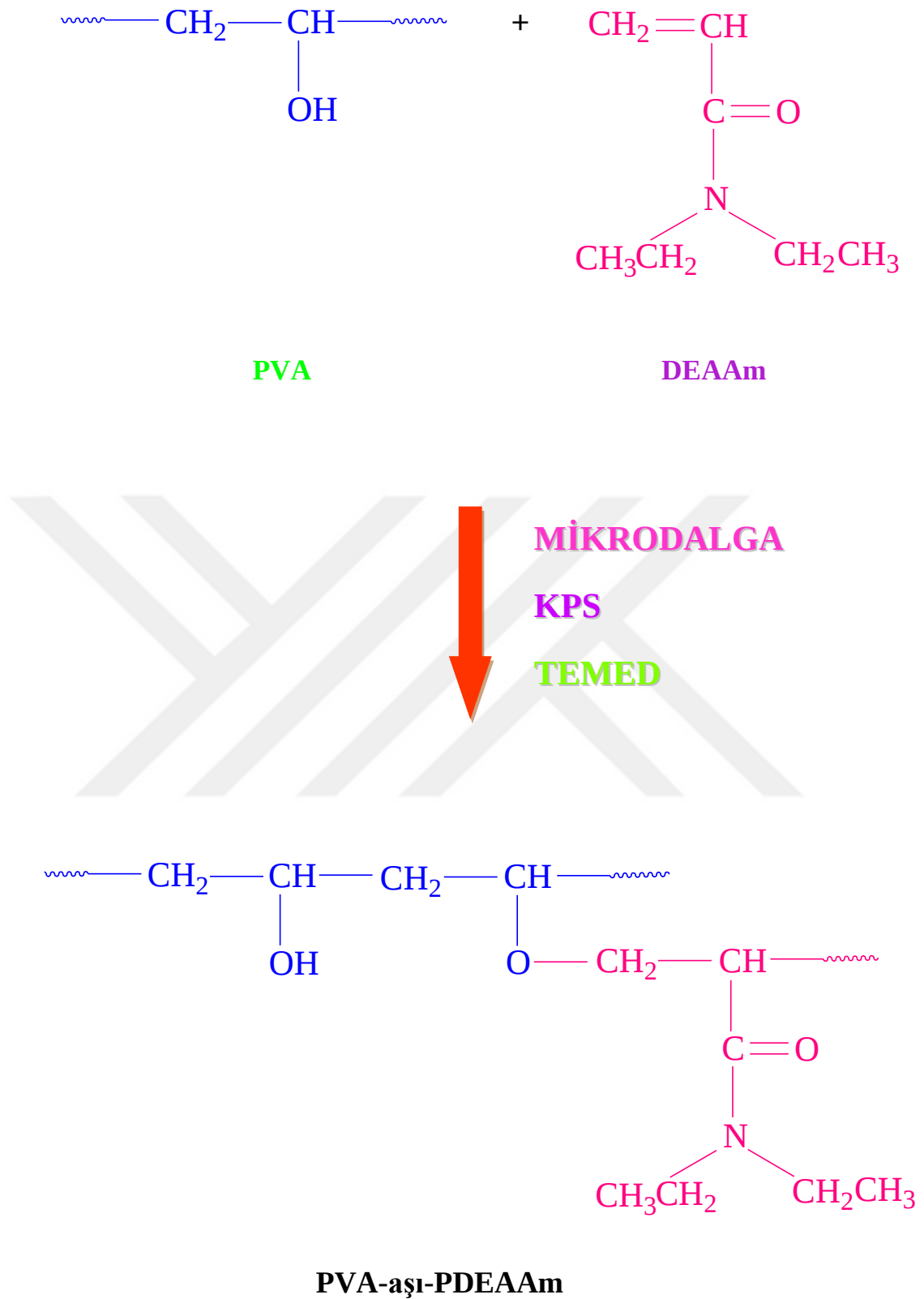
m_p: Polimer Kütlesi

m_h: Homopolimer Kütlesi

PVA zincirine N,N-dietilakrilamid gruplarının aşılama Şekil 2.1’de şematize edilmiştir.



Şekil 2.1. PVA gruplarına N,N-dietilakrilamid gruplarının aşılınması

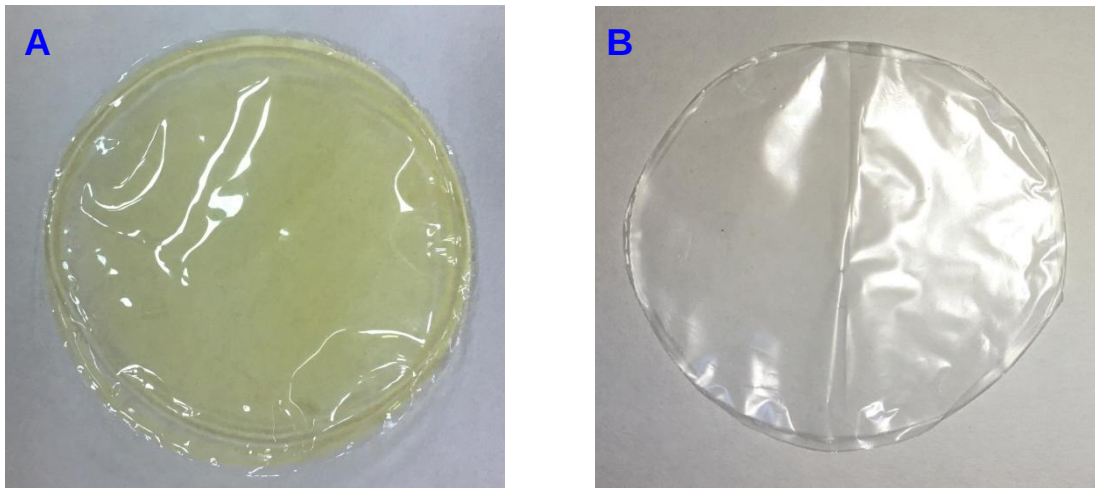


Şekil 2.2. PVA-aşı-PDEAAm yapısı

2.4 Transdermal Uygulama İçin Sıcaklık Duyarlı PVA-aşı-PDEAAm Membranlarının Hazırlanması

Poli(vinil alkol) membranları hazırlamak için; % 4'lük polimer çözeltisi hazırlanmış, cam petri kaplarına belirli hacimlerde dökülmüş ve zemin ayarı yapılan etüvde 24 °C'da 15 saat kurutulmuştur. Petri kabından kaldırılan membranlar 1 saat 150 °C etüvde termal çapraz bağlanmıştır. Membranlar geçiş öncesi 1 gün boyunca tampon çözeltide bekletilmiştir.

PVA-aşı-PDEAAm membranları hazırlamak için; sentezlenen aşı kopolimerler kurutulduktan sonra öğütülerek % 4'lük çözeltisi hazırlanmış, belirli hacimde dökülmüş ve zemin ayarı yapılan etüvde 22 °C'da 15 saat kurutulmuştur. Hassas bir şekilde petri kabından kaldırılan aşı membranlar 1 saat 150 °C'da termal çapraz bağlanmıştır. PVA membranlar da olduğu gibi geçiş öncesinde 1 gün boyunca çalışılacak olan tampon çözeltide muhafaza edilmiştir. Yüksek aşı yüzdeli membranlar kırılgenlıkları sebebiyle geçiş çalışmaları için tercih edilmemiştir.

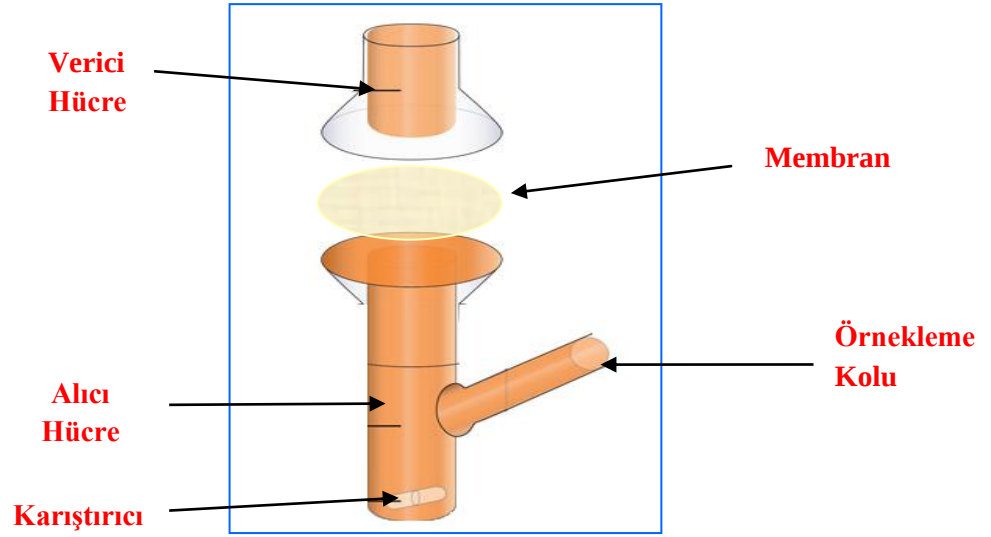


Şekil 2.3. A) PVA Membran B) PVA-aşı-PDEAAm₂₈ Membran

2.5 İlaç Geçiş Deneyleri

2.5.1 Membranlardan Flurbiprofenin Transdermal Geçiş Çalışmaları

Yapıları karakterize edilen PVA-aşı-PDEAAm kopolimer membranlarının geçiş çalışmaları franz difüzyon hücrelerinde üç farklı pH'da (mide için pH=2,1 deri için pH=5,5 bağırsak için pH=7,4) ve üç farklı sıcaklıkta (25 °C; 32 °C; 37 °C) gerçekleştirilerek, bu uyarılar ile ilaç geçiş özelliklerindeki değişimler incelenmiştir. Salım deneyi için hazırlanan 20 µm kalınlığındaki membranlar Şekil 2.5'de gösterilen Franz difüzyon hücresine yerleştirilmiştir. Alt hücreye çalışılacak olan pH'da, 10 mL tampon çözelti ve üst hücreye 5 mL Flurbiprofen-tampon çözeltisi konulmuştur. Sonrasında salım için tamamen hazır hale getirilen hücreler çalışılacak olan (25 °C; 32 °C; 37 °C) sabit sıcaklıktaki su banyosuna yerleştirilerek, belirli zaman aralıkları ile alt hücreden 0,5 mL numune alınarak, aynı miktarda tampon karışımından eklenmiştir. Alınan örneklerin UV spektrofotometresinde 247 nm'de [63,64] absorpsiyonları belirlenmiş ve kalibrasyon grafiği kullanılarak derişim değerleri ile yüzde geçiş hesaplanmıştır.



Şekil 2.4. Franz difüzyon hücresi modeli



Şekil 2.5. Geçiş çalışmaları için kullanılan franz difüzyon hücresi

2.6 PVA–aşı–PDEAAm Membranlarının Şişme Derecelerinin Tayini

Membranlardan ilaç geçiş çalışmaları şişme dereceleri ile desteklenmiştir. Membranların şişme derecelerinin belirlenmesi amacıyla; 3 farklı pH ve sıcaklıkta, belirli aralıklarla ıslak tartımları alınmıştır. Aşağıdaki eşitlik yardımıyla şişme dereceleri hesaplanmıştır. Salım deneylerinde olduğu gibi şişme deneyleri de üç kez tekrarlanmış ve standart sapmaları hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Şişme derecesi (w / w)} = \frac{(W_s - W_k)}{W_k} \times 100$$

W_s: Şişmiş Membran kütlesi

W_k: Kuru Membran kütlesi

2.7 Hücre Canlılığının MTT Testiyle İncelenmesi

Sitotoksiteyi belirlemek için MTT testi kullanılmıştır. MTT testi ISO 10993-5 standartlarına uygun şekilde yapıldı. Bu test hücre proliferasyonunun ölçülmesi için 3,[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) tetrazolyum tuzunun kullanıldığı hassas bir metottur. MTT, metabolik aktivite ile ilgili mitokondrial enzimler tarafından suda çözünmeyen formazan boyaya indirgenmektedir. MTT'nin indirgenmesi primer olarak hücre içerisindeki glikolitik aktivite ile ilgili olmakla birlikte NADH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide) ve NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) varlığına bağlıdır. MTT solusyonu canlı veya apoptozun erken evresindeki hücrelerin mitokondrileri

aracılığıyla ile oluşturduğu reaksiyonda, solusyonlarda bulunan tetrazolium halkası hücre mitokondrilerinde bulunan dehidrogenaz enzimlerince parçalanarak renkli formazan kristalleri oluşturur. Canlı hücrelerde gözlenen renk değişimi Elisa reader da yapılan okuma sonundaki absorbans değerlerini verir.

L929 fibroblast hücreleri 48 wellplatlere her bir kuyucuğa 10×10^3 hücre olacak şekilde ekimi yapılmıştır. Hücreler 24 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır. Daha önceden hazırlanan 1 mg/mL'lik polimer örneklerinden belirlenen konsantrasyonlarda (0 – 6,25 $\mu\text{g/mL}$ – 12,5 $\mu\text{g/mL}$ – 25 $\mu\text{g/mL}$ – 50 $\mu\text{g/mL}$ – 100 $\mu\text{g/mL}$ – 200 $\mu\text{g/mL}$) hücrelerin üzerine uygulanıp, 24 saat inkübe edilmiştir. Örnekler 3 tekrarlı olarak çalışılmıştır. Pozitif kontrol olarak sadece besi ortamı hücrelere uygulanmıştır. 24 saat sonunda kuyucuklardaki vasatlar atılarak her kuyucuğa 100 μL besiyeri ve 20 μL MTT çözeltisi ilave edilmiştir. 37 °C'da 3,5 saat inkübasyondan sonra kuyucuklara 150 μL MTT solventi (DMSO) eklenerek 15 dakika inkübe edilmiştir. Hücre canlılığının tespiti için 24 kuyucuklu plate'in absorbans değerleri ELİSA plate okuyucuda 570 nm'de okutuldu. Kontrol grupları baz alınarak % canlılık hesaplanmıştır.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

3.1. Poli(vinil alkol), Poli(N,N–Dietilakrilamid) ve Poli(vinil alkol)–aşı–poli(N,N–Dietilakrilamid) Kopolimerlerinin Karakterizasyonu

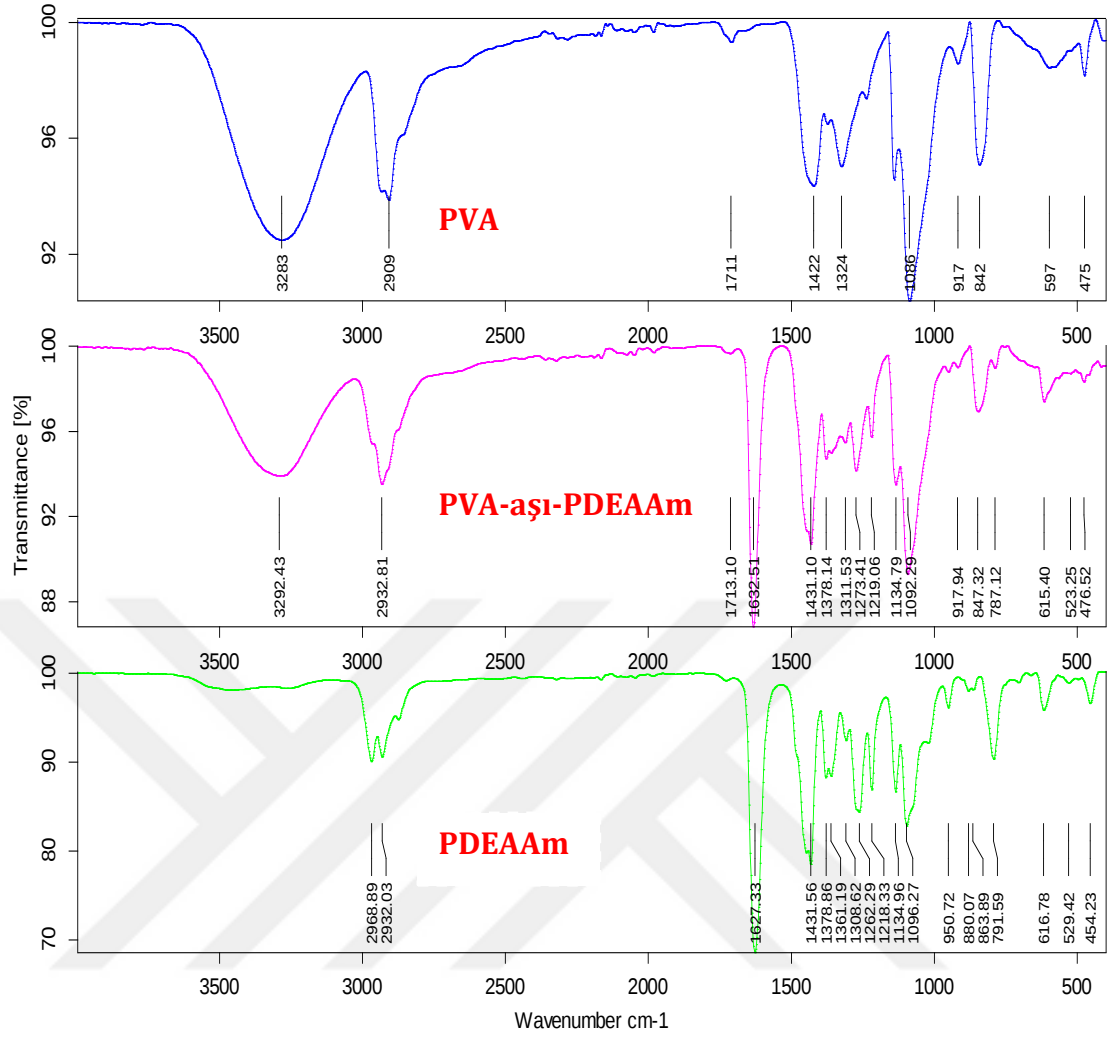
3.1.1. PVA, PDEAAm ve PVA–aşı–PDEAAm Kopolimerlerinin FTIR ve Raman Sonuçlarının Değerlendirilmesi

FTIR Sonuçları

Poli(N,N–dietilakrilamid) aşılansmış poli(vinil alkol)’ün, kimyasal yapısındaki değişikliğin belirlenerek yapıların karşılaştırılması amacıyla, 400–4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında Vertex 70v model Bruker marka cihazla FTIR spektrum alınmıştır. Analiz sonucu FTIR spektrumları alınan PVA, PVA–aşı–PDEAAm ve PDEAAm homopolimeri Şekil 3.1’de sunulmuştur. Şekil 3.1’deki, PVA’ya ait FTIR spektrumu incelendiğinde, 3283 cm^{-1} ’de görülen geniş band; yapıdaki –O–H gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir [65,66]. 2909 cm^{-1} ’de görülen titreşim, PVA’nın alkil gruplarındaki (–CH₂) alifatik –C–H gerilmelerine [67,68], 1422 cm^{-1} ve 1324 cm^{-1} ’de görülen piklerin düzlem içi –C–H eğilme titreşimi ve –O–H eğilme titreşimlerine ait olduğu belirlenmiştir [69]. PVA’da 1711 cm^{-1} ’deki düşük şiddetli pik, % 2 hidrolize olmamış poli(vinil asetat) grubundaki –C=O gerilmesinden kaynaklanmaktadır [70,71]. 1141 ve 1086 cm^{-1} ’de yer alan pikler PVA’nın kristal ve amorf fazına ait –C–O gerilme titreşim pikleridir [72]. Spektrumda 842 cm^{-1} ’de ortaya çıkan keskin pik ise –C–C gerilme titreşimlerine aittir [73]. Bununla beraber 1237 cm^{-1} ’deki pik –C–H eğilme/bükülme titreşimine atfedilebilir [74].

PVA-aşı-PDEAAm spektrumunda, 3292 cm^{-1} 'de gözlenen pik PVA'ninkine benzer şekilde --O--H gerilmelerine atfedilmektedir. 2932 cm^{-1} 'de alifatik --C--H gerilmeleri bulunmaktadır. 1713 cm^{-1} 'deki pik poli(vinil asetat) grubundaki hidrolizlenmemiş --C=O gerilmelerine, 1431 cm^{-1} ve 1378 cm^{-1} 'deki pikler; --CH_2 ve --CH_3 eğilme titreşimlerine aittir. 1086 cm^{-1} 'deki pik ise --C--O gerilmesine aittir. Aşılanmanın gerçekleştiğini doğrulayan karakteristik pikler 1627 cm^{-1} ve 1273 cm^{-1} 'deki --C=O ve --C--N gerilme ve eğilmelerinde gözlenen piklerdir. Farklı çalışmalarda benzer sonuçlara rastlanmıştır [75].

Şekildeki PDEAAm homopolimerine ait FTIR spektrumunda 2968 , 2932 cm^{-1} de gözlenen bandların alifatik --C--H gerilmelerine 1627 cm^{-1} 'deki bandın >N--C-- gerilmesine karşılık geldiği saptanmıştır [76,77]. PDEAAm'e ait yapısal --CH_2 ve --CH_3 gruplarının eğilme pikleri, 1431 cm^{-1} ve 1378 cm^{-1} dalga boyunda gözlenmiştir [78]. 1262 cm^{-1} 'deki band ise --C--N--C eğilme titreşimlerine aittir [79].



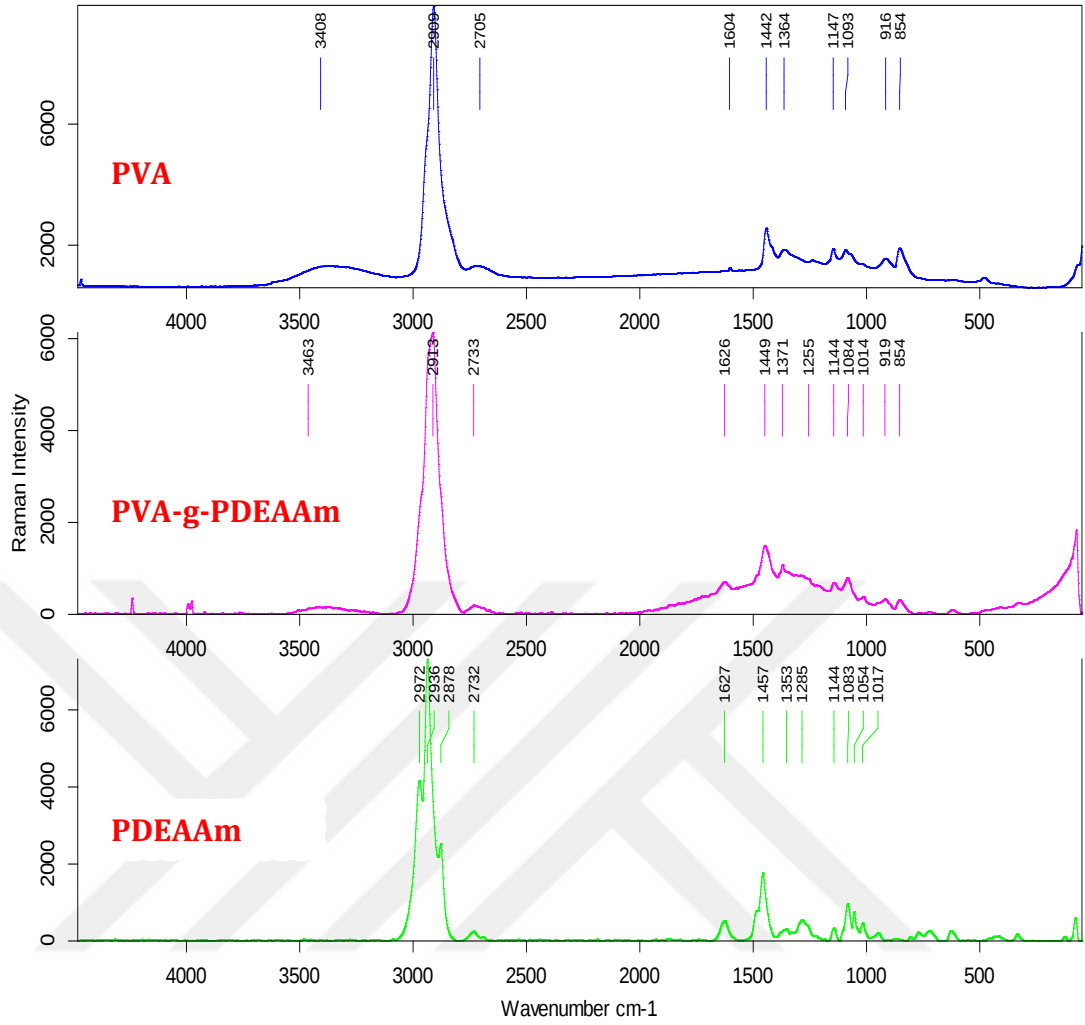
Şekil 3.1. PVA, PVA-aşı-PDEAAm ve PDEAAm'in FTIR spektrumları

Raman Sonuçları

Şekil 3.2'deki Raman spektrumunda PVA'ya ait –O–H gerilme titreşimi, geniş bir band şeklinde 3408 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. 2909 cm^{-1} ve 2705 cm^{-1} 'deki keskin pikler; alifatik –C–H ve –CH₂ gerilme titreşimlerine aittir. –C–H ve –O–H eğilme titreşimlerine ait şiddeti düşük piklerin; 1442 cm^{-1} ile 1364 cm^{-1} 'de çıktığı düşünülmektedir [80]. 1147 cm^{-1} 'deki pik –C–O gerilmelerine aittir. –C–O

gerilmelerine ait pik ayrıca 1093 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. 916 cm^{-1} ve 854 cm^{-1} 'deki düşük şiddetteki piklerin; --C--C-- gerilmelerinden kaynaklandığı düşünülmüştür [81]. PVA-aşı-PDEAAm aşı kopolimeri spektrumundaki 2913 cm^{-1} ve 2723 cm^{-1} 'de görülen pikler alifatik --C--H ile --CH_2 grubuna ait titreşim piklerine karşılık gelmektedir. Aşılanmanın gerçekleştiğini gösteren karakteristik pik 1626 cm^{-1} 'deki C=O gerilme titreşimidir. 1449 cm^{-1} 'deki bandın --CH_2 gerilme titreşimlerine; 1371 cm^{-1} 'deki bandın ise --CH_3 gerilme ve --O--H eğilme titreşimine ait olduğu düşünülmektedir.

Homopolimerde görülen 2936 ve 2732 cm^{-1} 'deki geniş pik alifatik --C--H grubuna aittir. 1627 cm^{-1} 'deki pikin --C=O gerilmesine, 1457 cm^{-1} ve 1353 cm^{-1} 'deki piklerin --CH_2 ve --CH_3 grubu bantlarına karşılık geldiği saptanmıştır. 1285 cm^{-1} 'deki pik ise C--N--C eğilme titreşimlerine aittir.



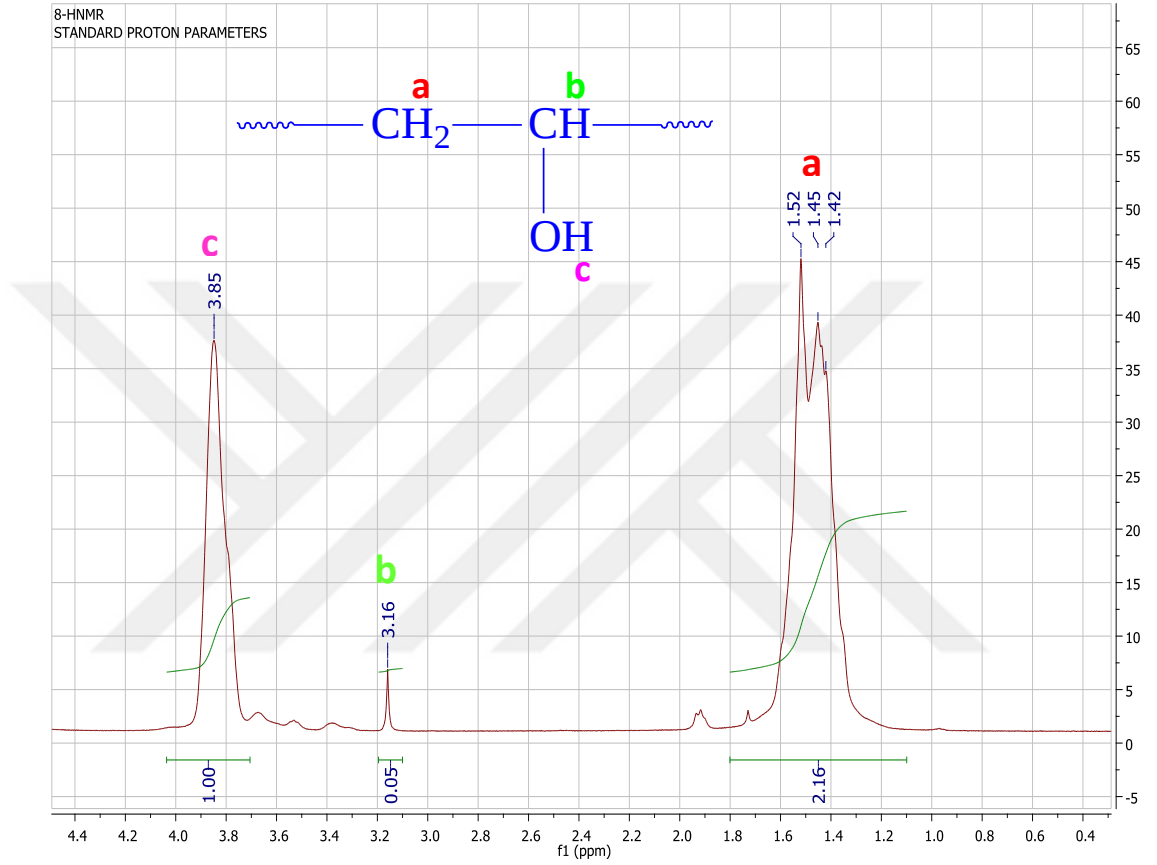
Şekil 3.2. PVA, PVA-aşı-PDEAAm ve PDEAAm'nin Raman spektrumları

3.1.2 ^1H -NMR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Aşı kopolimer oluşumunu desteklemek amacıyla PVA, PVA-aşı-PDEAAm ve PDEAAm'nin farklı kimyasal çevreye sahip protonlarının kimyasal kayma değerleri belirlenerek, moleküler yapıları Nükleer Manyetik Rezonans (^1H -NMR) spektroskopisi ile karakterize edilmiştir.

PVA'ya ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.3'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde yapıdaki $-\text{CH}_2-$ protonlarına ait pikler 1,45 ppm'de çoklu pik olarak çıkmıştır

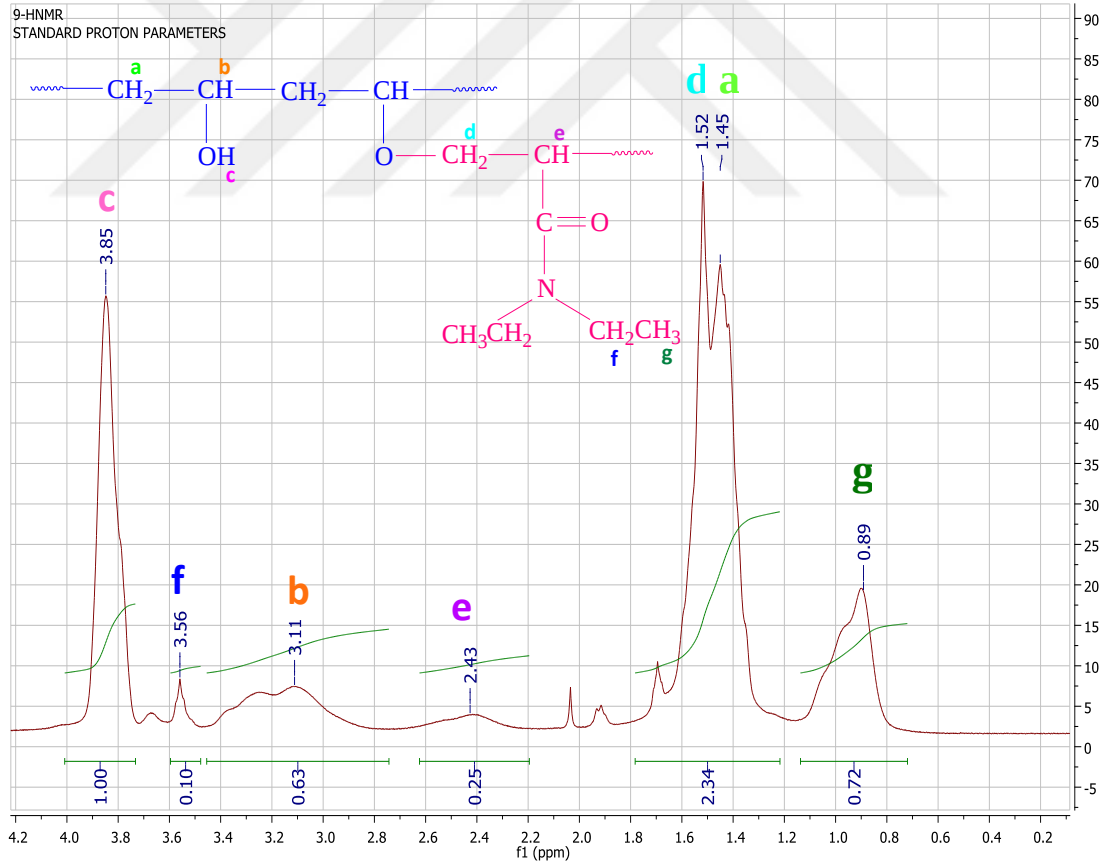
[82,83]. 3,16 ppm'deki pik, hidroksil grubuna bağlanan $-C-H$ grubu protonlarına aittir. PVA'nın yapısındaki $-O-H$ grubuna ait olduğu düşünülen pikin kimyasal kayması ise 3,85 ppm'dir [84,85].



Şekil 3.3. PVA'nın 1H -NMR Spektrumu

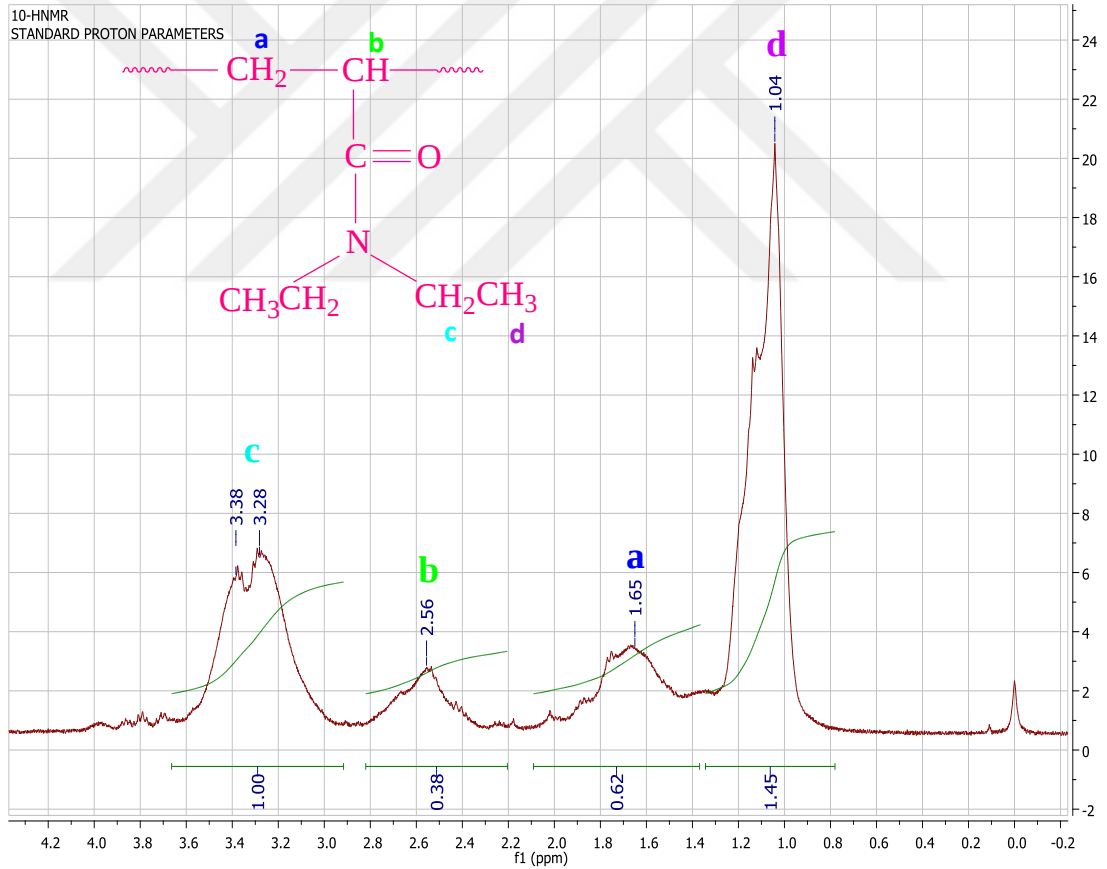
Analiz sonucu kimyasal yapısı aydınlatılan PVA-aşı-PDEAAm'in 1H -NMR spektrumu Şekil 3.4.'de verilmiştir. Spektrumda gözlenen, PVA ve PDEAAm'e ait kimyasal kaymalar kopolimerleşmeyi desteklemektedir. Aşı kopolimer spektrumunda; $\delta=0,89$ ppm'de görülen kimyasal kayma, PDEAAm yapısındaki $-CH_3$ protonlarından kaynaklanmaktadır. Kopolimer zincirindeki PVA'ya ait $-O-H$ protonları; 3,7 ile 3,9

ppm aralığında çıkmıştır. PVA-aşı-PDEAAm yapısında bulunan, PVA'dan gelen $-\text{CH}_2$ ve $-\text{CH}$ protonları sinyal olarak $\delta=1,45$ ile $\delta=3,11$ ppm'de pik vermiştir. Kopolimerdeki PDEAAm birimlerinden ana zincirde yer alan $-\text{CH}_2$ grubu $\delta=1,52$ ppm'de, karbonile bağlı $-\text{CH}$ grubu protonlarının ise 2,43 ppm'de pik verdiği belirlenmiştir. $\delta=3,56$ ppm'de görülen $-\text{NCH}_2$ grubu protonları, DEAAm monomerinin kopolimer yapısına katıldığını göstermektedir. Literatürde, PVA'ya farklı monomer gruplarının aşılınması ile gerçekleştirilen kopolimerizasyon çalışmalarında, ^1H -NMR ile karakterize edilen yapılar için benzer sonuçlar gözlenmiştir [86].



Şekil 3.4. PVA-aşı-PDEAAm'nin ^1H -NMR Spektrumu

Şekil 3.5’de Poli(N,N–dietilakrilamid)’in ^1H -NMR spektrumu verilmiştir. Homopolimere ait spektrumda değerleri $\delta=1,65$ ppm ile $\delta=2,56$ ppm olan kimyasal kaymaların; ana zincirde yer alan $-\text{CH}_2$ ve karbonil grubuna bağlı $-\text{CH}$ grubu protonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. $-\text{CH}_3$ protonlarına ait pikin kimyasal kayma değeri ise $\delta=1,04$ ppm’dir. Spektrumda çoklu pik olarak gözlenen $\delta=3,38$ ve $\delta=3,28$ ppm’deki sinyal, dietilakrilamid yapısında yan zincirde bulunan $-\text{NCH}_2$ grubuna bağlı protonlara aittir [87,88]. PDEAAm homopolimerin zincirleri üzerindeki uç grupların varlığı ^1H -NMR spektrumları ile doğrulanmıştır.



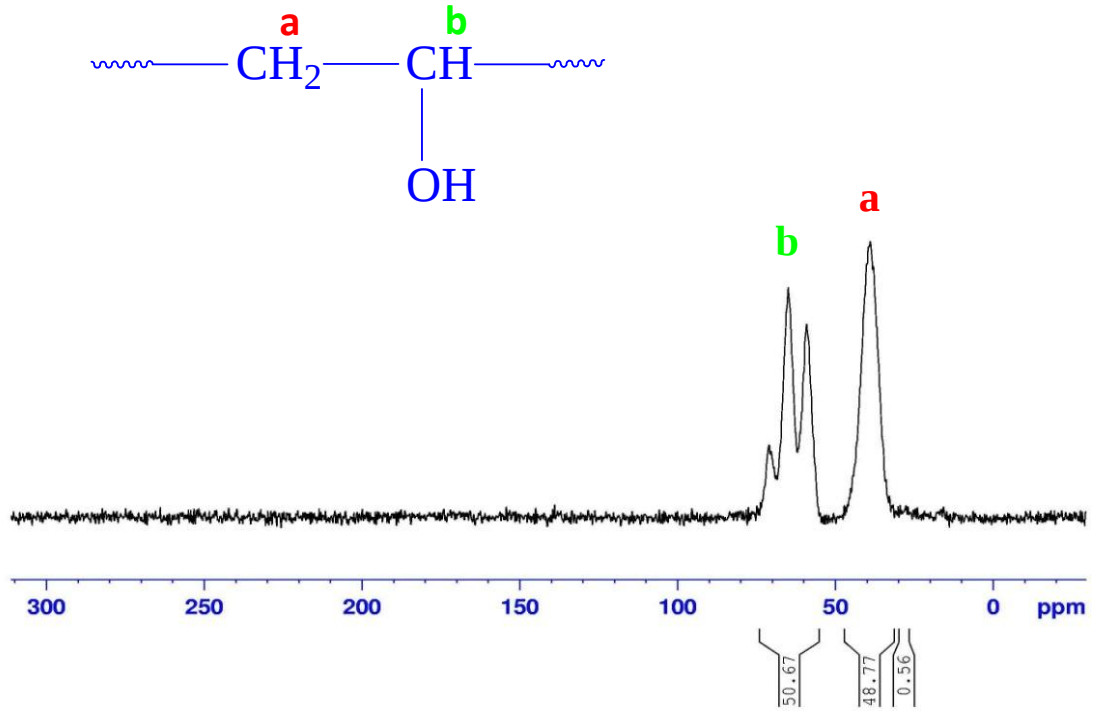
Şekil 3.5. PDEAAm’nin ^1H -NMR Spektrumu

NMR spektroskopisi, yapıların doğrudan tayinine izin veren en güçlü analiz yöntemlerinden birisidir. Sentezlenen aşı kopolimerin ^1H -NMR analizi sonucunda spektrumunda belirli gruplara ait karakteristik pikler sayesinde, aşı kopolimerizasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiği net olarak tespit edilmiştir.

3.1.3 ^{13}C -NMR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

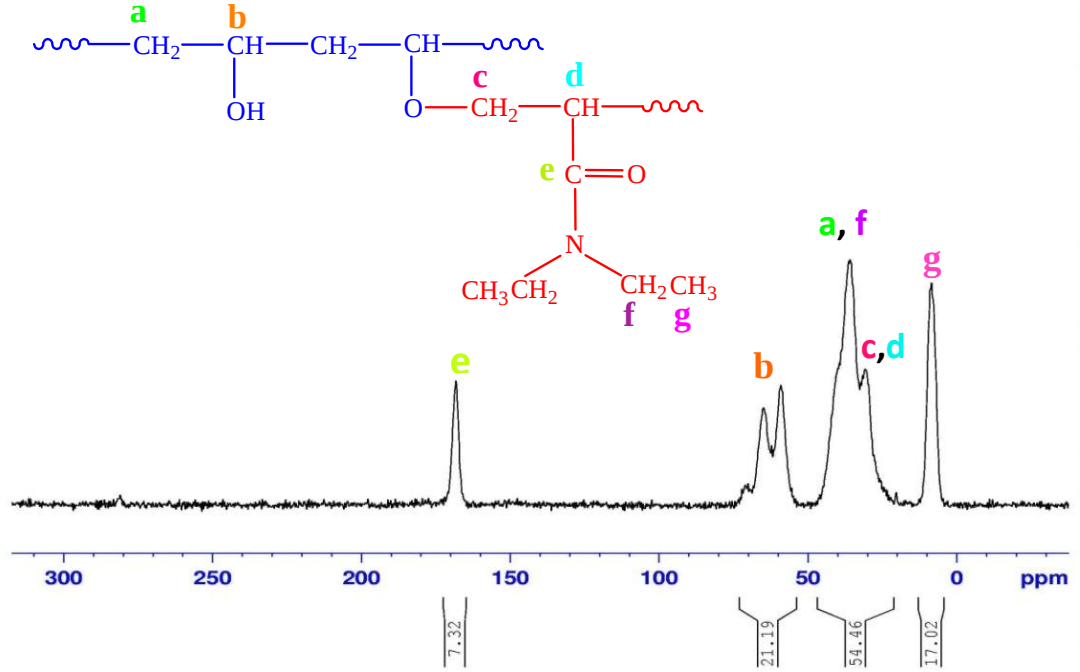
^{13}C nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ile PVA, aşı kopolimer ve homopolimerin moleküler yapıları aydınlatılmıştır. Analiz sonuçlarına göre; ^{13}C -NMR spektrumu alınan PVA-aşı-PDEAAm'ın başarılı bir şekilde sentezlendiği doğrulanmıştır.

PVA'nın ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 3.6'da sunulmuştur. 40 ppm'de görülen pik, PVA zinciri üzerindeki metilen $-\text{CH}_2$ karbonlarından kaynaklanmaktadır [89]. 55 ppm ile 75 ppm aralığında görülen çoklu pik ise $-\text{OH}$ grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubu karbonlarından kaynaklanmaktadır [90,91]. Literatürde; poli(vinil alkol)'e poli(kaprolakton) aşılama ile elde edilen yapının; ^{13}C -NMR ile karakterize edilmesi neticesinde benzer sonuçlarla karşılaştırılmıştır [92].



Şekil 3.6. PVA'nın ^{13}C -NMR spektrumu

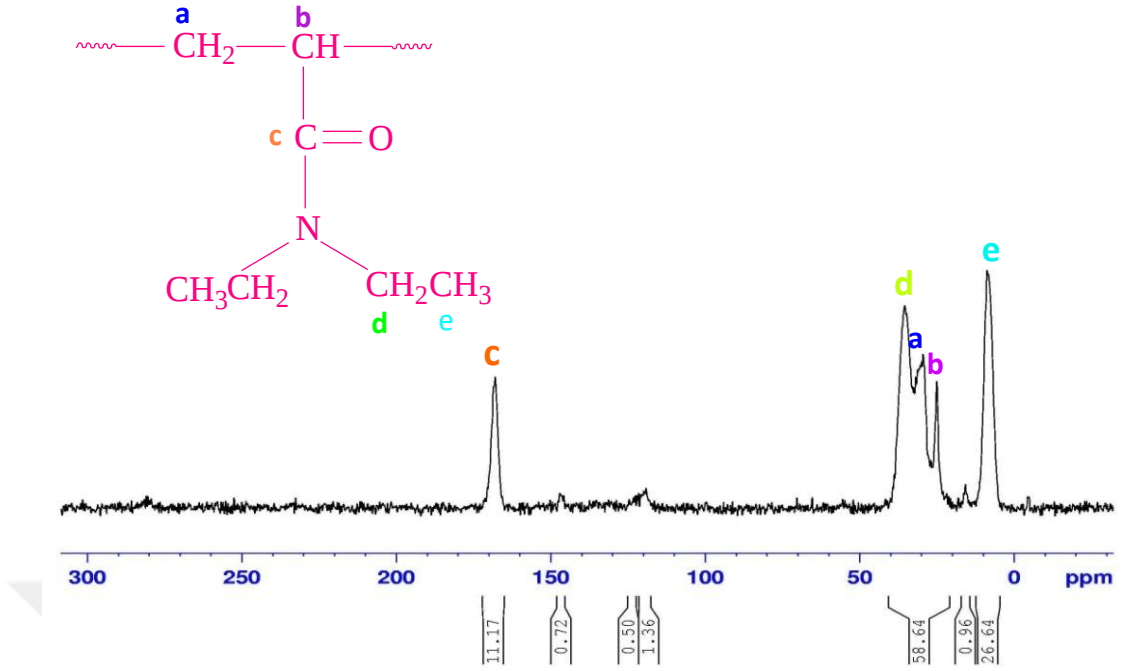
PVA-aşı-PDEAAm'nin ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 3.7'de sunulmuştur. Aşı kopolimerin yapısında bulunan $-\text{OH}$ grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubundaki karbon atomuna ait pik; 55 ppm ile 75 ppm aralığında çıkmıştır. 50 ppm ve 20 ppm aralığındaki bir diğer çoklu pik; PVA ana zincirinde bulunan $-\text{CH}_2$ karbonundan ve yaklaşık 37 ppm'deki azot atomuna bağlı $-\text{CH}_2$ grubundaki karbon atomu biriminden kaynaklanmaktadır. Homopolimer ana zincirde bulunan $-\text{CH}_2$ ve $-\text{CH}$ grubu piki 30 ppm'de gelmektedir. Spektrumdaki yaklaşık 170 ppm değerindeki pik, $\text{C}=\text{O}$ bağındaki karbona aittir. $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki CH_3 karbon atomuna ait pik şiddeti 9 ppm'dir. ^{13}C -NMR spektrumundaki karakteristik pikler aşılamanın gerçekleştiğini doğrulamakta ve ^1H -NMR spektrumu ile uyum göstermektedir.



Şekil 3.7. PVA–aşı–PDEAAm’nin ^{13}C -NMR spektrumu

PDEAAm’in ^{13}C -NMR Spektrumu Şekil 3.8’de sunulmuştur. 9 ppm’de gözlenen pik, $-\text{CH}_3$ gruplarındaki C atomuna aittir. Ana zincirde bulunan $-\text{CH}$ ve $-\text{CH}_2$ grupları 25-30 ppm’de pik vermiştir. 37 ppm’deki pik ise; azot atomuna bağlı $-\text{CH}_2$ grubundaki karbon atomu biriminden kaynaklanmaktadır. Karbonil bağındaki karbon atomunun piki ise yaklaşık 170 ppm’de çıkmıştır [93].

^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopisi kullanılarak karakterize edilen yapılar, sentezlenen aşı kopolimer yapılarını tamamen desteklemektedir.



Şekil 3.8. PDEAAm'nin ^{13}C -NMR spektrumu

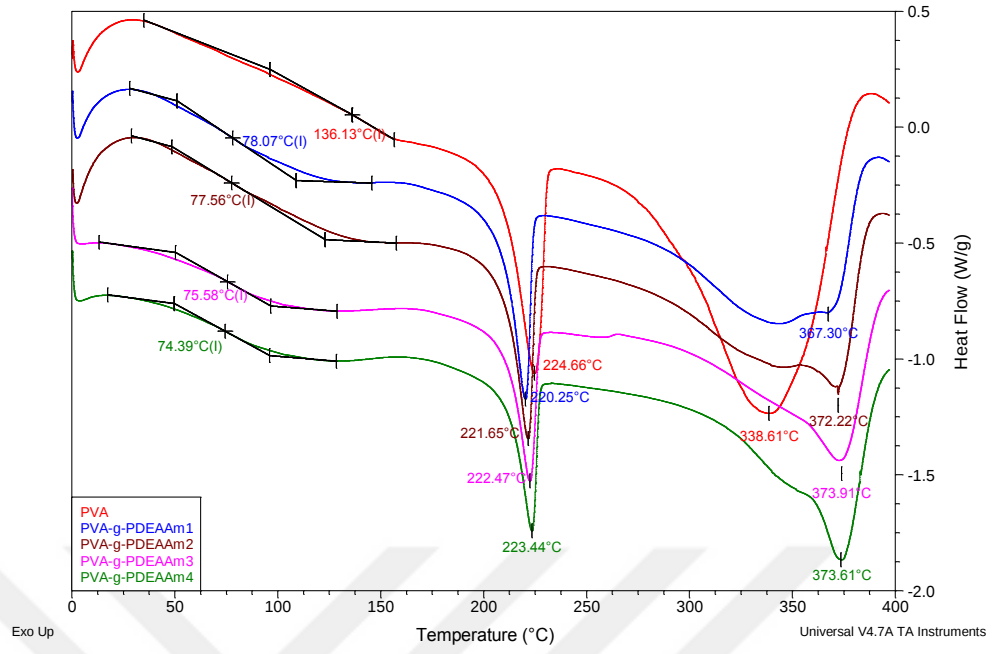
3.1.4. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm Kopolimerlerinin DSC Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Polimerlerin ısısal davranışlarının belirlenmesi, kullanım amacı ve uygulama alanına göre seçilmesi açısından önem taşımaktadır. Polimerik maddelerin kullanılabilirlik sınırlarını belirleyen en önemli büyüklüklerden biri de camsı geçiş sıcaklığı (T_g)'dır. Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC); polimerlerin camsı geçişleri, erime, çapraz bağlanma reaksiyonları ve bozunmaları gibi ısı geçiş sıcaklıklarını belirlemek için kullanılan bir tekniktir. Bu amaçla PVA ve aşılı kopolimerlerin termal özellikleri DSC yöntemiyle belirlenmiştir. PVA ve farklı yüzdelerdeki aşılı kopolimerlerin DSC termogramları alınarak Şekil 3.9'da verilmiştir. Termogramlar incelendiğinde polimerlerin T_g değerlerinin, aşılama ve aşılı yüzdelere bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir.

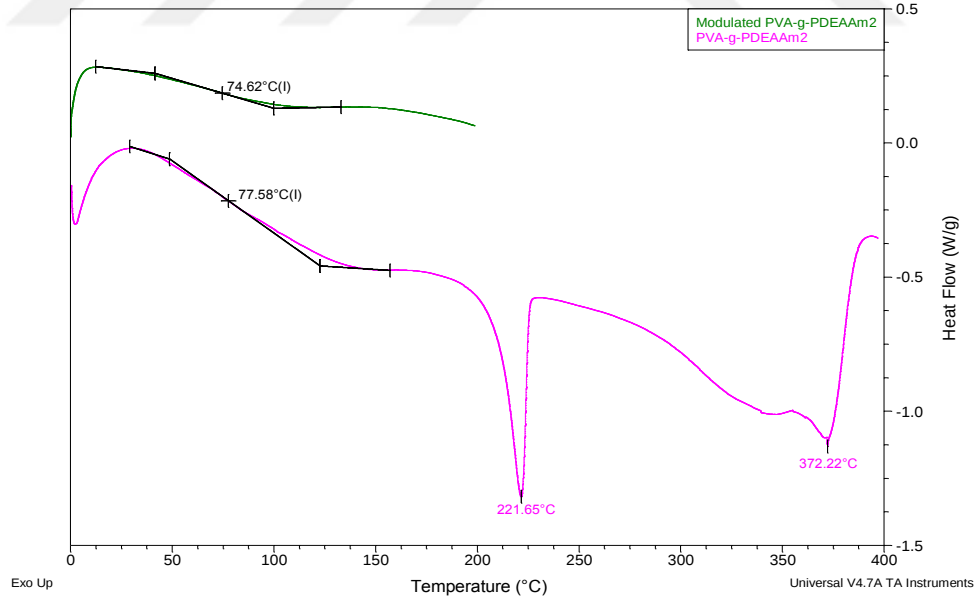
PVA ve aşı kopolimerlerin DSC termogramlarında, yaklaşık 200-250 °C aralığında erime sıcaklığı gözlenmiştir. Kopolimerlerin erime noktası (T_m), saf PVA'ya göre daha düşüktür. Bu sonuç literatür ile uyumludur [94]. Yüksek oranda kristal morfolojiye sahip PVA polimerinin T_g değeri 136 °C olarak tespit edilmiştir. Farklı aşı yüzdelerindeki kopolimerlerin T_g değerleri Çizelge 3.1'de verilmiştir. Çizelgeden dietilakrilamid monomerinin aşılınması ile birlikte T_g değerlerinin düştüğü görülmektedir. PVA üzerine eklenen PDEAAm dallarının amorf bölgelerde daha fazla serbest hacim oluşturmaya ve böylelikle daha düşük sıcaklıklarda % 2,5'lik serbest hacme ulaşmasına bağlanabilir. Benzer eğilimler literatürde de bulunmaktadır [95,96,97]. Ayrıca termogramdan kopolimerleşmeyle, PVA'nın bozunma sıcaklığının daha yüksek sıcaklıklara kaydığı görülmektedir. Poli(vinil alkol) yapısına katılan monomerin etkisiyle termal özellikler önemli oranda iyileşmiştir. Aşı kopolimerlerin daha yüksek sıcaklıklarda bozunmaya başlaması endüstriyel uygulamalarda avantaj sağlamaktadır.

Çizelge 3.1. Camsı geçiş sıcaklığının aşı yüzdesi ile değişimi

Aşı Yüzdesi	Polimer	T_g (°C)
-	PVA	136,13
14	PVA-aşı-PDEAAm ₁	78,07
32	PVA-aşı-PDEAAm ₂	77,56
40	PVA-aşı-PDEAAm ₃	75,58
43	PVA-aşı-PDEAAm ₄	74,39



Şekil 3.9. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm kopolimerlerinin DSC termogramı



Şekil 3.10. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm kopolimerlerinin modulated DSC termogramı

Modulated DSC camısı geçiş sıcaklığının daha hassas yapıldığı bir programdır. Şekil 3.10’da aşı yüzdesi 32 olan örneğın T_g değeri görölmektedir. Daha düşük ısıtma hızı (2 °C/dak) uygulanan bu yöntemde beklenildiğı üzere daha düşük T_g değeri bulunmuştur.

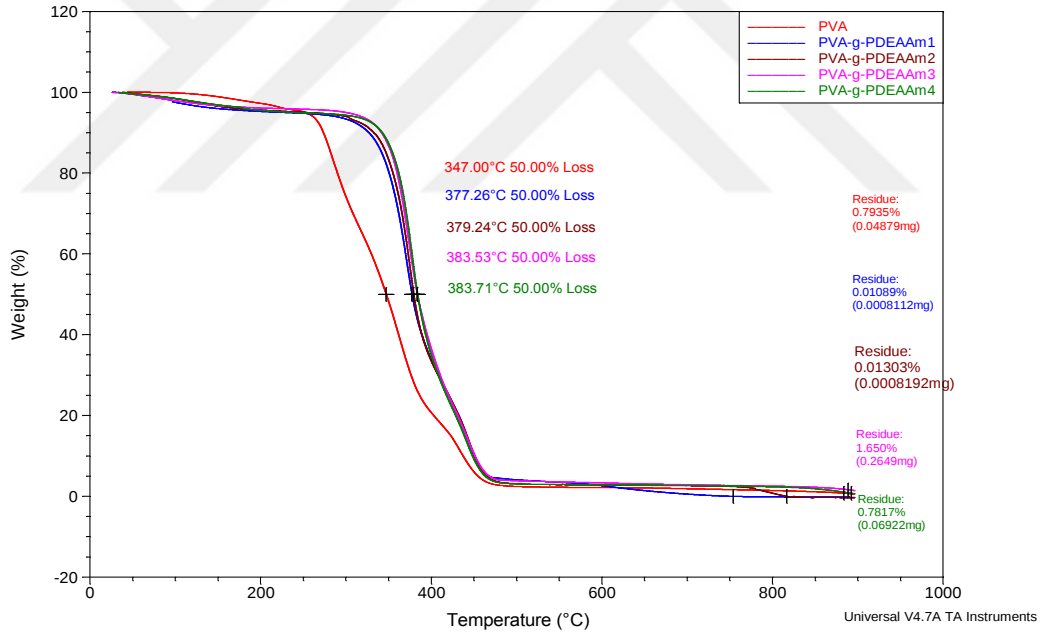
3.1.5 PVA, PDEAAm ve PVA–aşı–PDEAAm Kopolimerlerinin TGA Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Termogravimetrik Analiz (TGA) yöntemi polimerlerin termal stabilitelerini belirlenmek amacıyla kullanılan bir tekniktir. Sıcaklık artışının etkileşimleriyle bağlantılı olarak yapıların fiziksel değışimleri analiz edilmektedir. Polimerler 1000 °C gibi yüksek sıcaklıklara ısıtılarak meydana gelen kütle kayıpları sıcaklığın fonksiyonu olarak hesaplanmaktadır.

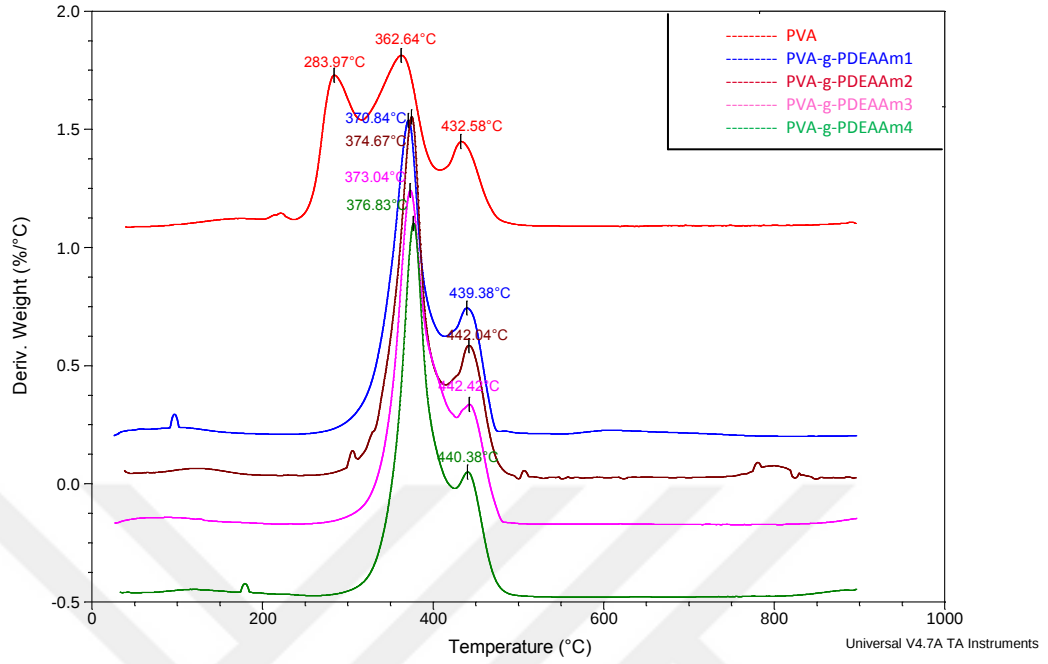
PVA, PDEAAm ve PVA–aşı–PDEAAm kopolimerlerinin termogravimetrik analizleri TA marka TGA Q 500 model cihazda yapılarak maksimum bozunma sıcaklıklarındaki değışim incelenmiştir. Analiz sonucu elde edilen, PVA ve farklı aşı yüzdelerindeki kopolimerlere ait TGA/DTGA eğrileri aşağıda Şekil 3.11 ile 3.12’de sunulmuştur. Şekil 3.11’deki eğri incelendiğinde, PVA ve kopolimerlerin çok basamaklı bozunma davranışı sergiledikleri görölmektedir. Poli(vinil alkol)’ün termal bozunmasında üç tane kütle kaybı aşaması gözlenmektedir [98]. İlk kütle kaybı suyun yapıdan ayrılmasına ve molekül zincirindeki asetat gruplarının elimine edilmesine atfedilmektedir [94]. 250-350 °C sıcaklıkları arasında yapının %70’i termal bozunmaya uğramıştır ve meydana gelen bu ikinci kütle kaybı ana zincirin kırılması şeklinde gerçekleşmiştir. Üçüncü kütle kaybı ise 350-450 °C aralığında meydana gelmektedir. Bu aşamada polimer zincirinin tamamen ayrıştığı

düşünülmektedir. Eşdeğer yüzdelerde kütle kayıpları aşı kopolimerlerde; PVA'dan daha yüksek sıcaklıklarda meydana gelmektedir. % 50 kütle kaybının olduğu sıcaklıklarda, kopolimerlerin termal dayanımının PVA'ya göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir [99]. TGA analiz sonuçlarına göre aşı kopolimerleşme termal kararlılığı artırmıştır. Aynı zamanda aşı veriminin artışı ile bozunma sıcaklığının daha yüksek değerlere ulaşması, ısıl dayanımı artırdığı gözlenmiştir [100].

Bu sonuçlara göre PVA ve DEAAm arasındaki çapraz bağlama, termal kararlılığı artırmıştır ve çapraz bağlı kopolimer yapılar, çeşitli ilaç molekülleri için iyi bir aktarım kapasitesi sağlamaktadır.



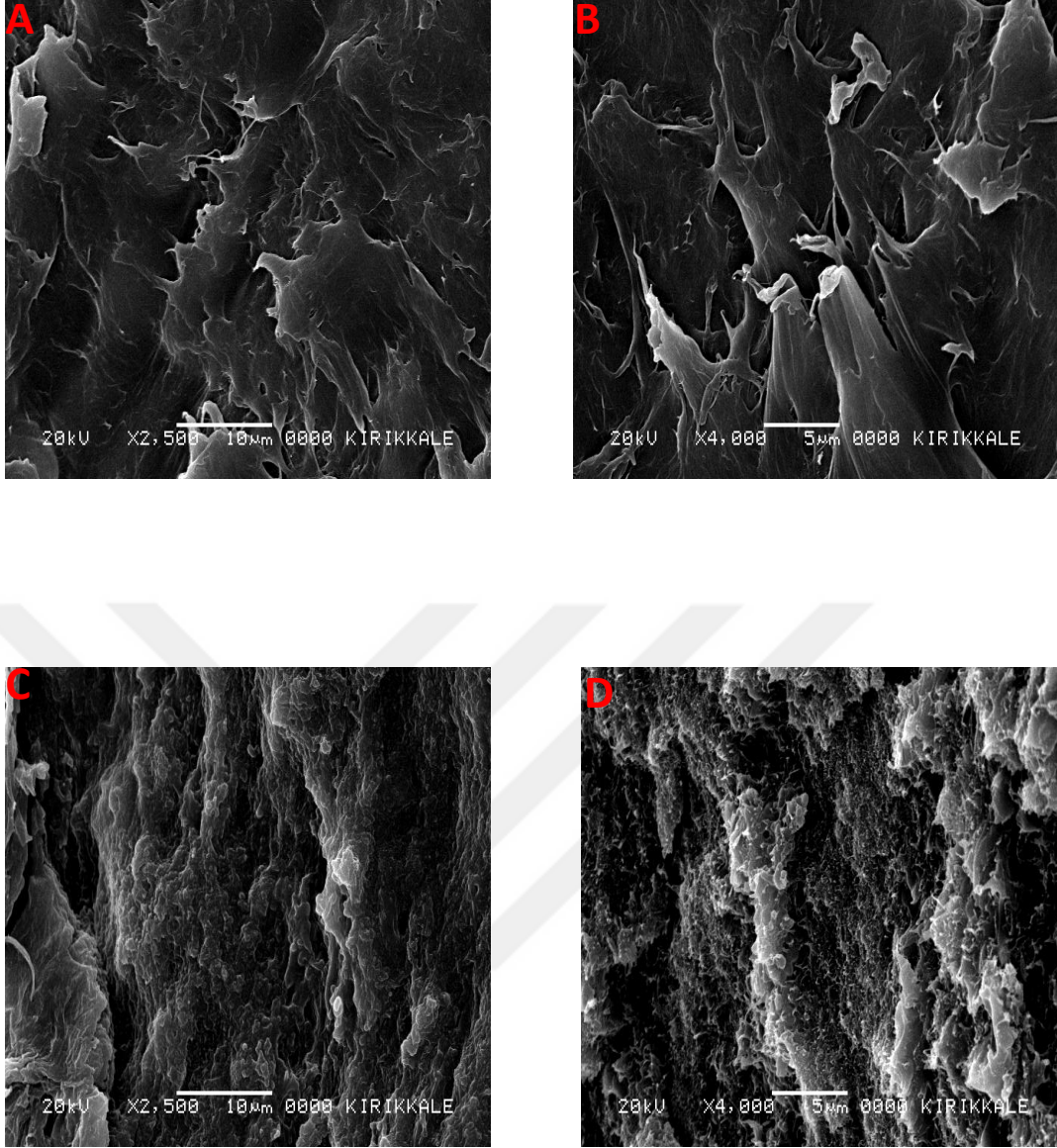
Şekil 3.11. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm kopolimerlerinin TGA termogramı



Şekil 3.12. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm kopolimerlerinin DTGA termogramı

3.1.6 Aşı Kopolimerlerin SEM Analizleri

PVA üzerine dietilakrilamid aşılmasının yüzey morfolojisine etkisi, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile farklı büyütme ölçekleri kullanılarak incelenmiştir. Şekil 3.13’de taramalı elektron mikroskobundan elde edilen, PVA ve PVA-aşı-PDEAAm’e ait x2500 ve x4000 büyütme ölçekli SEM görüntüleri verilmiştir. Polimerlere ait görüntüler karşılaştırıldığında PVA yapısının aşılama ile birlikte yüzey homojenliğinin kaybolduğu gözlenmiştir. PVA üzerine poli(N,N-dietilakrilamid) aşılama ile birlikte daha sıkı ve pürüzlü bir yapı kazanıldığı dikkat çekmiştir. Ayrıca yapısal heterojenlik artmıştır. Benzer sonuçlar literatürde yer almaktadır [101].

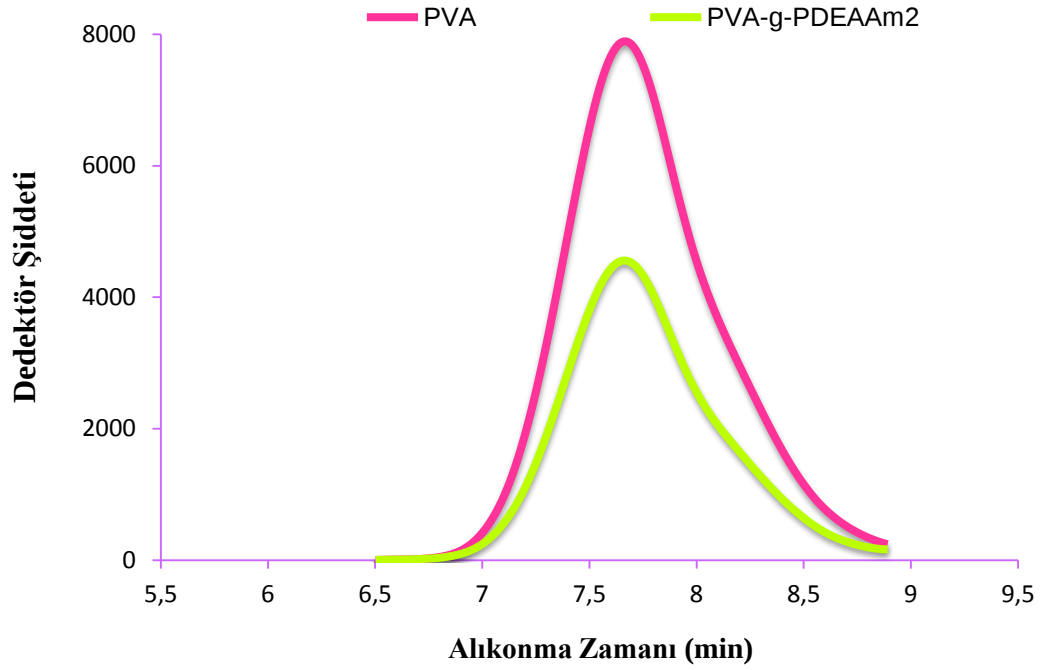


Şekil 3.13. PVA'nın (A) 2500, (B) 4000 büyütmeli ve PVA-aşı-PDEAAm'nin (C) 2500 (D) 4000 büyütmeli SEM resimleri

3.1.7 PVA ve Kopolimerlerin GPC-SEC Analizi Sonuçları

SEC analizi için suda çözülmüş % 1'lik PVA ve aşı kopolimeri kullanılmıştır. Hareketli faz olarak 1 mL/min akış hızında 0.1 M NaNO₃ ve kolon olarak PL aquagel -OH mixed (8µm) (MW: 100-10⁷) kullanılmıştır. Kalibrasyon için farklı mol

k t lelerindeki poli(etilen glikol) standartlar kullanılmıştır. Dedektör olarak ise RI dedektörü kullanılmıştır. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm (% 43) aşı kopolimerin GPC-SEC analiz sonuçları alıkonma zamanına karşı dedektör response grafiğe alınmış ve şekil 3.14'de sunulmuştur. şekilden    polimerin alıkonma sürelerinin birbirlerine yakın olduğu, bununla birlikte dedektör response şiddetlerinin farklı olduğu g r lmektedir. Bu farklılıklardan mol k t leleri hesaplanmış ve elde edilen veriler  izelge 3.2'de sunulmuştur.



şekil 3.14. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm₂'nin alıkonma süresi değişimi

Çizelge 3.2. PVA ve Kopolimerin mol kütlesi değerleri

	M_n	M_w	M_p	D
PVA	61770	122780	115250	1,9877
PVA-aşı-PDEAAm ₂	62739	121170	117300	1,9314

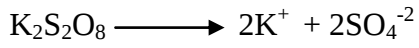
Çizelge 3.2 incelendiğinde; PVA üzerine PDEAAm polimerinin aşılması ile düşük aşı yüzdesinde sayıca ortalama mol kütlesi azalmış, aşı yüzdesinin artması ile birlikte sayıca ortalama mol kütlesi artmıştır. Aşı kopolimerleşmesinde monomerler ana zincire dallanma şeklinde polimerleştikleri için, düşük aşı yüzdesinde mikrodalganın da etkisi ile zincir kopmalarının olabileceği düşünülmüştür. Aşılanan birim sayısının artması ile de tekrar artmaya başlamıştır.

Aşılama Mekanizması:

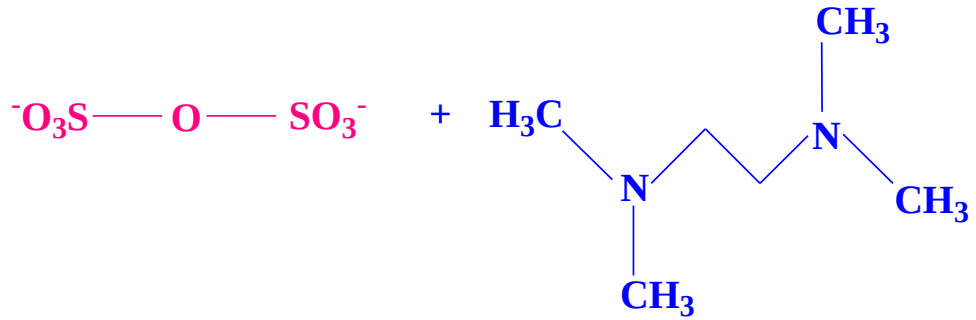
PDEAAm gruplarının PVA üzerine aşılama mekanizması tam olarak bilinmemesiyle birlikte Şekil 3.15 ve 3.16'daki gibi önerilebilir. $K_2S_2O_8$ 'in yükseltgeyici PVA'nın indirgeyici olduğu bir redoks sistemi düşünülebilir. TEMED, $K_2S_2O_8$ 'in homolitik parçalanmasını hızlandırmaktadır. Tepkime başlangıcında TEMED serbest radikalleri ve hidroksil serbest radikalleri oluşur. Bu serbest radikaller PVA yapısındaki $-OH$ grubundan H çıkararak, PVA yapısında $-O\cdot$ makro radikalini oluşturur. Bu radikal ile DEAAm yapısındaki $C=C$ çift bağı açarak monomerle kovalent bağ oluşur. Böylece ilk monomerin aşılması başlamış olur. Aynı zamanda

ortamda oluşan PDEAAm makro radikalleri birbirleriyle de etkileşerek PDEAAm'i oluşturabilirler [102,103].





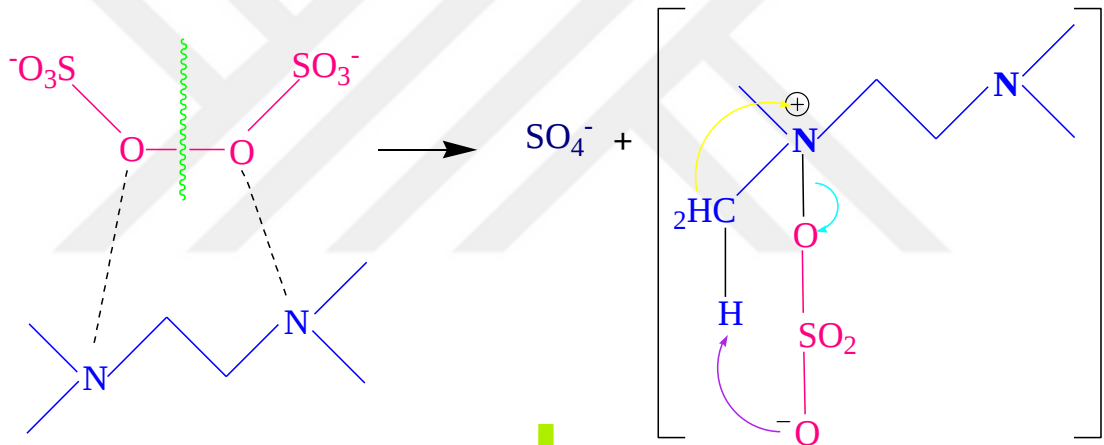
I. Basamak



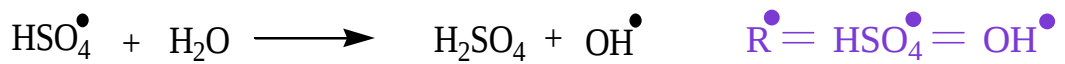
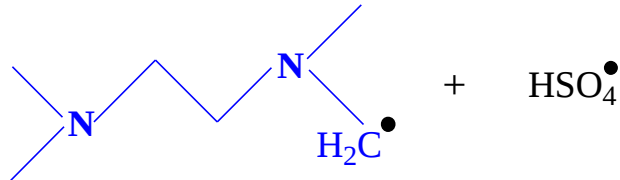
Peroksidisülfat

TEMED

II. Basamak



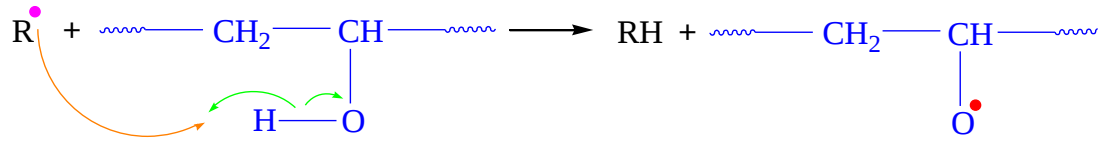
III. Basamak



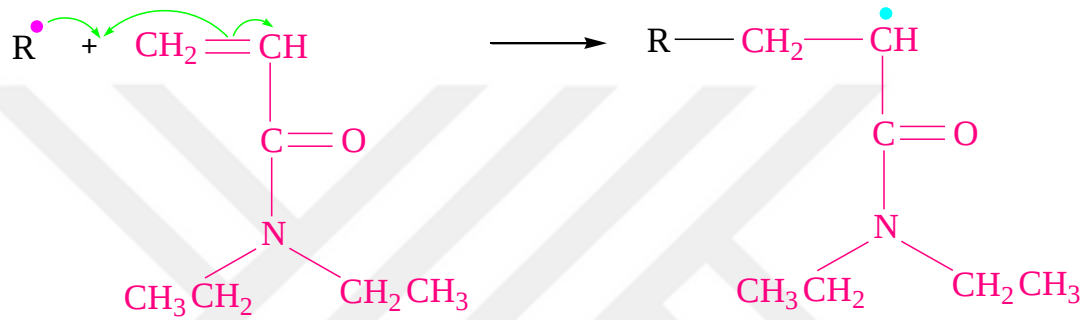
Şekil 3.15. KPS ve TEMED arasındaki tepkime mekanizması [103].

Başlama:

I.

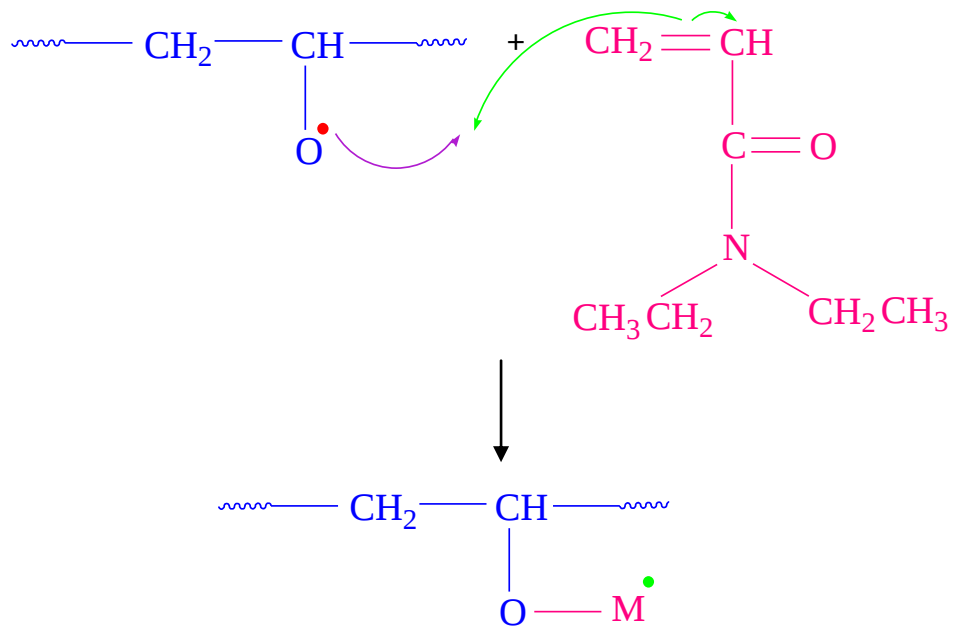


II.

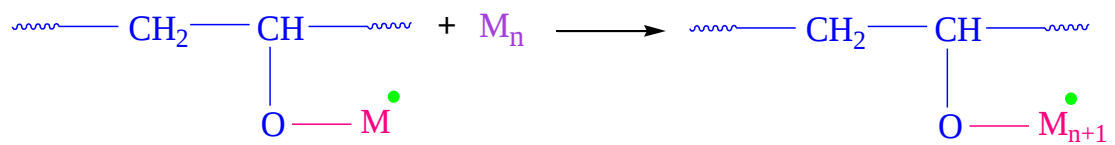


Büyüme:

I.

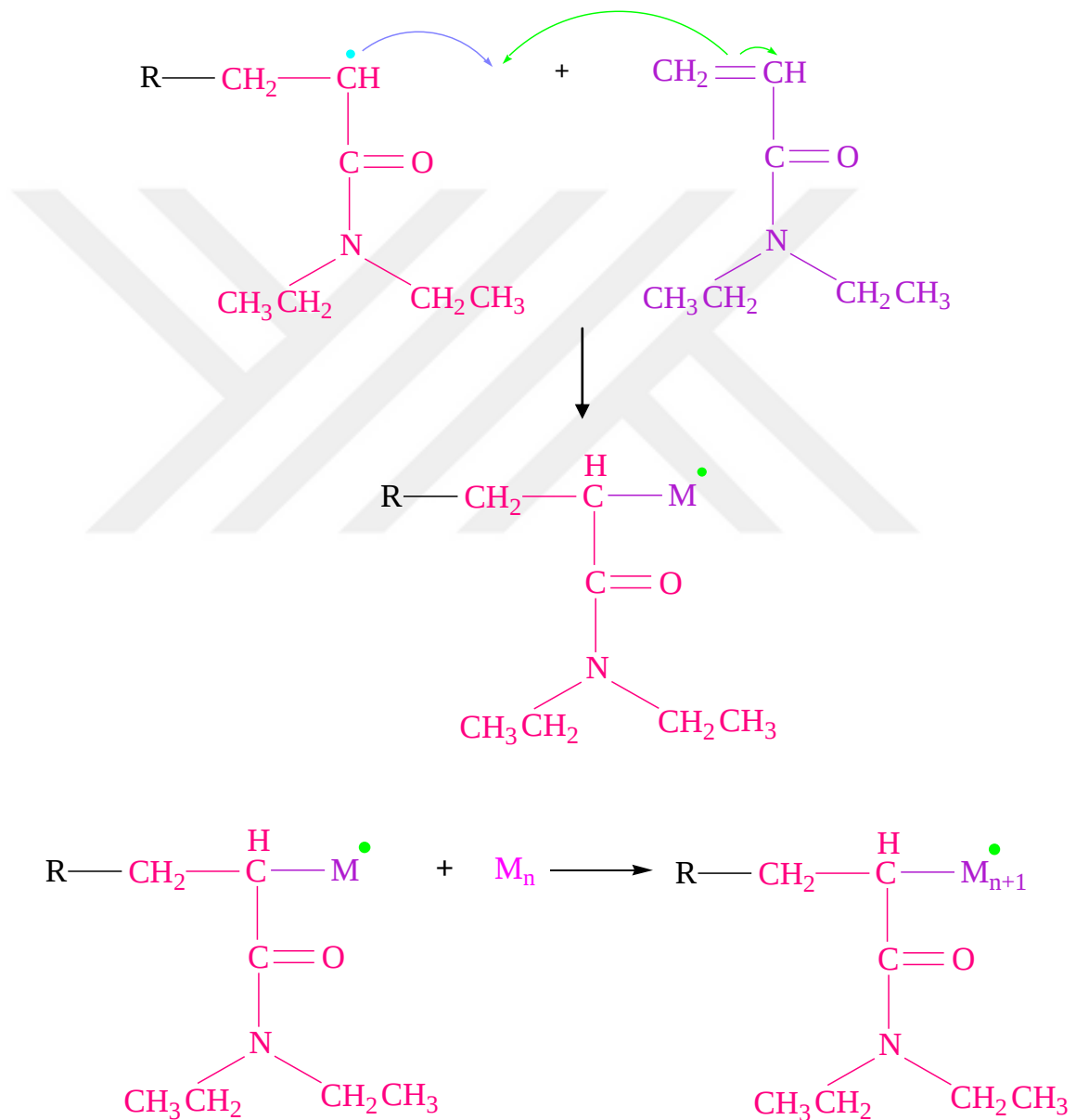


Şekil 3.16. PVA-aşı-PDEAAm kopolimerinin sentez mekanizması



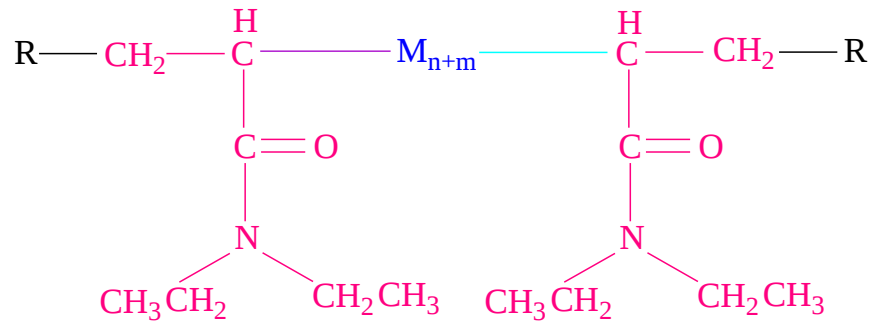
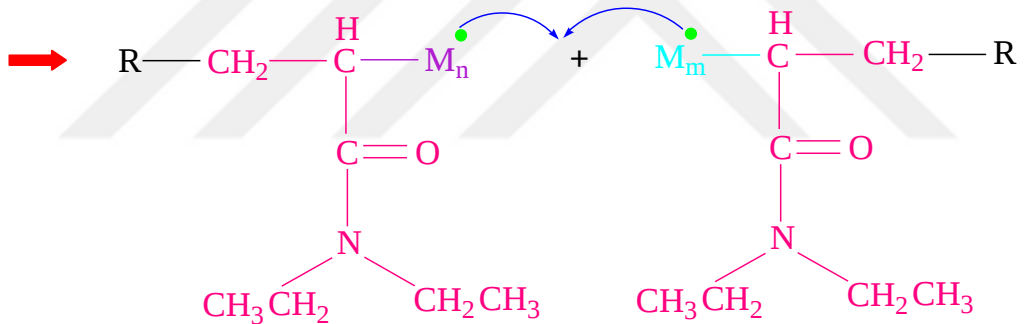
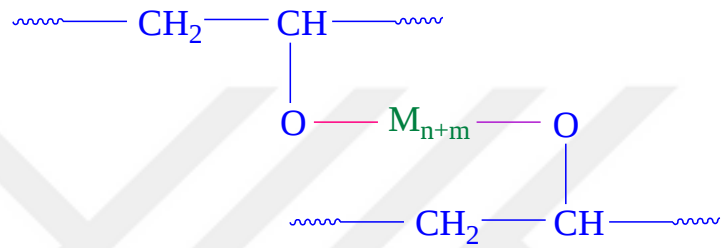
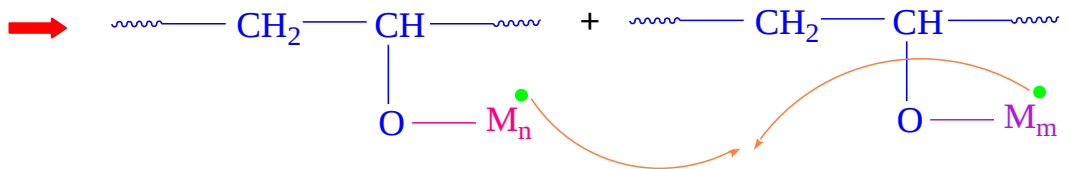
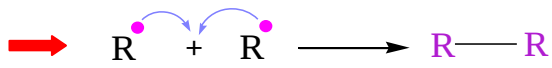
(M = N,N-Dietilakrilamid)

II.



Şekil 3.16. PVA-aşı-PDEAAm kopolimerinin sentez mekanizması devam

Sonlanma:



Şekil 3.16. PVA-aşı-PDEAAm kopolimerinin sentez mekanizması devam

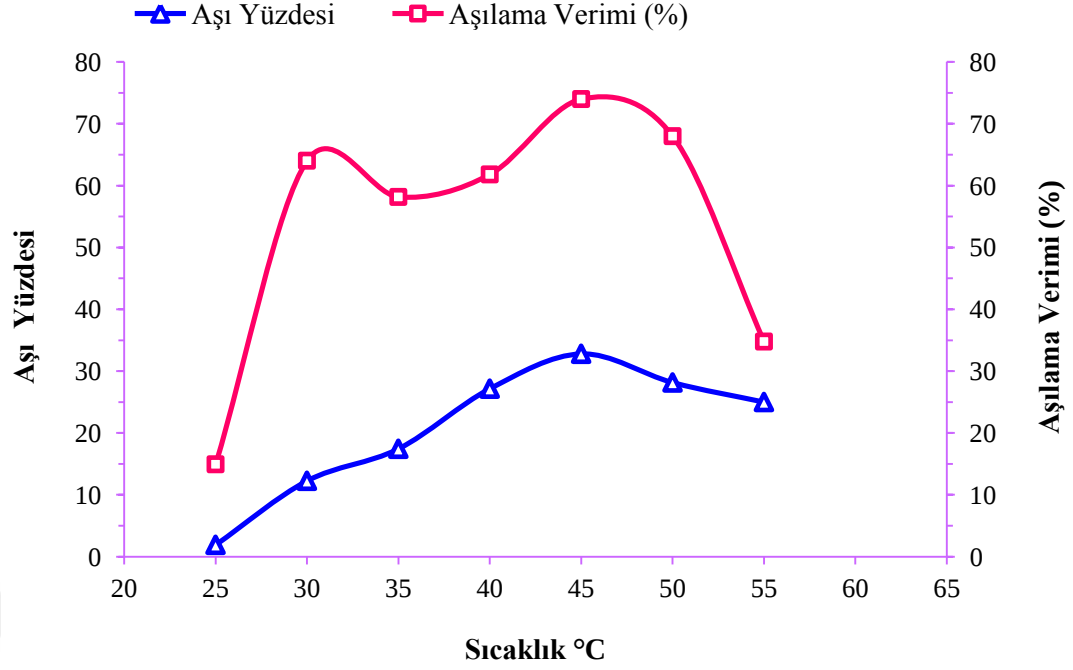
3.2. Aşı Kopolimerizasyonunda Optimum Koşulların Belirlenmesi

Aşı kopolimerlerin sentezinde aşı yüzdesi ve aşılama verimini etkileyen faktörler; tepkime süresi ve sıcaklığı, başlatıcı, monomer ve poli(vinil alkol) derişimi şeklinde sıralanabilir. Optimum koşulların belirlenmesi amacıyla aşı yüzdesi ve aşılama verimini etkileyen faktörlerin etkileri incelenmiştir.

3.2.1 Aşılama Üzerine Sıcaklığın Etkisi

Aşılama üzerine sıcaklık etkisi, 25 °C ile 65 °C sıcaklıkları arasında diğer parametreler sabit tutularak incelenmiş ve elde edilen sonuçlar Şekil 3.17’de verilmiştir. En yüksek verimin elde edildiği 45 °C sıcaklıkta; aşı yüzdesi 33 ve aşılama verimi % 74 olarak bulunmuştur. Sıcaklıktaki yükselmeye bağlı olarak 45 °C’ye kadar artan aşı yüzdesi ve aşılama verimi daha üst sıcaklıklarda ise azalmıştır.

Sıcaklık arttıkça, polimer zincirlerinin termal hareketliliği artar ve bu, polimerik yapının serbest hacminde bir artışa neden olur. Aynı zamanda artan sıcaklıkla; başlatıcı ve monomer molekülerinin hareketliliği artar ve çözelti fazından PVA zincirlerine difüzyon hızı artış gösterir. Bunlarla beraber başlatıcı daha yüksek ayrışma hızına sahip olarak serbest radikal oluşumunu artırır. Sonuç olarak sıcaklığı 45°C ye kadar çıkarılması ile birlikte aşı yüzdesi artan bir eğilim göstermiştir. Artan sıcaklıkla birlikte aşılama yüzdesinin düşmesi; zincir transfer reaksiyonlarına artan homopolimerizasyona ve sonlanma tepkimelerinin ivme kazanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir [104,105,106].



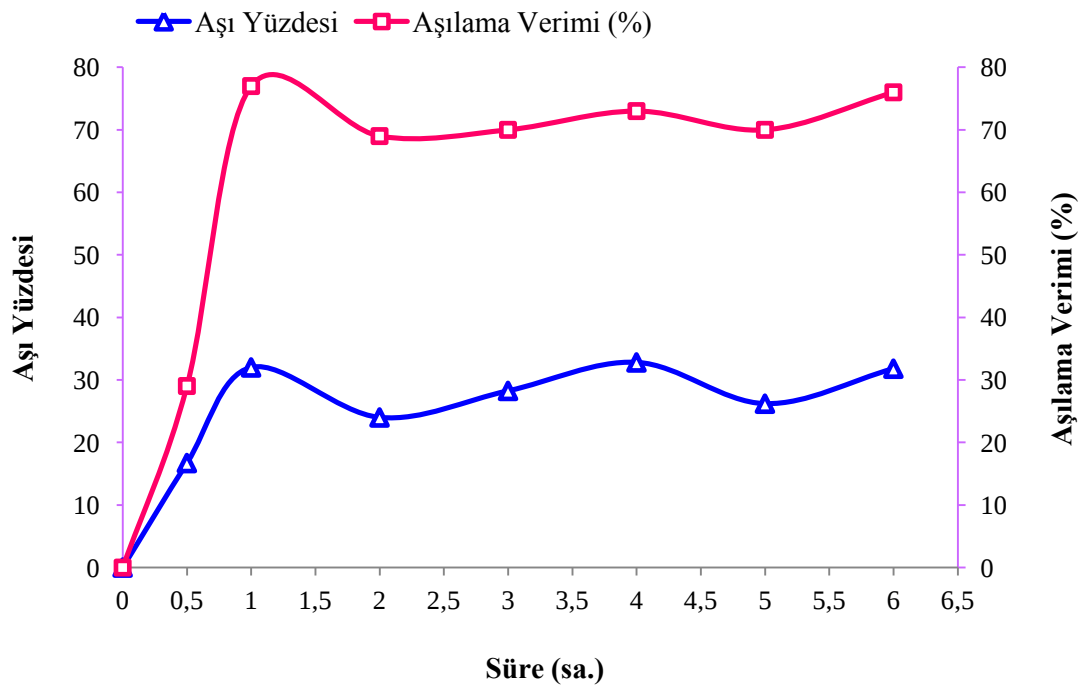
Şekil 3.17. Sıcaklığın aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi

Çalışma koşulları; $t = 4$ saat, $[DEA_{Am}] = 0,219$ M, $MG = 500$ Watt,
 $[K_2S_2O_8] = 4,55 \times 10^{-3}$ M, $[PVA] = \% 2$ $[TEMED] = 6,6 \times 10^{-4}$ M

3.2.2 Aşılama Üzerine Sürenin Etkisi

Polimerizasyon süresinin aşı yüzdesi ve aşı verimine etkisi incelenmek üzere diğer parametreler sabit tutularak ($T = 45$ °C, $[DEA_{Am}] = 0,219$ M, $[K_2S_2O_8] = 4,55 \times 10^{-3}$ M, $[TEMED] = 6,6 \times 10^{-4}$ M, $[PVA] = \% 2$) aşılama süresi 1-6 saat aralığında çalışılmıştır. ve sonuçlar Şekil 3.18’de sunulmuştur. Elementel analiz sonuçları ve kütle artışlarından hesaplanan aşı yüzdesinin 32 aşılama verimliliğinin ise % 74 olduğu maksimum değerlere 1. saatin sonunda ulaşılmıştır. Hemen hemen 4. saatte de aynı değerlere ulaşıldığı için enerji ve zaman tasarrufu sağlanması adına 1 saat optimum süre seçilmiştir. Aşı yüzdesi ve aşılama verimi tepkime süresiyle önce artmış daha sonra ise sabitlenmiştir. Aşı yüzdesinin zamanla artması, aktif

merkezlere eklenen monomer sayısının artmasına bağlanabilir. Polimerizasyonun 1 saatte doygunluğa ulaştığı düşünülmüştür. Optimum değere ulaşıldıktan sonra reaksiyon süresinin daha da artırılması sonucu, zincir üzerindeki aktif bölgeler radikaller tarafından işgal edilir. Dolayısıyla homopolimer oluşumu aşırı kopolimerizasyona baskın gelmektedir. Benzer eğilimler literatürde de bulunmaktadır [107,108,109,110].



Şekil 3.18. Sürenin aşırı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi

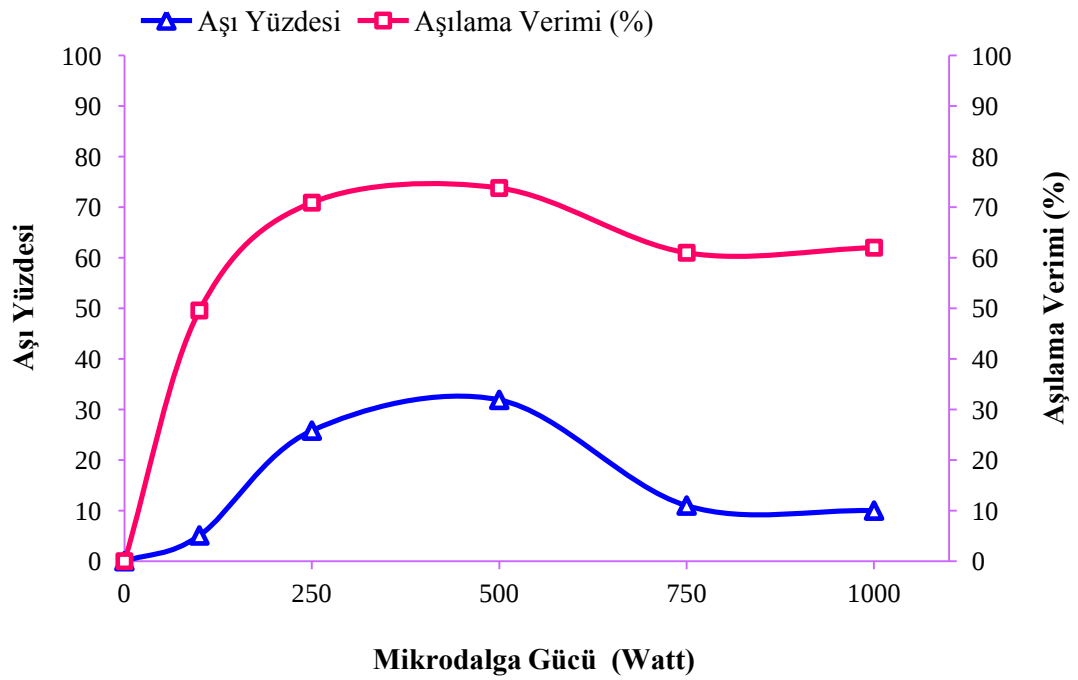
Çalışma koşulları; T= 45 °C, [DEAAm]= 0,219 M, MG= 500 Watt,

[K₂S₂O₈]= 4,55x10⁻³ M, [PVA]= % 2 [TEMED]= 6,6x10⁻³ M

3.2.3 Aşılama Üzerine Mikrodalga Gücünün Etkisi

Güç parametresinde 100 Watt ile başlanılarak 1000 Watt'a kadar çalışılmış ve elde edilen sonuçlar Şekil 3.19'da sunulmuştur. Aşırı kopolimerizasyonda diğer tüm

parametreler sabit tutulmuştur. Şekil 3.19’da mikrodalga gücünün aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi incelendiğinde, aşı yüzdesi ile aşılama verimi 500 Watt’a kadar arttığı mikrodalga gücü artırıldıkça her iki verimde azalma olduğu gözlenmiştir. Mikrodalga gücünün artması ile birlikte aşı verimlerinin 500 Watt’ta maksimum olması; mikrodalga enerjisinin daha fazla monomer ve makro radikal oluşumuna sebep olması ile aşılamanın artması şeklinde yorumlanabilir. 500 Watt’dan sonra çalışılan farklı güç değerlerinde aşı yüzdesi ve aşılama veriminin azalması; yüksek mikrodalga gücünün kopolimer yapısı içerisinde ayrılmaya ve homopolimer oluşumunun artmasına atfedilebilir [111,112,113].



Şekil 3.19. Mikrodalga gücünün aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi

Çalışma koşulları; T= 45 °C, t= 1 saat, [DEAAm]= 0,219 M, [K₂S₂O₈] = 4,55x10⁻³ M, [PVA]= % 2, [TEMED]= 6,6x10⁻⁴ M

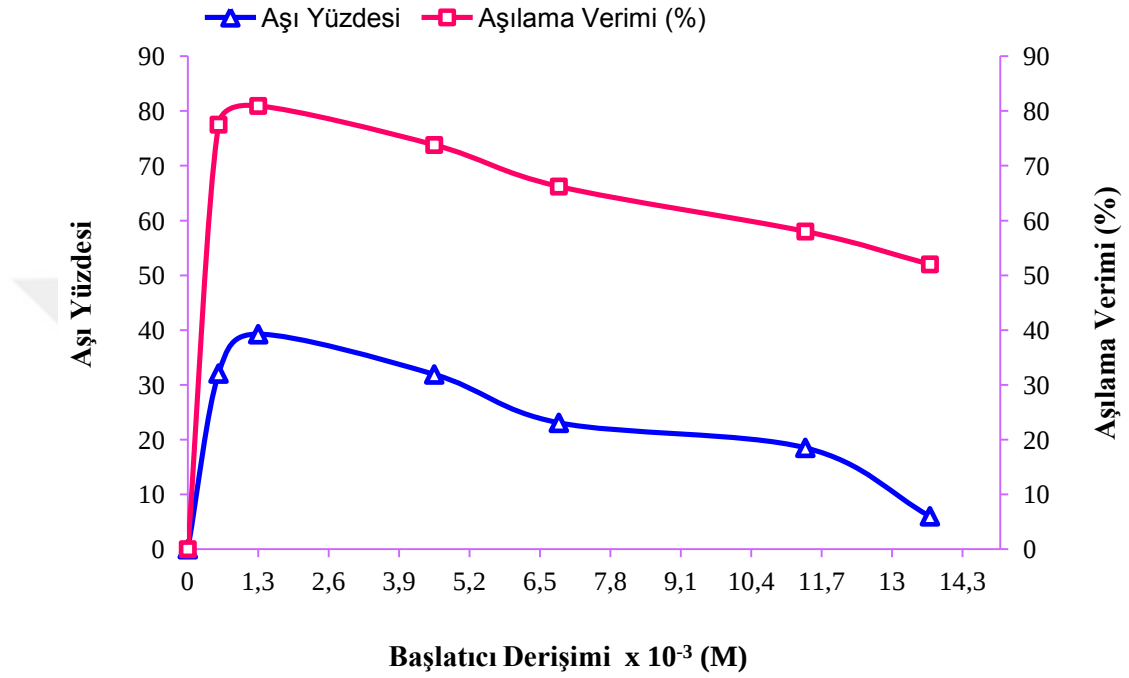
3.2.4 Aşılama Üzerine Başlatıcı Derişiminin Etkisi

Bu parametrede farklı derişimlerinde potasyum persülfat başlatıcısı kullanılarak aşılama için optimum değerler belirlenmeye çalışılmıştır. Aşılamaya potasyum persülfat (KPS) derişiminin etkisi; $5,6 \times 10^{-4} - 1,37 \times 10^{-2}$ M aralığında olmak üzere diğer parametreler sabit tutularak incelenmiştir. Sonuçlar Şekil 3.20’de verilmiştir. Şekil incelendiğinde başlatıcı derişimi $1,3 \times 10^{-3}$ M olduğunda, aşı yüzdesi ve aşılama verimi maksimum 40 ve % 81 olarak bulunmuştur. Daha yüksek $K_2S_2O_8$ derişimlerinde ise aşı yüzdesi ve aşılama veriminde belirgin bir azalma gözlenmektedir.

$K_2S_2O_8$ ’in sulu ortamın etkisiyle çözünmesi sonucu oluşacak sülfat ve hidroksi radikallerinin sayısı, derişimin artırılması ile artış gösterir. Bunun sonucunda monomerik ve makroradikal zincirleri çoğalır. Polimerizasyon ortamındaki başlatıcı moleküllerinden oluşan bu serbest radikaller, doğrudan PVA omurgasının karakteristik grubundan (OH) H kopararak aşı kopolimerizasyon için uygun aktif merkezleri oluştururlar. Radikalik olarak aktif olan PVA ortamdaki diğer polimerler ile bağlanarak uzun polimer zincirleri oluşturur. Aynı zamanda potasyum persülfat radikallerinin çoğalması sonucu çözeltide dietilakrilamid homopolimerizasyonu başlar ve aktif poli(N,N-dietilakrilamid) zincirlerinin sayısı artar. Ortamdaki aktif homopolimer zincirleri PVA ile zincir transfer tepkimeleri verir. Aşı kopolimerizasyon için uygun merkezlerin oluşması sağlandığından aşılamaı artırıcı yönde etki yapmaktadır.

KPS derişiminin daha da artırılması, polimerizasyon ortamındaki radikal derişimini artıracığından aşırı radikal varlığında polimer veya monomerden daha fazla sayıda serbest radikal üretilir. Bunun sonucunda büyüyen polimer zincirleri zincir

sonlandırma tepkimeleri verir ve ayrıca homopolimerleşme artar. Aşı yüzdesi ve aşılama veriminin bu nedenlere bağlı olarak azaldığı düşünülmüştür. Farklı çalışmalarda benzer eğilimlerle karşılaşılmıştır [114,115,116].



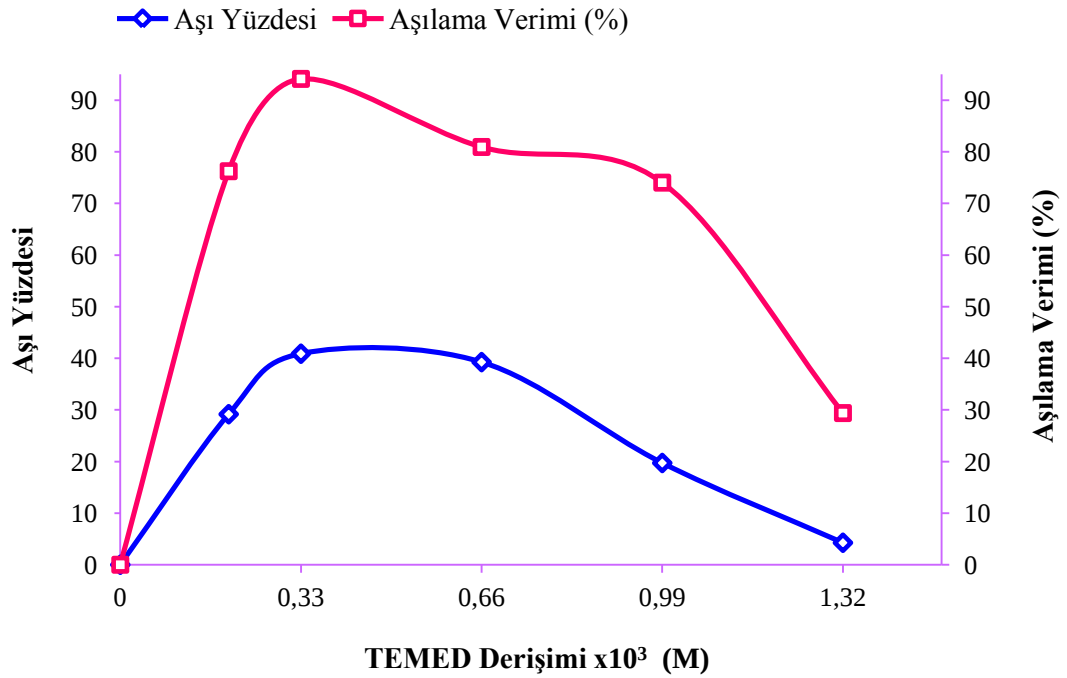
Şekil 3.20. Başlatıcı derişiminin aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi

Çalışma koşulları; T= 45 °C, t= 1 saat, MG= 500 Watt, [DEAAm] = 0,219 M, [PVA]= % 2, [TEMED]= 6,6x10⁻⁴

3.2.5 Aşılama Üzerine Hızlandırıcı Derişiminin Etkisi

Hızlandırıcı N,N,N',N'-tetrametiletilediamin (TEMED) kullanılarak PVA-aşı-PDEAAm aşı kopolimeri sulu ortamda mikrodalga ışınları yardımıyla sentezlenmiştir. Farklı TEMED derişimlerinin aşı yüzdesi ve verimine etkileri incelenmiş ve sonuçlar Şekil 3.21'de verilmiştir. Şekil incelendiğinde TEMED derişiminin 3,3x10⁻⁴ M'a kadar artması ile aşı yüzdesinin ve aşılama veriminin

arttığı, bu derişim değeriinden sonra ise azaldığı görölmektedir. En yüksek aşı yüzdesi $3,3 \times 10^{-4}$ M'da % 41 olarak elde edilmiştir. TEMED derişiminin artması ile başlangıçta daha fazla HSO_4^- ve OH^- başlatıcı radikallerinin oluştuğu, optimum değeriinden sonra ise kopolimerizasyon ile yarışmalı şekilde yürüyen homopolimerleşme tepkimelerinin hızlanması sonucu aşılamanın azaldığı düşünölmektedir [117,118]. Başlatıcı ve TEMED arasındaki tepkime şekil 3.15'de sunulmuştur.

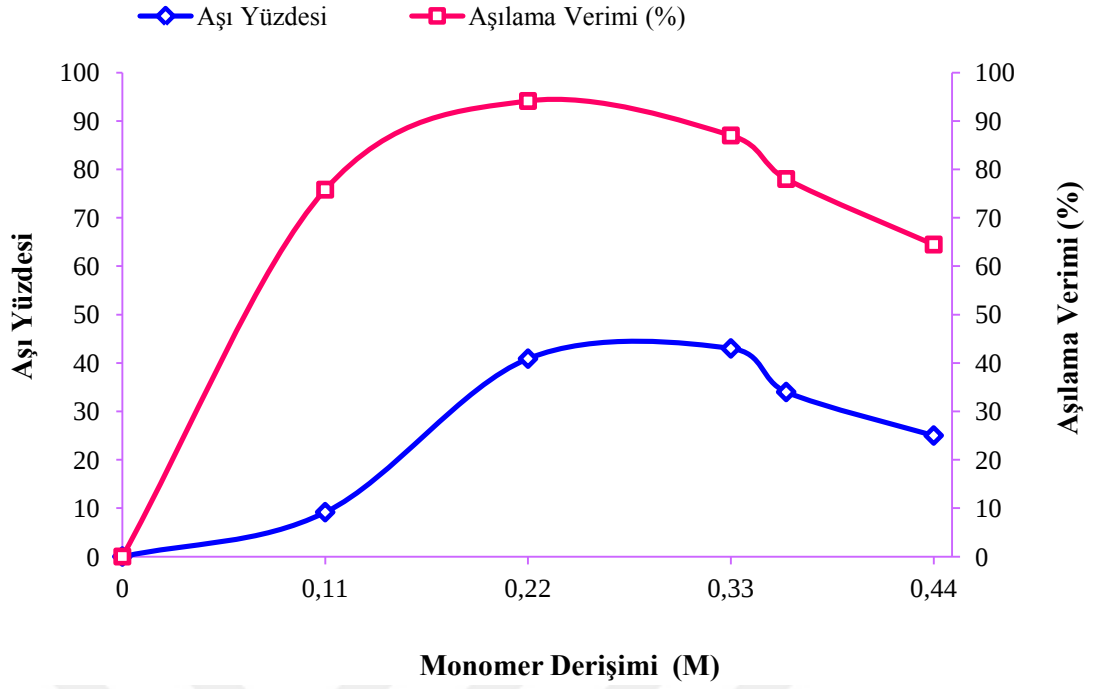


Şekil 3.21. TEMED derişiminin aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi

Çalışma koşulları; T= 45 °C, t= 1 saat, MG= 500 Watt, $[\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8]$
 $= 1,3 \times 10^{-3}$ M, $[\text{DEAAm}] = 0,219$ M, $[\text{PVA}] = \% 2$

3.2.6 Aşılama Üzerine Monomer Derişiminin Etkisi

Bu bölümde monomer derişiminin aşı yüzdesi ve verimine etkisi araştırılmış ve elde edilen sonuçlar Şekil 3.22’de verilmiştir. Şekil 3.22’den maksimum aşı yüzdesine (% 43) 0,33 M DEAAm derişiminde ulaşılmıştır. Şekilden görüldüğü üzere aşı yüzdesi, monomer derişimi 0,33 M oluncaya kadar artmakta daha sonraki artışlarda azalma gözlenmektedir. Düşük DEAAm derişimlerinden yüksek derişimlere doğru aşılama verimi ve aşı yüzdesinin artmasını; monomer derişimi arttıkça polimer zincirine difüzlenen monomer miktarının artması ve aktif uçlara monomer bağlanma derecesinin yükselmesi şeklinde yorumlanabilir. DEAAm derişiminin 0,33 M’den büyük derişimlere çıkıldığında aşı yüzdesinde artma gözlenmeme sebebi ise; polimerizasyon ortamında monomer derişiminin artışı, homopolimer oluşumuna ve beraberindeki vizkozitenin artması ile PVA içerisine monomer difüzyonunun engellenmesi ile açıklanabilir. Benzer sonuçlara literatürde de rastlanmıştır [119,120,121].



Şekil 3.22. Monomer derişiminin aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi

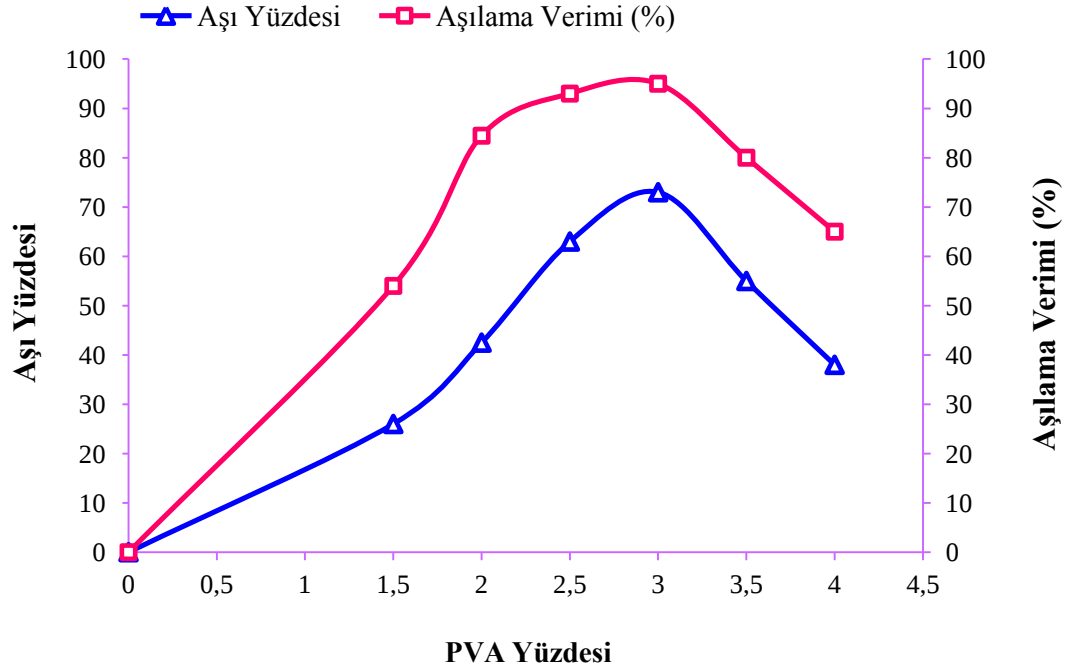
Çalışma koşulları; $T = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 1\text{ saat}$, $MG = 500\text{ Watt}$, $[\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8] = 1,3 \times 10^{-3}\text{ M}$, $[\text{TEMED}] = 3,3 \times 10^{-4}\text{ M}$, $[\text{PVA}] = \% 2$

3.2.7 Aşılama Üzerine Polimer Yüzdesinin Etkisi

Polimer yüzdesinin etkisi; $\% 1.5-4$ aralığında, diğer parametreler sabit tutularak incelenmiş ve elde edilen sonuçlar Şekil 3.23’de sunulmuştur. Şekil incelendiğinde, aşı yüzdesi ve aşılama veriminin PVA yüzdesi ile arttığı, $\% 3$ ’de maksimum olduğu ve bu değerden sonra azaldığı görülmektedir. En yüksek aşı yüzdesi ve verimi $\% 73$ ve $\% 95$ olarak bulunmuştur.

Polimer yüzdesinin artmasıyla birlikte öncelikle PVA zincirleri üzerinde daha fazla aktif uç oluşmuş ve PVA yüzdesi ile aşı yüzdesi artmıştır. Optimum yüzdeden sonra azalma gerçekleşmesi ise ortamdaki sabit kalan DEAAm miktarı ile ilişkilidir. Belirli bir $\% \text{ PVA}$ değerinden sonra aşı yüzdesinin azalması söz konusudur. Ortam

viskozitesi PVA'nın eklenmesiyle artarak, aktif uçların birleşmelerini zorlaştırmış ve aşı kopolimerizasyon tepkimelerini azaltmıştır. Benzer sonuçlar literatürde de bulunmaktadır [122,123].



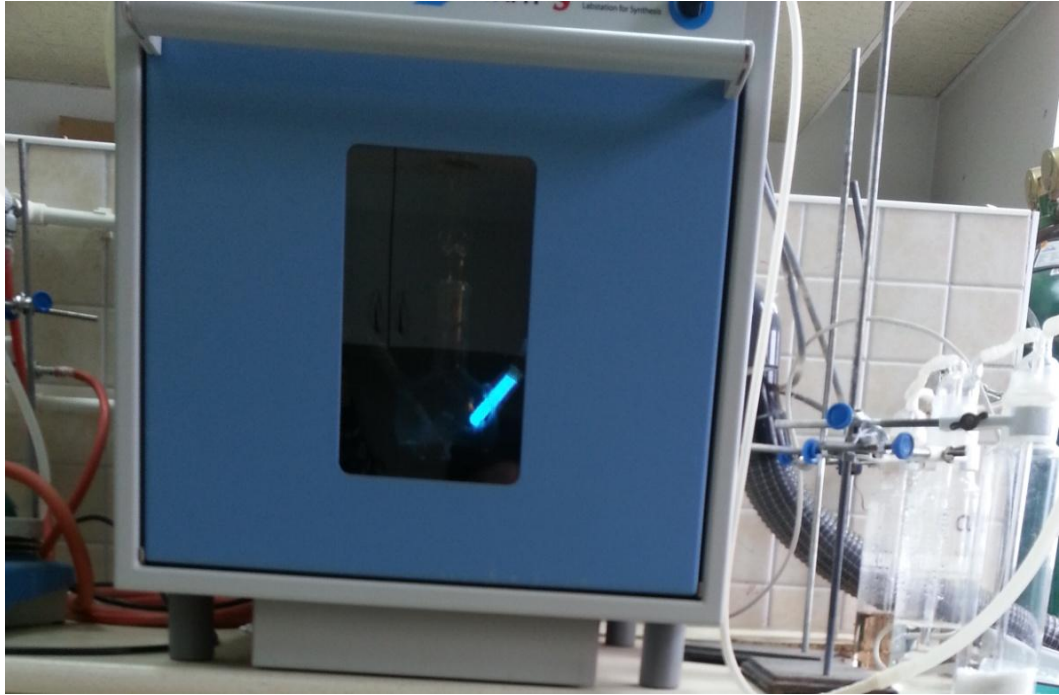
Şekil 3.23. Polimer miktarının aşı yüzdesi ve aşılama verimine etkisi

Çalışma koşulları; $T = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 1\text{ saat}$, $MG = 500\text{ watt}$, $[\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8] = 1,3 \times 10^{-3}\text{ M}$, $[\text{TEMED}] = 3,3 \times 10^{-4}\text{ M}$, $[\text{DEAAm}] = 0,33\text{ M}$

3.2.8 Aşılama Üzerine UV Işın Etkisi

Sonuncu parametre olan UV Lambası etkisine kadar önceki parametreler şu şekilde belirlenmiştir; Aşılama koşulları: $T = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 1\text{ saat}$, Mikrodalga gücü = 500 watt, $[\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8] = 1,3 \times 10^{-3}\text{ M}$, $[\text{TEMED}] = 3,3 \times 10^{-4}\text{ M}$, $[\text{DEAAm}] = 0,33\text{ M}$, $[\text{PVA}] = \% 3$. Tüm bu parametrelerde ulaşılan maksimum aşı yüzdesi; % 73 aşılama verimi ise; % 95'dir. Bu koşullarda UV Lambası kullanılarak gerçekleştirilen aşılama işlemi

sonucunda aşı yüzdesi % 101 ve aşı verimi % 93'e ulaşmıştır. UV ışınları yüksek enerjili ışınlar olduklarından radikal oluşumunu artırarak, aşı kopolimerizasyonuna etkisi mikrodalga ışınlarından çok daha fazla olmuştur. Bu nedenle aşı yüzdesinde artış gözlenmiştir. Mikrodalga cihazı çalıştığı esnada UV lambasının alınan görüntüsü aşağıda Şekil 3.24'de sunulmuştur.

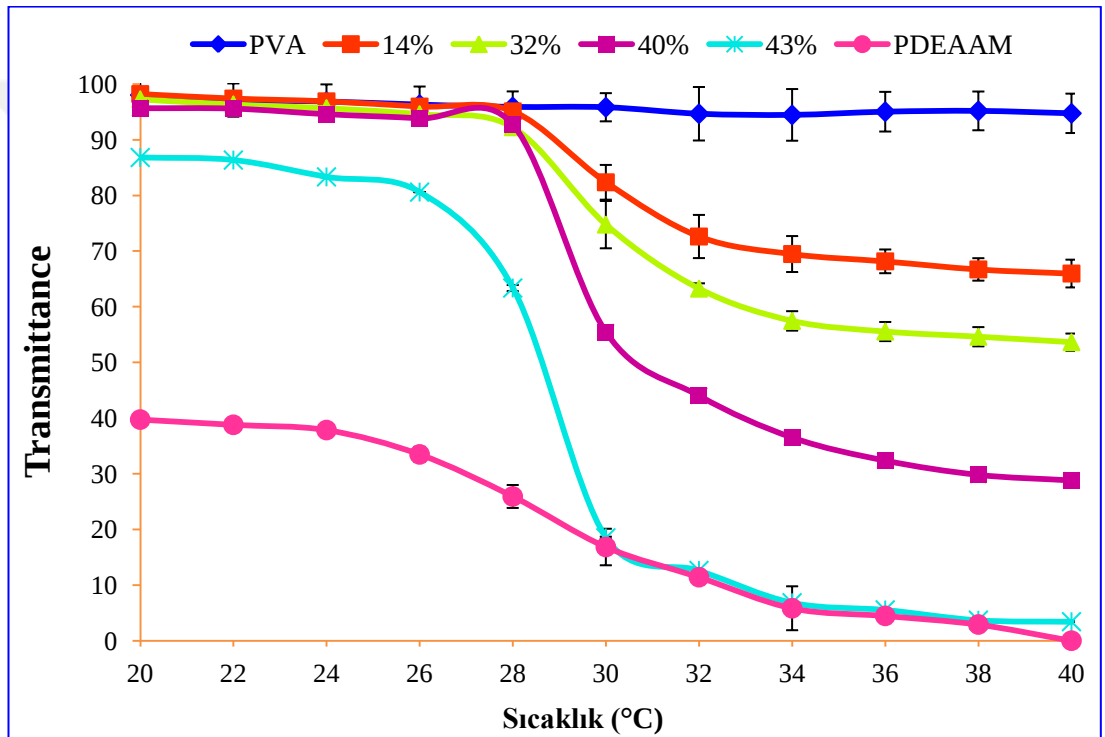


Şekil 3.24. UV lambası parametresinde mikrodalgada gözlenen UV ışını

3.3 PVA ve PVA–aşı–PDEAAm'in LCST Değeri Sonuçları

Sentezlenen kopolimerlerin LCST çalışması aynı koşullarda 3 kez yapılmış ve elde edilen sonuçlar Şekil 3.25'de sunulmuştur. PVA ve aşı kopolimerlerin sıcaklıkla geçirgenliklerinin incelenmesi için 0,01 g/ 10 mL derişiminde altı farklı örnek hazırlanmış ve 500 nm dalgaboyunda UV spektrofotometresinde geçirgenlikler

ölçülmüştür. Şekilden PVA geçirgenliğinin sıcaklıkla değişmediği, bununla birlikte PDEAAM ve aşırı kopolimer geçirgenliklerinin sıcaklıkla azaldığı görülmektedir. LCST değerleri PDEAAM ve % 43 verimli kopolimer için 29 °C [124] daha düşük aşırı verimindeki kopolimerler için 31 °C olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara göre PVA'ya sıcaklığa duyarlılık özelliği kazandırılmıştır. Literatürde benzer sonuçlara rastlanmıştır [125].



Şekil 3.25. PVA ve aşırı kopolimerlerin sıcaklıkla geçirgenlik değişimleri

3.4 PVA ve Kopolimer Membranların Karakterizasyonu

3.4.1 PVA ve Farklı Verimlerdeki PVA-aşı-PDEAAm Membranların FTIR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu bölümde saf PVA'dan ve farklı yüzdelerdeki aşı kopolimerlerden hazırlanan membranların yapısal karakterizasyonları incelenmiştir. FTIR ile analiz edilen, PVA ve farklı aşı yüzdelerindeki kopolimer membranlarına ait spektrumlar Şekil 3.26'da sunulmuştur.

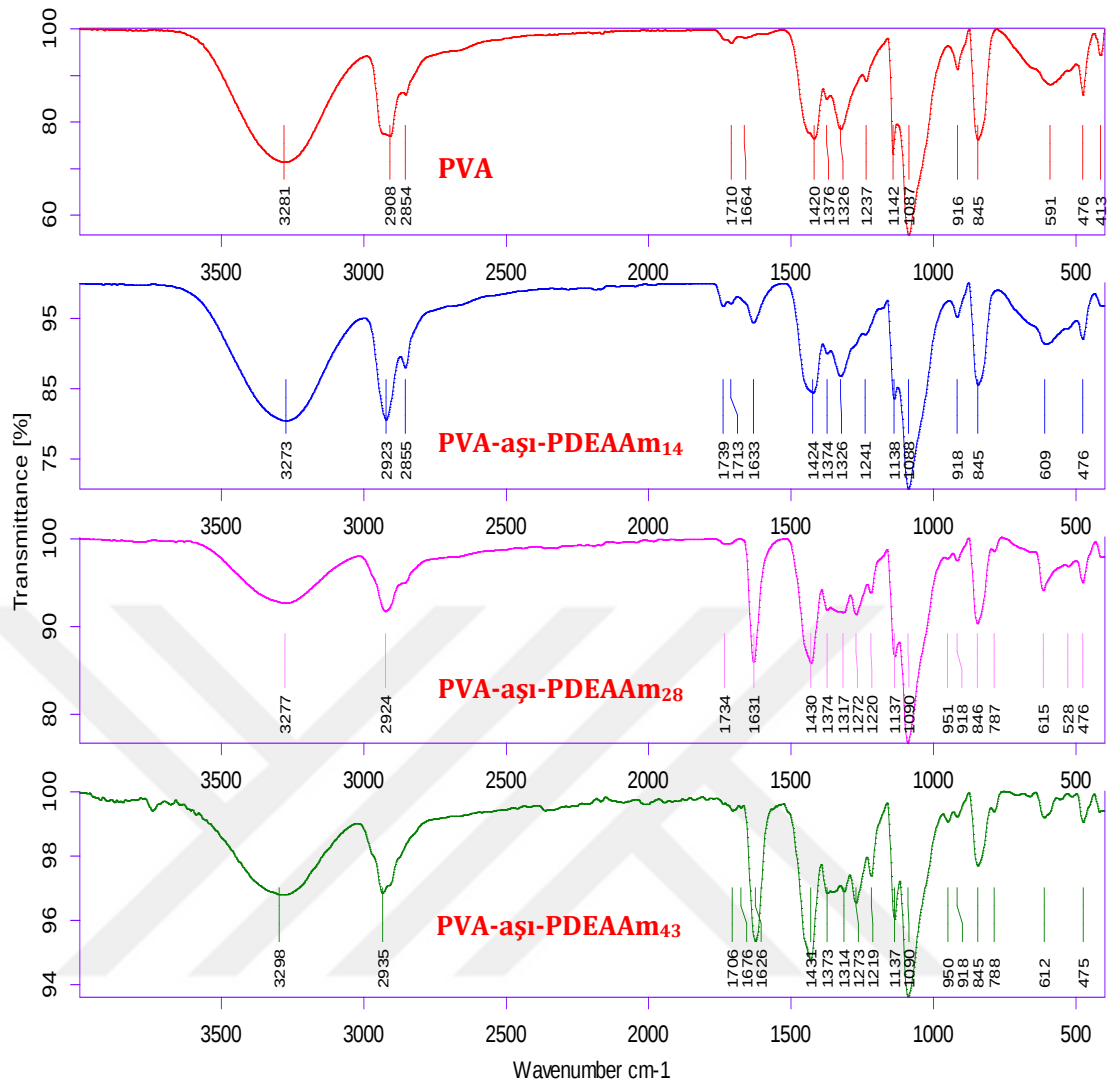
Şekildeki FTIR spektrumunda 3281 cm^{-1} 'de gözlenen geniş band, PVA membran yapısındaki O-H gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir [126]. PVA spektrumundaki 2908 cm^{-1} 'de ve 2854 cm^{-1} 'de görülen pikler alifatik C-H gerilmelerine, 1420 cm^{-1} ve 1326 cm^{-1} 'de görülen piklerin ise C-H eğilme titreşimi ve O-H eğilme titreşimlerine ait olduğu belirlenmiştir [127]. PVA membranda 1710 cm^{-1} 'deki gerilme, yapıdaki % 2 hidrolize olmamış poli(vinil asetat) grubundaki C=O gerilmesinden kaynaklanmaktadır [128]. 1142 ve 1087 cm^{-1} 'de gözlenen piklerin C-O gerilmelerine ait olduğunu saptamıştır [129].

Aşı kopolimer membranlara ait FTIR spektrumunda, PVA ve DEAAm etkileşimi sonucu oluşan hidrojen bağları nedeniyle bandlar farklı dalga boylarına kaymışlardır. PVA-aşı-PDEAAm₁₄ (% 14 aşı yüzdeli membran) spektrumunda 3273 cm^{-1} 'de gözlenen pik PVA membrana benzer şekilde O-H gerilmelerine atfedilebilir. 2923 cm^{-1} deki alifatik C-H gerilmeleri de aynıdır. 1739 cm^{-1} ve 1713 cm^{-1} 'deki pik hidrolizlenmemiş C=O gerilmelerine, 1424 cm^{-1} ve 1326 cm^{-1} 'deki pikler; -CH_2 ve -CH_3 eğilme titreşimlerine, 1088 cm^{-1} 'deki pik ise C-O gerilmesine aittir.

Aşılmanın gerçekleştiğini doğrulayan 1633 cm^{-1} 'deki PDEAAm gruplarından gelen C=O gerilme piki çapraz bağlanma ile yerini korumuştur.

PVA-aşı-PDEAAm₂₈ (% 28 aşı verimli membran) ve PVA-aşı-PDEAAm₄₃ (%43 aşı verimli membran) membranlarına ait her iki spektrumda görülen, 3277 ve 3298 cm^{-1} 'deki düşük şiddetli geniş band, PVA'dan gelen O-H gerilmelerine aittir. 2924 cm^{-1} ve 2935 cm^{-1} 'de, alifatik C-H gerilmeleri olduğu belirlenmiştir. Hidrolizlenmemiş C=O pikleri ise 1734 cm^{-1} ve 1706 cm^{-1} 'de görülmüştür. Her iki membrandaki CH_2 ve CH_3 eğilme titreşimleri, 1430 ; 1374 cm^{-1} 'de ve 1431 ; 1373 cm^{-1} 'de pik vermiştir. 1090 cm^{-1} 'de, % 28 ve % 43 verimli membranda aynı dalga boyunda görülen pik C-O gerilmesine aittir.

Aşılınmış PDEAAm gruplarını tanımlayan 1631 cm^{-1} 'de (PVA-aşı-PDEAAm₄₃) ve 1626 cm^{-1} (PVA-aşı-PDEAAm₂₈) 'de gözlenen bandlar ise C=O gerilmelerine aittir. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ ve PVA-aşı-PDEAAm₄₃ için sırasıyla; 1272 cm^{-1} , 1273 cm^{-1} de görülen C-N-C eğilme titreşimlerine ait pikler aşılmanın gerçekleştiğini gösteren ikinci önemli piklerdir ve bunlarda çapraz bağlanma ile yerlerini korumuştur. Farklı çalışmalarda benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır [130].



Şekil 3.26. PVA, PVA-aşı-PDEAAm₁₄, PVA-aşı-PDEAAm₂₈ ve PVA-aşı-PDEAAm₄₃ membranlarının FTIR spektrumu

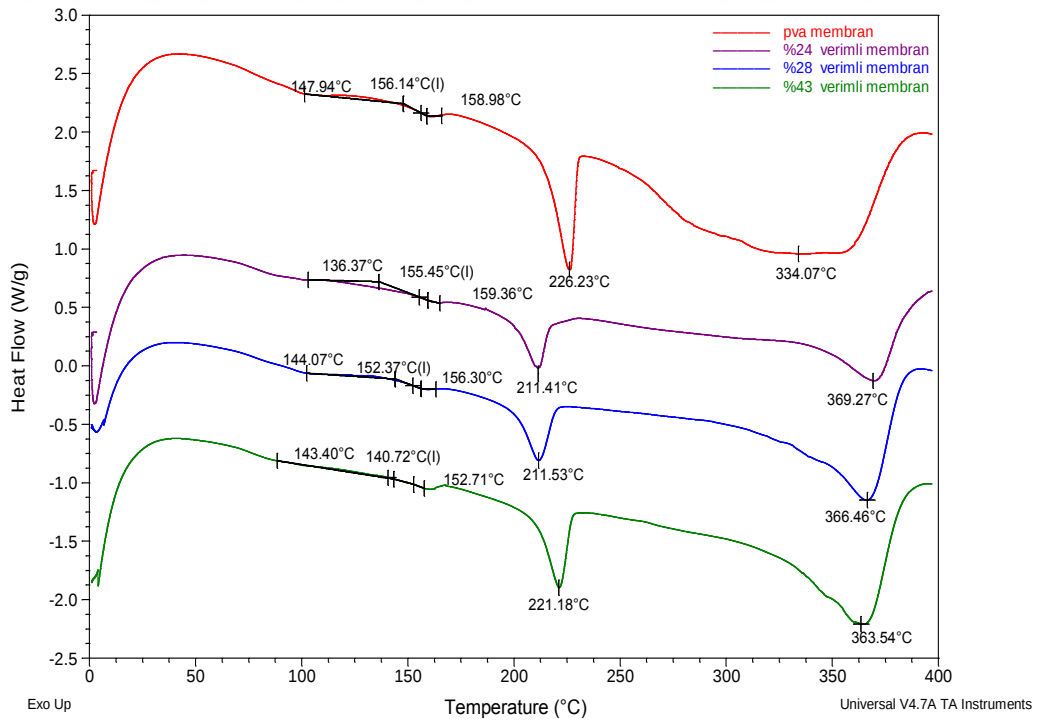
3.4.2 PVA ve Aşı Kopolimer Membranların DSC Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Membranların camısı geçiş sıcaklıklarını belirlemek amacı ile DSC analizleri bölüm 3.1.4’de belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda PVA ve farklı aşı yüzdelilerindeki membran yapılarının sıcaklıkla değişimlerini veren DSC termogramları, Şekil 3.27’de sunulmuştur.

Termogramlar incelendiğinde tüm membranlarda endoterm şeklinde camsı geçiş, erime sıcaklığı ve bozunma sıcaklıklarının olduğu görülmektedir. Termal çapraz bağlanma yöntemiyle elde edilen membranların T_g değerlerinin arttığı gözlenmiştir.

Poli(vinil alkol) membrana ait camsı geçiş sıcaklığı 156,14 °C olarak bulunmuştur. Aynı şekilde aşı kopolimer membranlara ait T_g değeri de artış göstermiştir. Elde edilen bu sonuç çapraz bağlanma ile amorf bölgelerdeki serbest hacmin azalmasına atfedilebilir.

Kopolimerizasyon neticesinde membran yapılarının da termal kararlılığının arttığı görülmektedir. Aşı kopolimer membranların erime sıcaklıklarının PVA'ya göre daha az çıkmasına karşılık, bozunma sıcaklıklarının daha yüksek olması termal dayanımlarının arttığını göstermektedir [131].



Şekil 3.27. PVA membran ve kopolimer membranların DSC termogramı

3.4.3 XRD Analiz Sonuçları

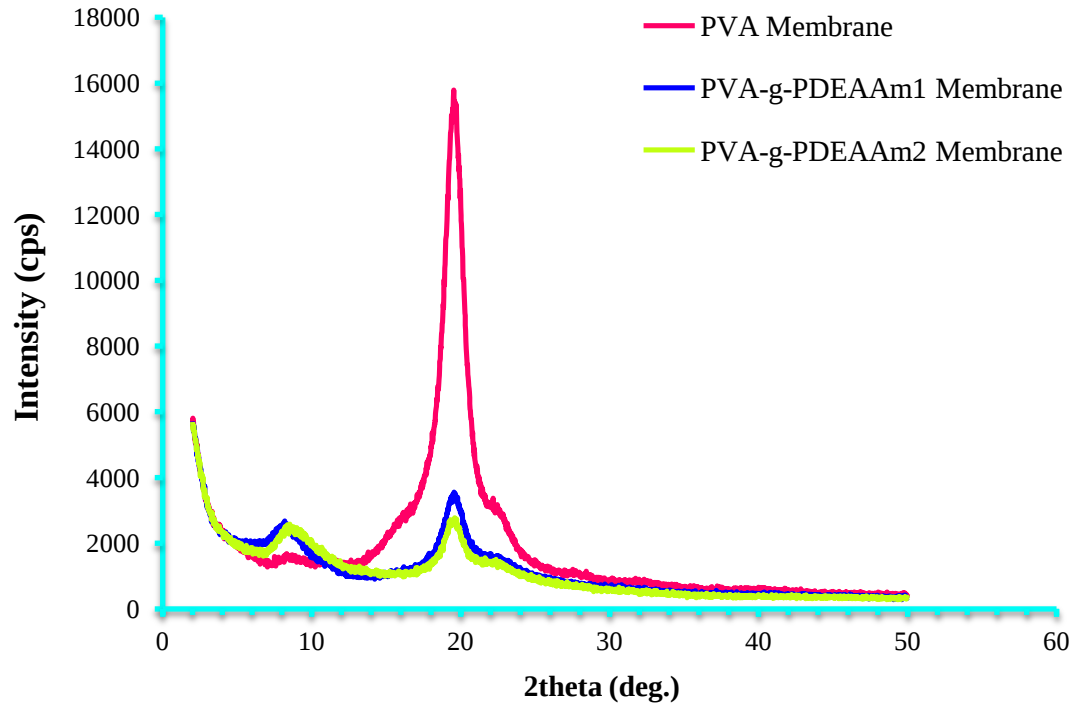
PVA ve aşı kopolimerlerden elde edilen membranların, kristal yapılarını ve uygulanan işlem sonrası bu yapılarda oluşan değişimleri incelemek amacıyla XRD (X-ışınları Difraksiyonu) analizi yapılmıştır. Film halindeki numunelerin X-ışını kırınım profilleri $2\theta=2-50^\circ$ aralığında izlenmiştir. Poli(vinil alkol) ve 2 farklı aşı yüzdesindeki (%28, %43) membranlara ait X-ışın difraktogramları Şekil 3.28’de sunulmuştur. PVA membranın yaklaşık $2\theta= 19,52^\circ$ de görülen şiddetli keskin piki, membran yapısının yüksek kristalliğe sahip olduğunu göstermektedir [132,133,134]. Aşı kopolimer membranlarında çapraz bağlanan birimlerin PVA’nın –OH gruplarından gelmesinden dolayı, bu pikin şiddetinin aşılama ile oldukça azaldığı; dolayısıyla membranların kristalliklerinin azaldığı görülmektedir. Ayrıca aşı membranların XRD profillerinde yaklaşık $2\theta= 8^\circ$ deki pikin PDEAAm gruplarının kristalliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. XRD diyagramları, aşı membranların yarı kristalin yapı sergilediğini göstermiştir.

XRD analizlerinde elde edilen X ışını kırınım desenleri sayesinde, yapıların kristallik derecesi hesaplanmaktadır. Çalışmamızda kopolimerlerin % kristallik dereceleri Nara-Komiya yöntemi ile hesaplanmıştır [135,136,137]. Bu yöntemle XRD piklerinin altında kalan kristalin ve amorf alanların oranı, kristallik değerlerini vermektedir. Aşağıdaki eşitlik yardımıyla kopolimerlerin % kristallik değerleri bulunmuştur.

$$\% X_c = \frac{A_c}{A_a + A_c} \times 100$$

Çizelge 3.3. Membranlara ait % kristallik değerleri

	(%) X_c
PVA Membran	74
PVA-g-PDEAAm₁₍₂₈₎	57
PVA-g-PDEAAm₂₍₄₃₎	50



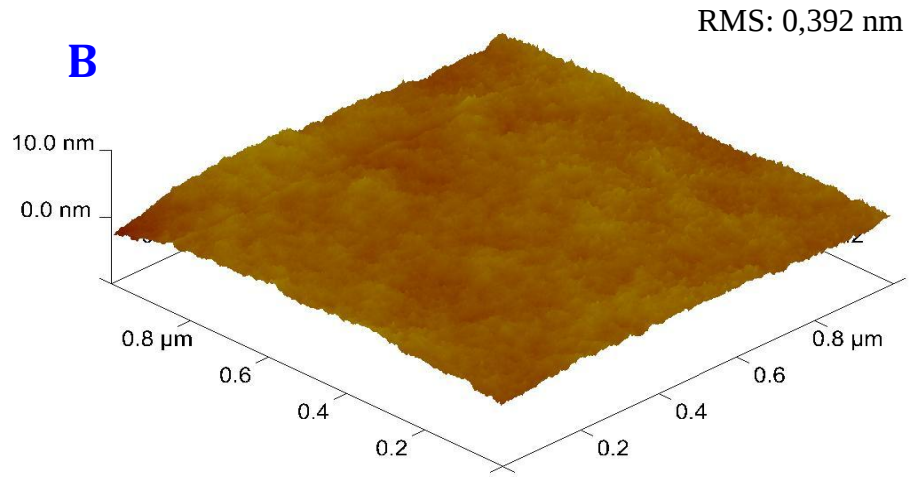
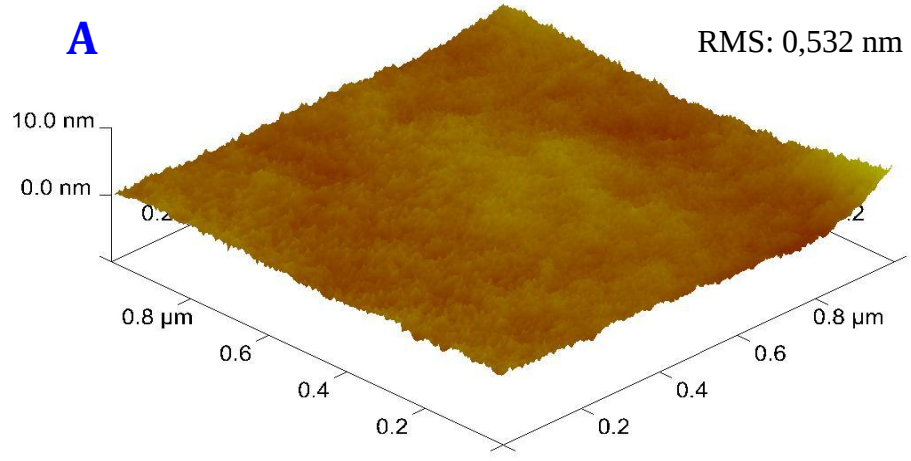
Şekil 3.28. PVA membran, PVA-aşı-PDEAAm₁₍₂₈₎ ve PVA-g-PDEAAm₂₍₄₃₎ membranların XRD diyagramları

3.4.4 AFM Analiz Sonuçları

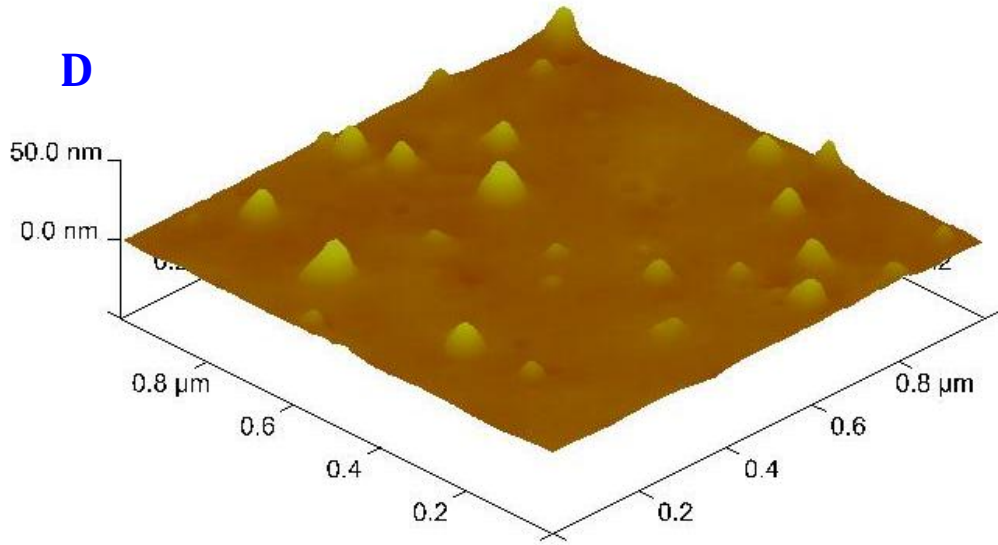
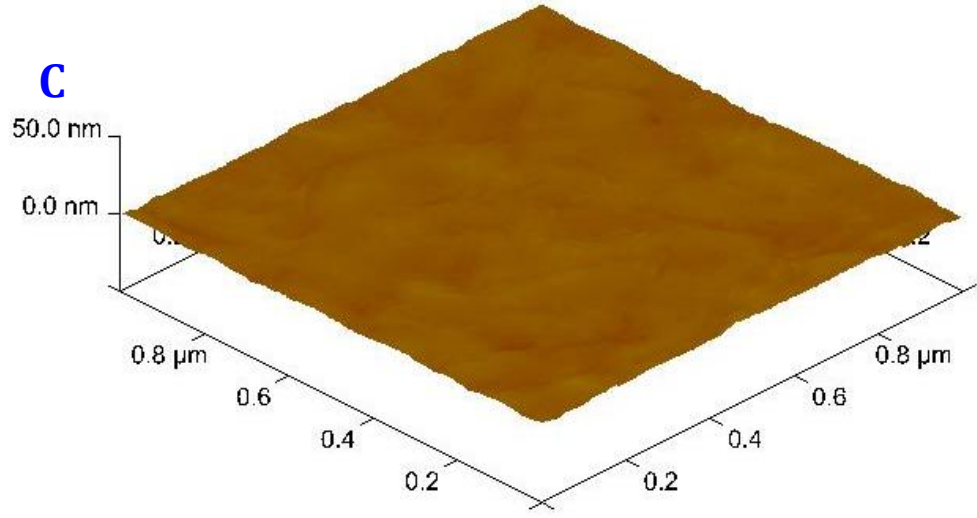
Atomik kuvvet mikroskobu yapıların yüzey morfolojilerini üç boyutlu karakterize eden bir metottur. Hazırlanan membranların AFM (Atomik Kuvvet Mikroskobu) teknikleri ile ölçümleri yapılmış görüntüleri alınmıştır.

Morfolojik analizleri gerçekleştirilen PVA, % 28 ve % 43 aşı yüzdeli PVA–aşı–PDEAAm membranlara ait görüntüler aşağıdaki şekillerde verilmiştir. % 28 aşı yüzdeli PVA–aşı–PDEAAm membranın analiz sonucu elde edilen görüntüleri Şekil 3.29 A ve B’de sunulmuştur. Farklı bölgelerden alınan yüzey görüntülerinden hemen hemen yüzeyinin her bölgesinin aynı morfolojik özellikte olduğu görülmektedir. Yüzey pürüzlülüğü ile ilgili RMS değeri Şekil 3.29’da A için 0,532, B için 0,392 olarak bulunmuştur. Değerlerin yakın olması membran yüzeyinin homojen olduğunu ve düşük olması da yüzeyinin pürüzsüz olduğunu göstermektedir.

PVA ve % 43 aşı yüzdeli PVA–aşı–PDEAAm membranlarına ait Şekil 3.30’daki görüntüler incelendiğinde; PVA membran yüzeyinin homojen bir yapıya, aşı kopolimer membranın ise gözenekli ve heterojen bir yüzeye sahip olduğu görülmektedir. Farklı yüzdelerdeki aşı kopolimer membran görüntüleri kıyaslandığında, % 43 aşı yüzdeli PVA–aşı–PDEAAm membran yüzeyinin; % 28 aşı yüzdeli PVA–aşı–PDEAAm membrandan daha pürüzlü olduğu gözlenmiştir. Farklı çalışmalarda benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır [138].



Şekil 3.29. A) ve B) PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranına ait farklı noktalardan alınan yüzey görüntüleri

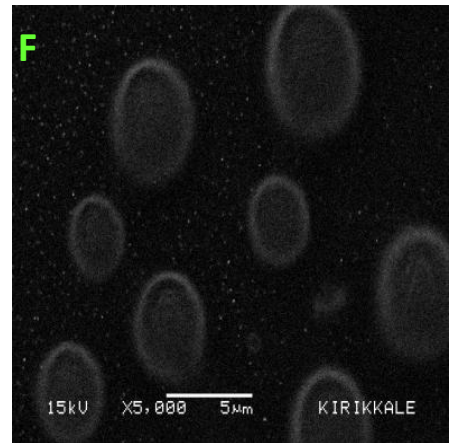
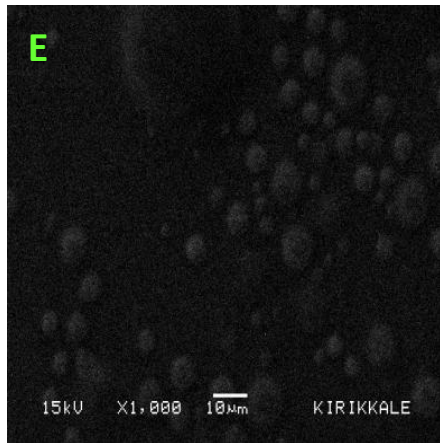
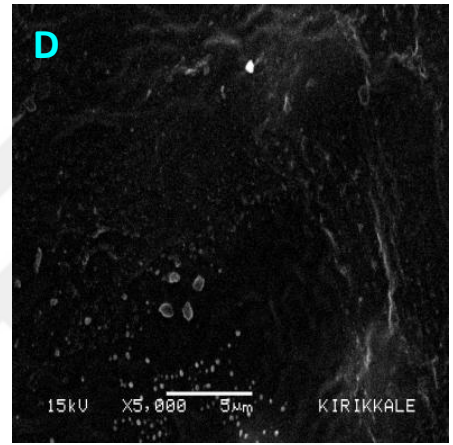
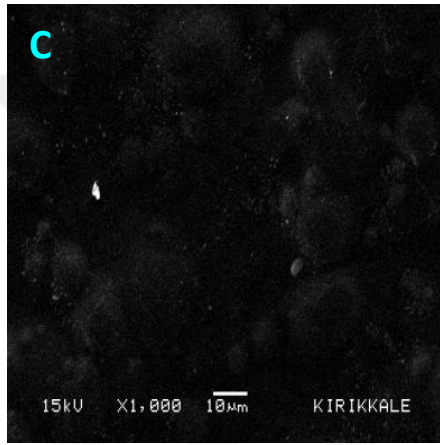
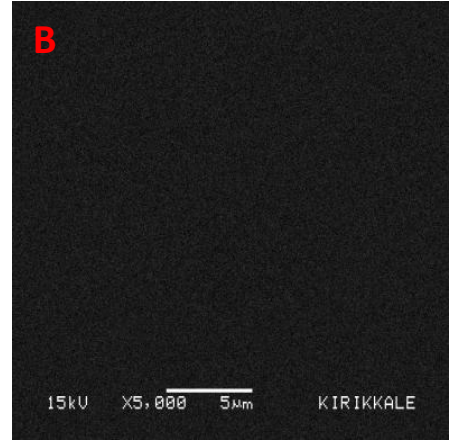
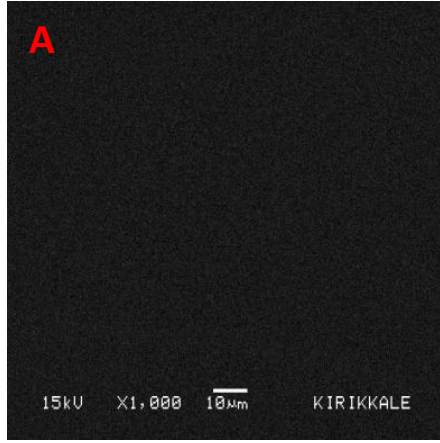


Şekil 3.30. C) PVA ve D) PVA-aşı-PDEAAm (% 43 aşı verimli) membranlarına ait AFM görüntüleri

3.4.5 PVA ve Aşı Kopolimer Membranların SEM Analizi Sonuçları

PVA ve aşı kopolimerlerden (% 28, % 43 yüzdeli) hazırlanan membranların yüzey morfolojileri SEM ile incelenmiş ve elde edilen görüntüleri Şekil 3.31’de verilmiştir. Şekilden PVA’nın yüzeyinin pürüzsüz ve homojen olduğu, aşı membran yapılarında ise küresel heterojen bölgelerin olduğu ve aşılama ile bu bölgelerin attığı gözlenmiştir. Benzer çalışmalar literatürde bulunmaktadır [139].





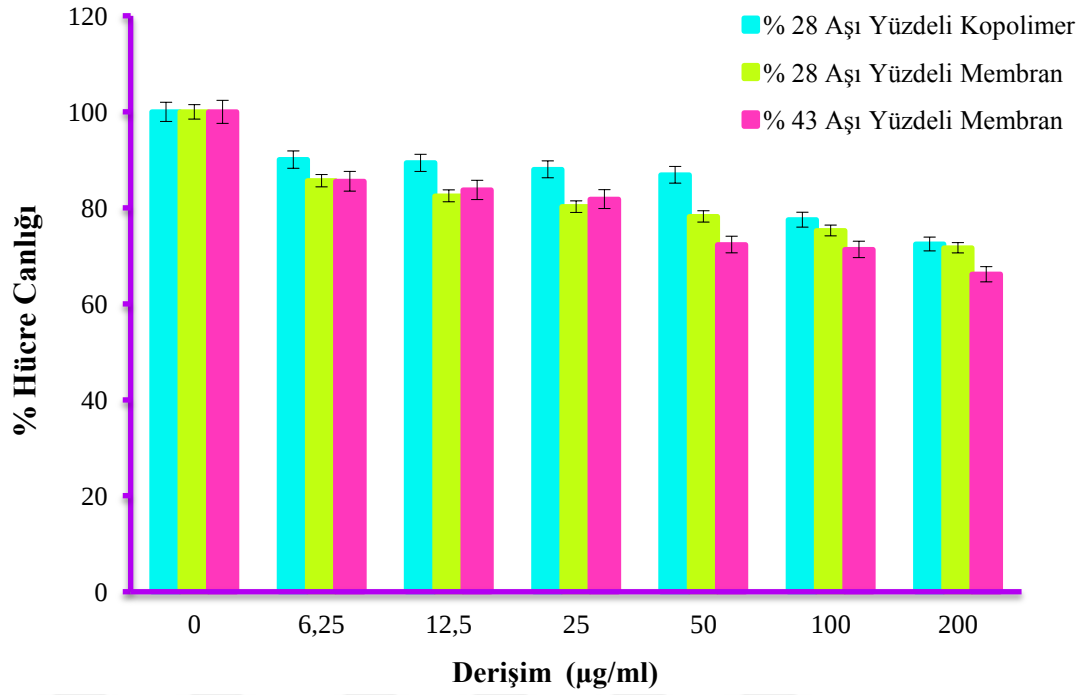
Şekil 3.31. PVA membranının (A)1000, (B) 5000 büyütmeli; PVA-aşı-PDEAAm (% 28) membranının (C)1000, (D)5000 büyütmeli ve PVA-aşı-PDEAAm (% 43) membranının (E)1000, (F)5000 büyütmeli SEM görüntüleri

3.4.6 Biyouyumluluk Test Sonuçları

Sentezlenen kopolimerin ve çapraz bağlı aşılı kopolimer membranların biyouyumluluk testleri, MTT yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Bu yöntem hücre proliferasyonunun ölçülmesi için 3,[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) tetrazolyum tuzu'nun kullanıldığı hassas bir metoddur.

Sitotoksikite Sonuçları

Şekil 3.32'de, % 28 aşılı yüzdeli kopolimer ve membran ile % 43 aşılı yüzdeli membrana ait hücre canlılığı (%) -derişim değişimleri görülmektedir. Genel olarak hücre canlılıklarının derişimle yavaşça azaldığı görülmektedir. Ayrıca düşük aşılı yüzdeli kopolimer ve membranının hücre canlılıklarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Örneklerin uygulandığı hücrelerde en yüksek derişimdeki (200 µg/mL) canlılık yaklaşık % 72 ile % 28 aşılı verimli kopolimere aittir. Düşük derişimde (6,25 µg/mL) en yüksek hücre canlılığı % 28 aşılı yüzdeli kopolimerin uygulandığı hücrelerde yaklaşık % 90 oranında görülmektedir. Yüksek derişimlerde (50, 100, 200 µg/mL) % canlılık oranlarının en düşük yaklaşık % 66 oranında % 43 aşılı yüzdeli membranın uygulandığı hücrelerde görüldüğü tespit edilmiştir. Sonuç olarak kopolimer ve iki kopolimer membranın toksik etkisinin olmadığı ve biyouyumlu oldukları tespit edilmiştir.



Şekil 3.32. Kopolimer ve kopolimer membranlara ait MTT test sonuçları

Apoptotik-nekrotik indeks Sonuçları

Apoptotik ve nekrotik indeksin belirlenmesi için ikili boyama yapılmıştır. Kontrol grubu olarak sadece medyum içeren hücreler kullanılmıştır. İkili boyama solüsyonunda bulunan hoechst 33342 apoptotik hücreleri boyayarak, DAPI filtresinde parlak mavi renkte göstermektedir. Nekrotik hücreler ise hücre membranı zarar gördüğü için propodium iodiedle boyanarak FITC filtresinde kırmızı renkte görülmektedir. Canlı hücreler DAPI filtresinde mavi renkte, FITC filtresinde yeşil renkte görülmektedir.

Kopolimer ve Kopolimer membranlara ait apoptotik nekrotik indeks sonuçları Çizelge 3.4’de gösterilmektedir. Düşük derişimde (6,25 µg/mL) % 43 aşı yüzdeli membranın uygulandığı L929 fibroblast hücrelerinde nekrotik indeks oranı yaklaşık % 14 olup diğer polimerlere göre daha toksiktir. Derişim arttıkça nekrotik indeks

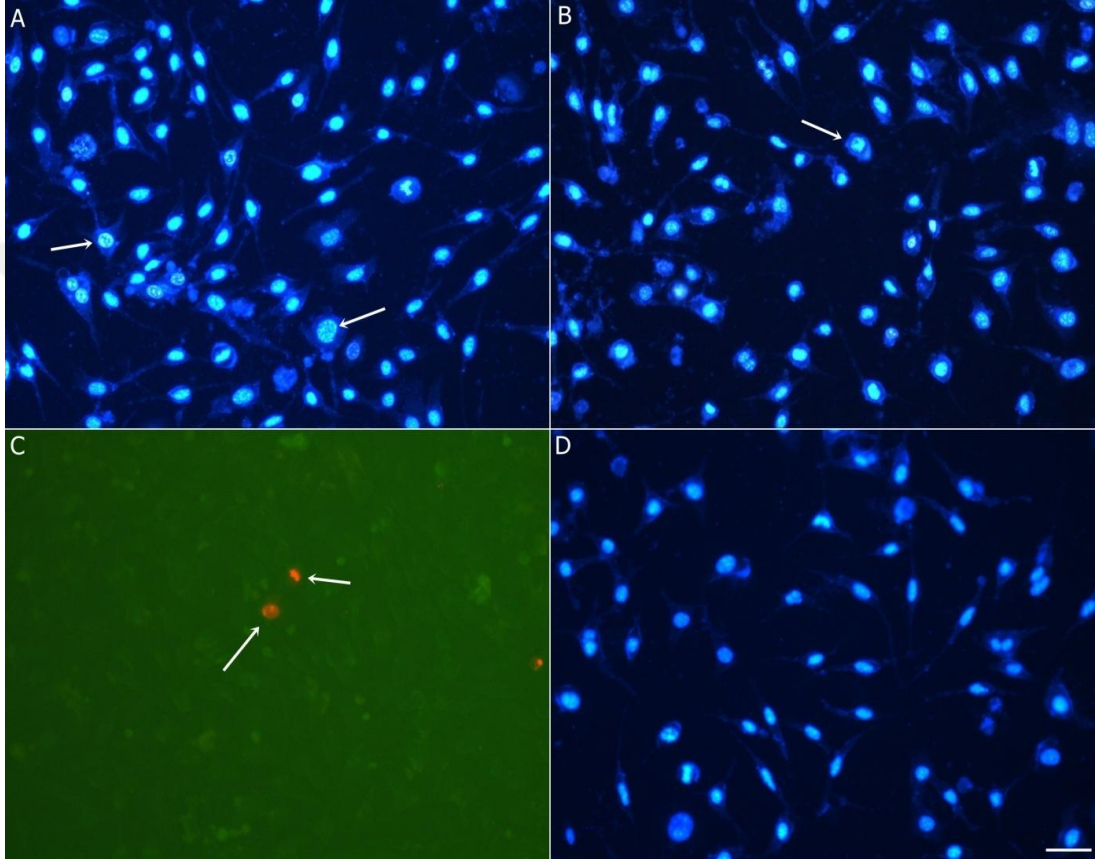
oranlarında artış görülmektedir. % 28 aşı yüzdeli kopolimer, % 28 ve % 43 aşı yüzdeli membranlarının uygulandığı L929 fibroblast hücrelerindeki apoptotik indeks oranları çok farklılık göstermemekle birlikte, yüksek derişimde (200 µg/mL) en yüksek apoptotik indeks yaklaşık %10 oranında % 28 aşı yüzdeli kopolimerin uygulandığı hücrelerde görülmektedir.

Çizelge 3.4. Polimerlerin uygulandığı L929 fibroblast hücrelerine ait apoptotik-nekrotik indeks sonuçları

Derişim (µg/mL)	% 28 Aşı Yüzdeli Kopolimer		% 28 Aşı Yüzdeli Membran		% 43 Aşı Yüzdeli Membran	
	%Apoptoz	%Nekroz	%Apoptoz	%Nekroz	%Apoptoz	%Nekroz
0	2±1	0	2±1	0	2±1	0
6,25	6±1	9±0,5	4±0,7	13±2	3±0,5	14±0,7
12,5	7±0,5	9±2	5±1	15±1	4±0,7	22,5±1
25	8,5±1	10±0,7	5,5±1	18±0,5	5±1	23±0,7
50	8±1	11±1	6±0,7	25±0,5	5±0,5	25±0,5
100	9±0,7	13±1,4	6,5±1	26±1	6±0,5	27±1,4
200	10,5±1	15,5±1	7±0,7	26,5±1	6,5±1	31,5±2

Polimerlerin uygulandığı hücrelere ait apoptotik ve nekrotik indeks görüntüleri Şekil 3.33'de gösterilmiştir. Apoptotik hücreler Hoechst 33342 ile parlak mavi renkte

görülmekte ve DAPI filtresinde incelenmektedir. Kırmızı görünen hücreler propodium iodide ile boyanmış, nekrotik hücrelerdir. Nekrotik hücreler FITC filtresinde görülmektedir. Apoptotik hücre sayılarının az olması MTT sonuçlarını desteklemiştir.



Şekil 3.33. Kopolimer ve membranların Floresans mikroskop görüntüleri A. 100 $\mu\text{g/mL}$ derişimde % 43 aşı yüzdeli membran uygulanmış L929 fibroblast hücreleri, B. 50 $\mu\text{g/mL}$ % 28 aşı yüzdeli membran uygulanmış L929 fibroblast hücreleri, C. 12,5 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda % 28 aşı yüzdeli kopolimer uygulanmış L929 fibroblast hücreleri, D. DAPI filtresinde sadece medyum uygulanmış kontrol grubu hücreleri. Bar 100 μm göstermektedir.

3.6 PVA Membran ve Farklı Aşı Verimlerindeki Membranlara Ait İlaç Geçiş

Çalışmaları

Yapıları karakterize edilen PVA ve PVA–aşı–PDEAAM kopolimer membranlarının geçiş çalışmaları 32 °C da Franz difüzyon hücrelerinde üç farklı pH’da (mide için pH=2,1 deri için pH=5,5 bağırsak için pH=7,4) ve üç farklı sıcaklıkta (25 °C; 32 °C; 37 °C) gerçekleştirilerek bu uyarılar ile ilaç geçiş özelliklerindeki değişimler incelenmiştir.

3.6.1 Membranlardan İlaç Geçişine Aşı Yüzdesinin Etkisi

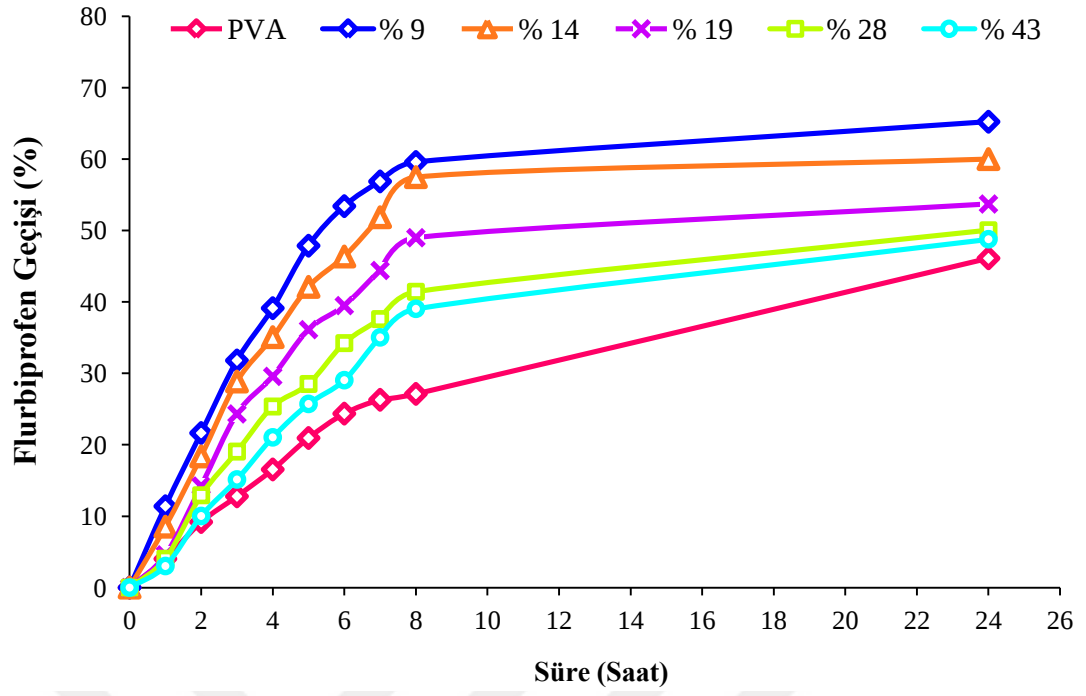
Membran kalınlığı PVA membran için 20 µm seçilerek flurbiprofen geçişine aşılamanın ve aşı yüzdesinin etkileri incelenmiştir. Franz difüzyon hücrelerinde gerçekleştirilen ilaç geçiş çalışmalarında üst ve alt bölümün pH değeri 7,4’de sabit tutularak 32 °C’da 24 saat sürede çalışılmıştır. Flurbiprofen derişimi 2 mg/mL olarak alınmıştır. PVA’ya PDEAAM gruplarının aşılmasının ve aşı yüzdesinin artışının flurbiprofen geçişine etkileri Şekil 3.34’de sunulmuştur. Geçiş çalışmaları üç kez tekrarlanmış ortalamaları alınarak verilmiştir. Standart sapmaları oldukça küçük olduğu için şekillerde görünmemektedir.

Şekil 3.34 incelendiğinde 24 saat sonunda PVA membrandan flurbiprofen geçişi % 46 olarak elde edilmiştir. Aşı kopolimer membranlardan (20 µm kalınlık) flurbiprofen geçişi daha yüksek gözlenmiş ve aşı yüzdesi arttıkça ilaç geçişi azalmıştır. % 9 aşı yüzdeli membranda 24 saat sonunda % 66 flurbiprofen geçerken, % 43 aşı yüzdeli membranda % 48 bulunmuştur. Elde edilen sonuçların, PVA–aşı–PDEAAM membranlarının PVA membranlarına göre daha heterojen yapıda

olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. XRD kristallik sonuçlarından da görüldüğü gibi PVA membranın kristallliği aşı membranlara göre yüksektir. Dolayısı ile amorf yüzdesi yüksek oranda olan aşı kopolimer membranların şişmesi daha yüksek olacağı için flurbiprofen difüzyonunun yüksek olduğu düşünülmüştür. PVA membranlardan geçişin aşı kopolimer membranlara göre düşük olması, membranların şişme yüzdeleri ile desteklenmiştir.

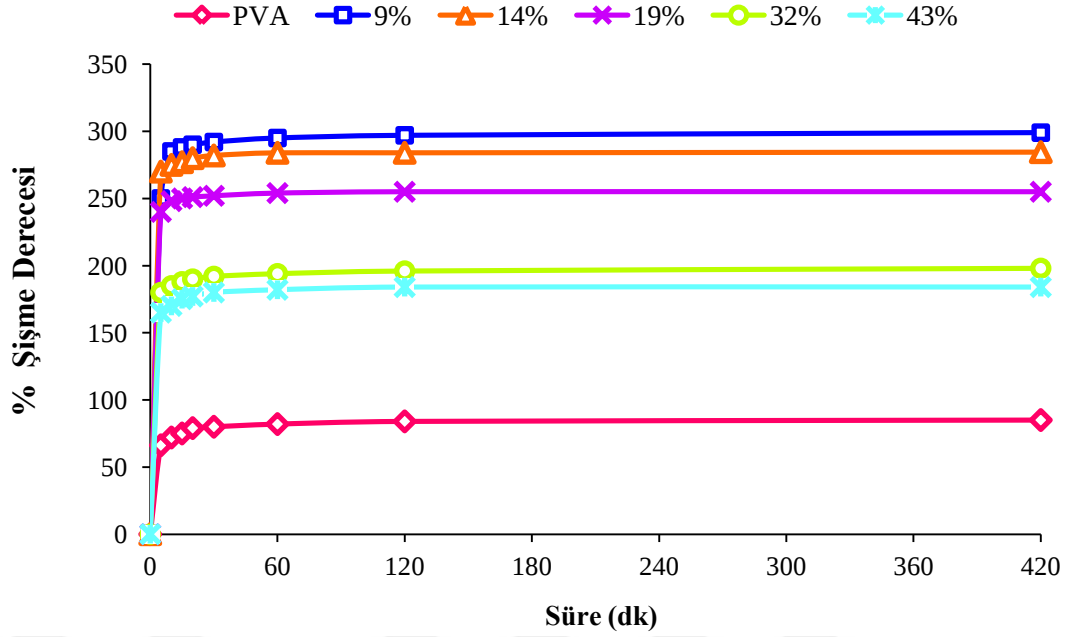
Kopolimer membranlarda artan aşı yüzdesi ile birlikte azalan flurbiprofen geçişi membranların şişme yüzdeleri ile açıklanabilir. Aşı yüzdesinin artması, membran yapısındaki hidrofobik etkileşimlerin artmasına dolayısıyla da membranların sulu ortamdaki şişme yüzdelerinin azalmasına ve flurbiprofen geçişinin daha düşük olmasına yol açmaktadır. PVA'dan gelen hidrofilik fonksiyonel grupların varlığı nedeniyle, aşı yüzdesi düşük membranların şişme oranları daha yüksek olmuştur. Kopolimerlerin şişme kapasitesinde gözlemlenen düşüş, artan aşı yüzdesinin ağ yapısında daha büyük bir yoğunluğuna neden olduğu dolayısıyla şişme oranında düşüş ile sonuçlandığından kaynaklanabilir [140,141,142,143].

Kopolimerlerin aşılama yüzdelerinin % şişmeye etkisi incelenmiş sonuçlar Şekil 3.35'de verilmiştir. Şekil incelendiğinde aşılana PDEAAm'nin yüzdesi arttıkça şişme yavaşlamıştır. Aşı veriminin artması ile ilaç geçişinin azalması ise yapıya katılan daha hidrofobik grupların sayısının artmasına atfedilebilir. PVA-aşı-PDEAAm membranların, PVA membrana göre yüksek derecede şişme yüzdesine sahip olduğu görülmektedir. Membranlarda şişmenin artması madde geçişi için elverişli hacim oluşumuna yol açar. Grafiklerde görüldüğü üzere flurbiprofen geçişinin % 66 olduğu, % 9 aşı yüzdeli kopolimer membranda şişme derecesi en yüksektir.



Şekil 3.34. PVA ve farklı aşı yüzdelerindeki aşı kopolimer membranlarda flurbiprofen geçişi

Çalışma koşulları; alt ve üst hücre pH: 7,4 sıcaklık: 32 °C membran kalınlığı: 20µm



Şekil 3.35. PVA ve farklı yüzdelerdeki PVA-aşı-PDEAAm membranların pH:7,4’de, 32 °C’deki şişme derecesi

3.6.2 Membranlardan İlaç Geçişine pH ve Sıcaklığın Etkisi

pH ve sıcaklığın etkisi parametresinde, üç farklı aşı membran ile farklı sıcaklık ve pH’da flurbiprofen geçiş çalışmaları gerçekleştirilmiştir. İlk olarak pH=7,4’de, 25 °C; 32 °C; 37 °C olmak üzere üç farklı sıcaklık için PVA, PVA-aşı-PDEAAm (% 14- % 28- % 43 aşı verimli) membranlardan geçiş çalışmaları yapılmıştır. Bir önceki parametrede olduğu gibi kalınlıklar her bir membranda 20 µm olarak sabit alınmıştır.

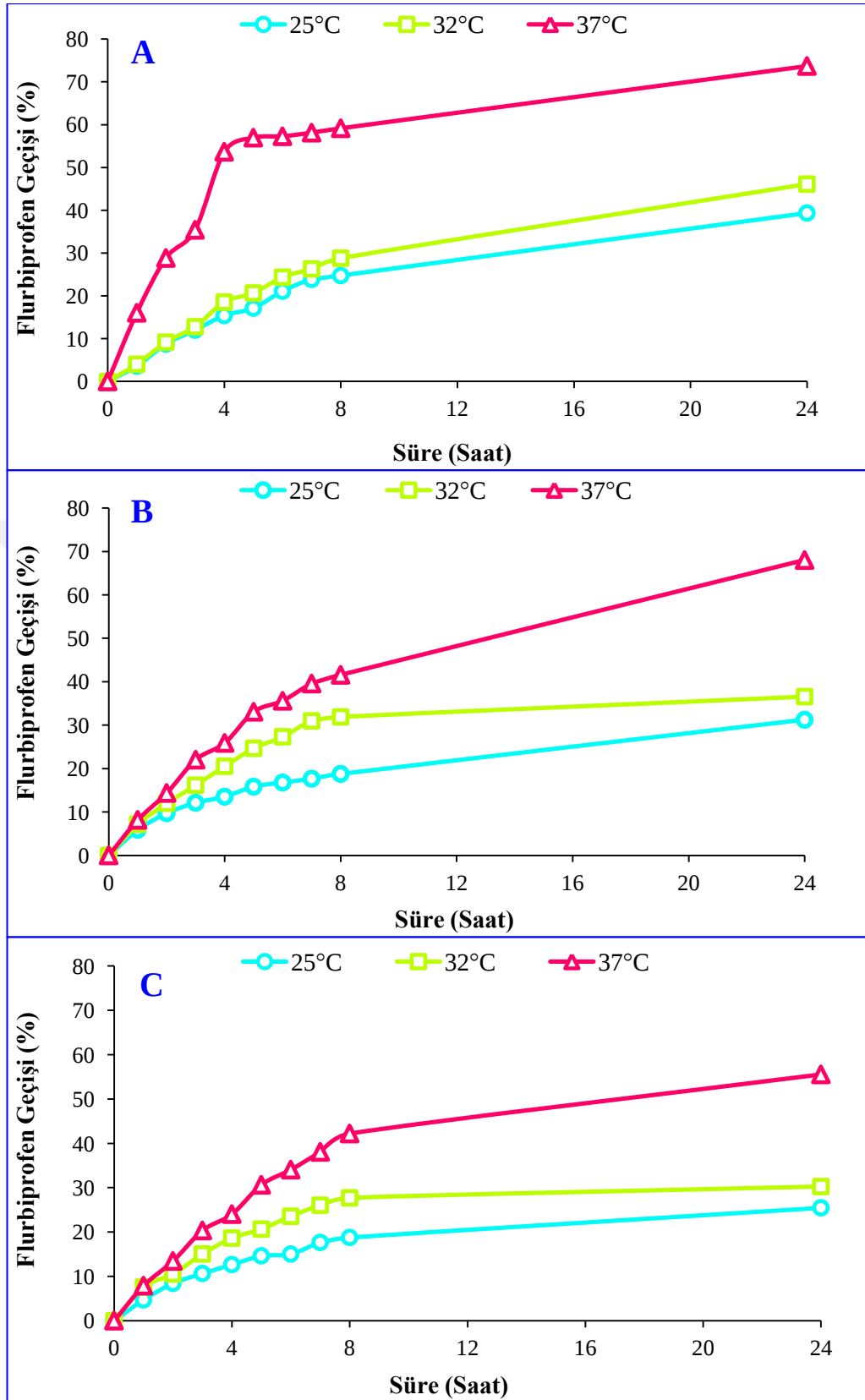
3.6.2.1 PVA Membranda Sıcaklığın Flurbiprofen Geçişine Etkisi

PVA membranda üst ve alt bölme pH değerleri 7,4; 5,5; 2,1’de sabit tutularak 25 °C; 32 °C; 37 °C sıcaklıklarında geçiş deneyleri gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlar

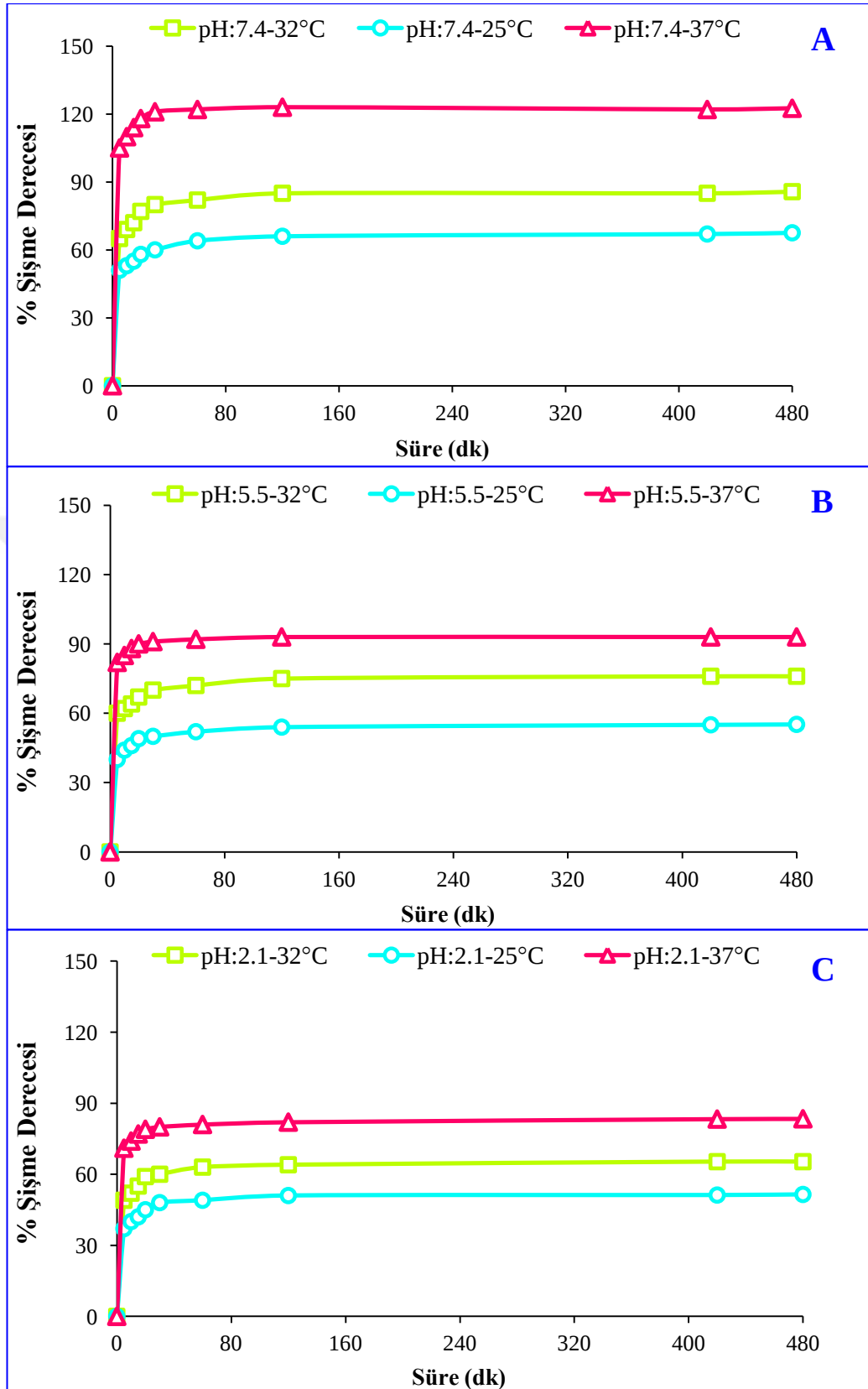
Şekil 3.36'da sunulmuştur. Genel olarak tüm grafiklerde sıcaklık ile flurbiprofen geçişi artmıştır. 24 saat sonunda flurbiprofen geçişi pH:7,4'de 25 °C % 39 olarak elde edilirken, 37 °C'de % 74 olarak bulunmuştur. Flurbiprofen geçişi pH:2,1'de ise 25 °C'de % 25 olarak elde edilirken, 37 °C % 55 olarak bulunmuştur.

PVA membranlardan flurbiprofen geçişinin sıcaklıkla artış göstermesi polimerik membranlar için tanımlanan serbest hacim teorisi ile açıklanabilir. Teoriye göre sıcaklığın artması ile amorf bölgelerdeki polimer zincirlerinin termal hareketleri serbest hacmi artırmaktadır [144,145]. Sıcaklığın etkisi ile rastgele hareketliliğin frekansı ve zincir atlamalarının yüksekliği oluşan serbest hacimleri daha da artırır [146]. Serbest hacimdeki artış çözücü moleküllerinin polimer zincirleri arasına nüfuzunu kolaylaştırır ve şişme yükselen sıcaklık ile artar. Bunun sonucunda da polimerik membrandan etken madde geçiş hızı artar [147]. Ayrıca sıcaklığın artması, taneciklerin hareketliliğini arttırır. Dolayısıyla, tanecikler ile membran arasındaki etkileşim azalması nedeniyle geçiş yüksek sıcaklıkta daha fazla olur [144,148]. Bu, aynı zamanda geçirgenliği olumlu bir şekilde hızlandırmakta flurbiprofen geçişinde bir artışa neden olmaktadır. Buna ek olarak, bir maddenin farklı sıcaklıklarda farklı su çözünürlüğü olabilir [149].

PVA membranların şişme değerlerinin zamanla değişimi pH:2,1; 5,5; 7,4 ve 25 °C; 32 °C; 37 °C'da incelenmiştir. Şekil 3.37'deki değişimler incelendiğinde, sıcaklıkla birlikte şişme derecesinin arttığı görülmektedir. Elde edilen benzer sonuç, sıcaklıkla birlikte amorf bölgelerdeki serbest hacmin artmasına bağlanabilir [150].



Şekil 3.36. PVA membranlarda pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1’de (C) flurbiprofen geçişine sıcaklığın etkisi

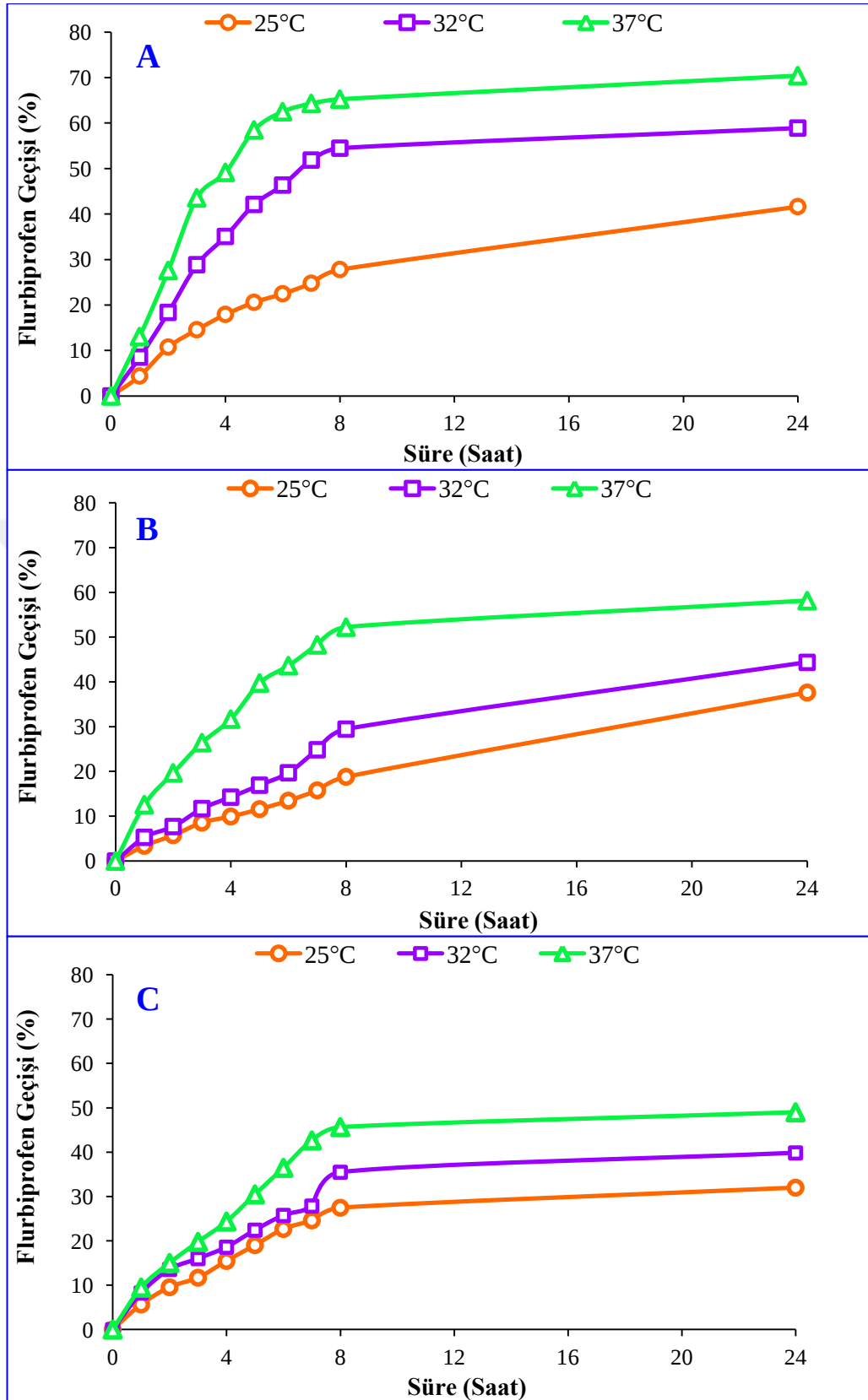


Şekil 3.37. PVA membranın pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C) farklı sıcaklıklardaki şişme derecesi

3.6.2.2 PVA–aşı–PDEAAm₁₄ Membranda Sıcaklığın Flurbiprofen Geçişine Etkisi

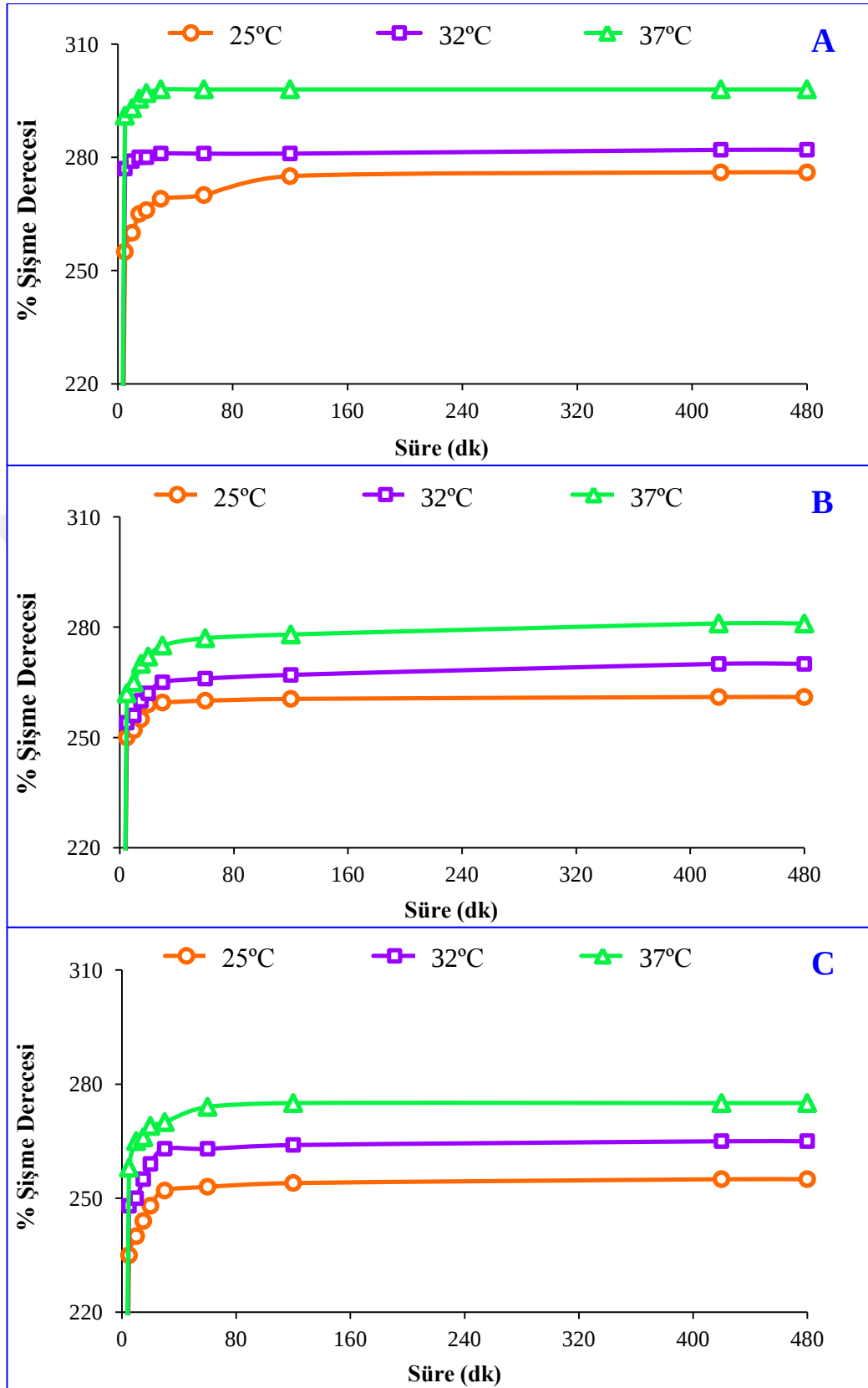
Aşı yüzdesi düşük membran olarak % 14 aşı yüzdeli membran seçilmiş ve sıcaklığın etkisi pH= 7,4; 5,5 ve 2,1’de ve 25 °C; 32 °C; 37 °C sıcaklıklarında incelenmiştir. Sıcaklığın etkisi farklı pH değerlerinde Şekil 3.38’de verilmiştir. Düşük aşı yüzdeli membranda da sıcaklığın etkisi PVA membrandakine benzer şekilde sıcaklığın artması ile artmıştır. Bu sonuç da serbest hacim teorisi ile açıklanabilir [151]. Membranın aşı yüzdesi düşük olduğu için sıcaklık etkisinde değişim gözlenmemiştir.

PVA–aşı–PDEAAm₁₄ membranların 25 °C; 32 °C; 37 °C’lerde ve pH: 2,1; 5,5; 7,4 tampon çözeltilerinde şişme davranışları incelenmiştir. Şekil 3.39’da görüldüğü üzere membranların şişme dereceleri sıcaklıkla birlikte artış göstermiştir. Membranlarda şişmenin artması, madde aktarımı için elverişli serbest hacmin artmasına yol açmaktadır [152]. Dolayısıyla membranın şişme değeri arttıkça, flurbiprofen salımında sıcaklıkla birlikte artış gözlenmesi beklenen bir sonuçtur.



Şekil 3.38. PVA-aşı-PDEAAm₁₄ membranda pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1’de (C)

flurbiprofen geçişine sıcaklığın etkisi



Şekil 3.39. PVA-aşı-PDEAAm₁₄ membranda pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C) farklı sıcaklıklardaki şişme değişimi

3.6.2.3 PVA-aşı-PDEAAm₂₈ Membranda Sıcaklığın Flurbiprofen Geçişine Etkisi

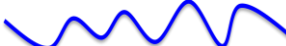
Orta aşı yüzdeli membran olarak % 28 aşı yüzdeli membran seçilmiş ve sıcaklığın etkisi pH=7,4; 5,5 ve 2,1’de ve 25 °C; 32 °C; 37 °C sıcaklıklarında incelenmiştir. Sıcaklığın etkisi farklı pH değerlerinde Şekil 3.41’de verilmiştir. Orta aşı yüzdeli membranda sıcaklığın etkisi PVA ve düşük membrandakinin tersine flurbiprofen geçişi sıcaklığın artması ile azalmaktadır. pH 7,4’de 24 saat sonunda 25 °C’da flurbiprofen geçişi % 60 bulunurken, 37 °C’da % 44 olarak tespit edilmiştir. Elde edilen sonuç aşılama PDEAAm gruplarına atfedilebilir. PDEAAm polimeri LCST değerine sahip bir polimerdir. PVA-aşı-PDEAAm membranında 37 °C’da PDEAAm grupları arasında hidrofobik etkileşimler baskın olduğu için büzülürler ve membran daha az şişer. Bundan dolayı da flurbiprofen geçişi bu sıcaklıkta daha az olmaktadır. 25 °C ise çözücü polimer etkileşimi daha baskındır ve polimerik membran daha fazla şişerek ilaç geçişi için daha fazla serbest hacim oluşturmaktadır [153].

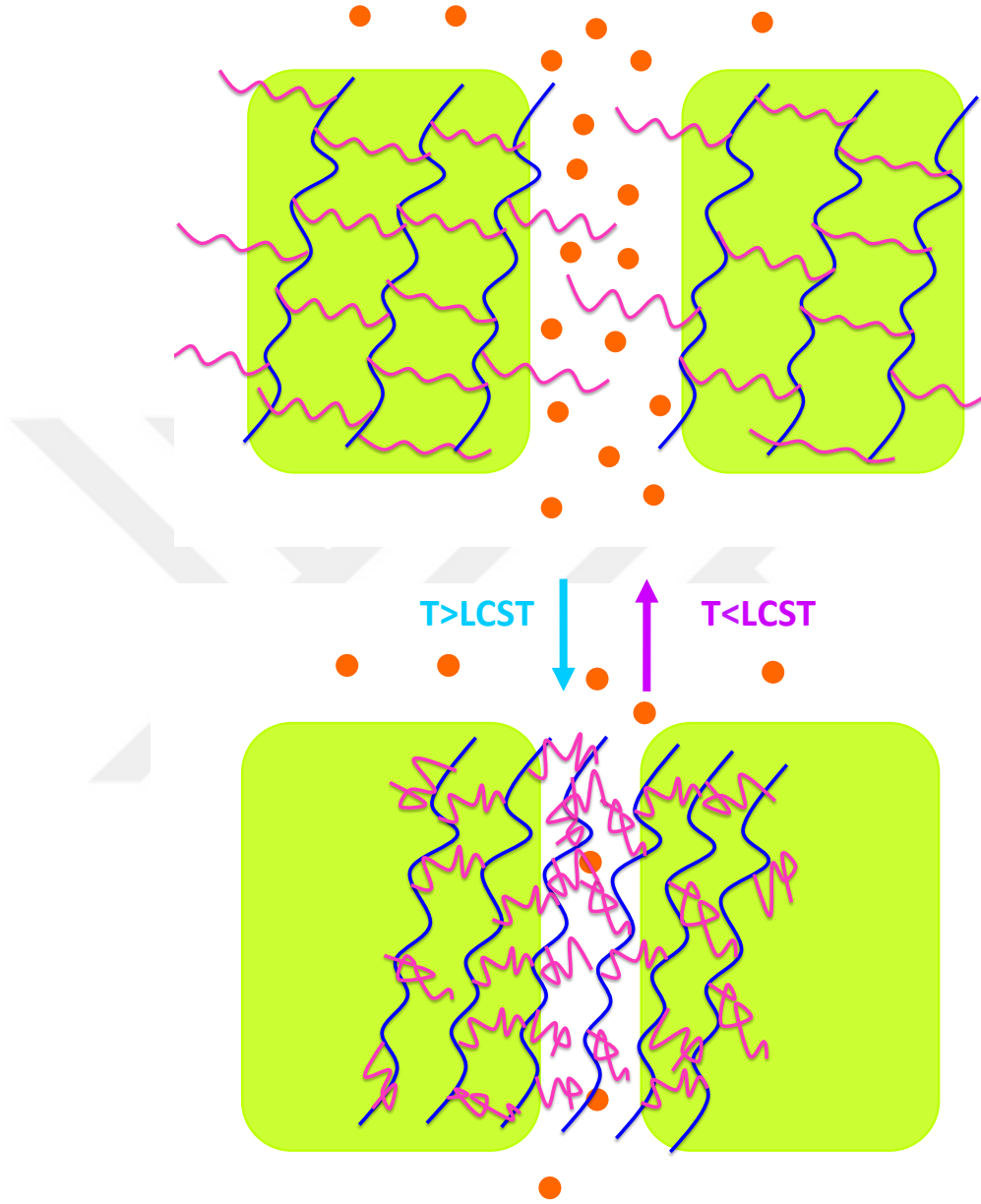
PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranın, şişme davranışlarının incelenmesi amacıyla farklı pH’lardaki çözeltilerinde bekletilerek ıslak tartımları alınmıştır. Membranların şişme dereceleri Şekil 3.42’de verilmiştir. Çalışılan sıcaklıklarda en yüksek şişme değerlerine 25 °C ulaşılmış ve sıcaklığın artmasıyla şişme değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. % 28 verimli membran, PVA-aşı-PDEAAm₁₄ verimli membrana kıyasla düşük sıcaklıkta ve pH:7,4’de en fazla oranda şişme davranışı sergilemiştir. Sıcaklığa duyarlı yapıda olan membranın, LCST değeri altındaki sıcaklıklarda daha fazla oranda şişmesi beklenen bir durumdur. Aşılama ile yapıya katılan hidrofob gruplardan dolayı yüksek sıcaklıklarda düşük derecede şişme gerçekleşmiştir. Bununla birlikte, hidrofobik gruplar arasındaki hidrofobik etkileşim, sıcaklık arttıkça

güçlenir; çünkü bir su molekülünün sıcaklık artışı esnasında negatif entropide artış gösterir. LCST değeri üzerindeki sıcaklıklarda Gibbs serbest enerjisindeki ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) (ΔG) pozitif (1) olur ve bu da faz ayrımına yol açar [35,154].

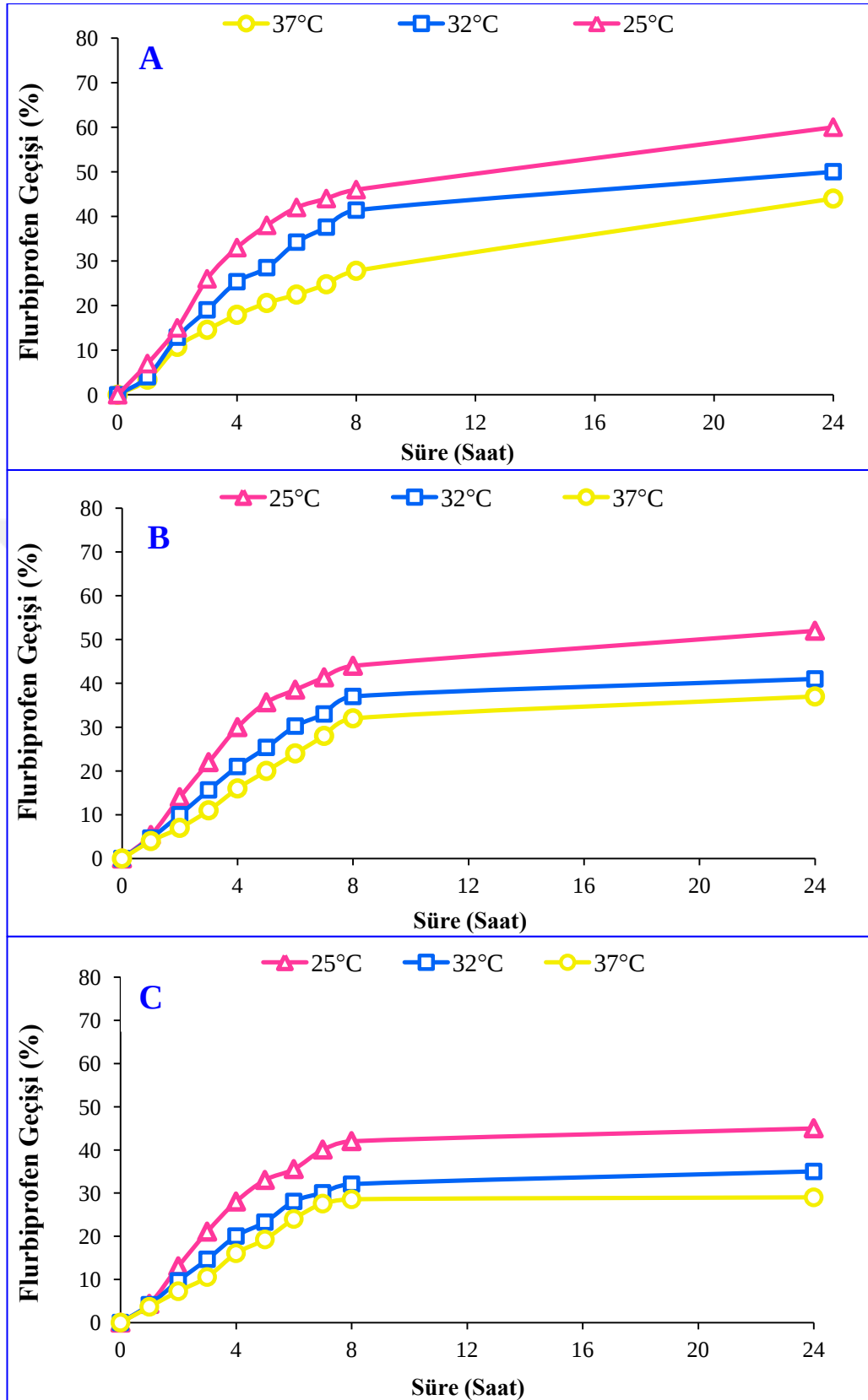
Sonuç olarak sıcaklık arttıkça, polimer zincirleri hidrofobik olarak çöker, küresel bir yapıda toplanır ve ilaç geçişi azalır [35,154]. Şekil 3.40'da kopolimer membranların sıcaklıkla birlikte yapısal değişiklikleri gösterilmiştir. LCST değeri altındaki sıcaklıkta ilaç geçişi artış göstermektedir.



●: Flurbiprofen  : PVA  :PDEAAm

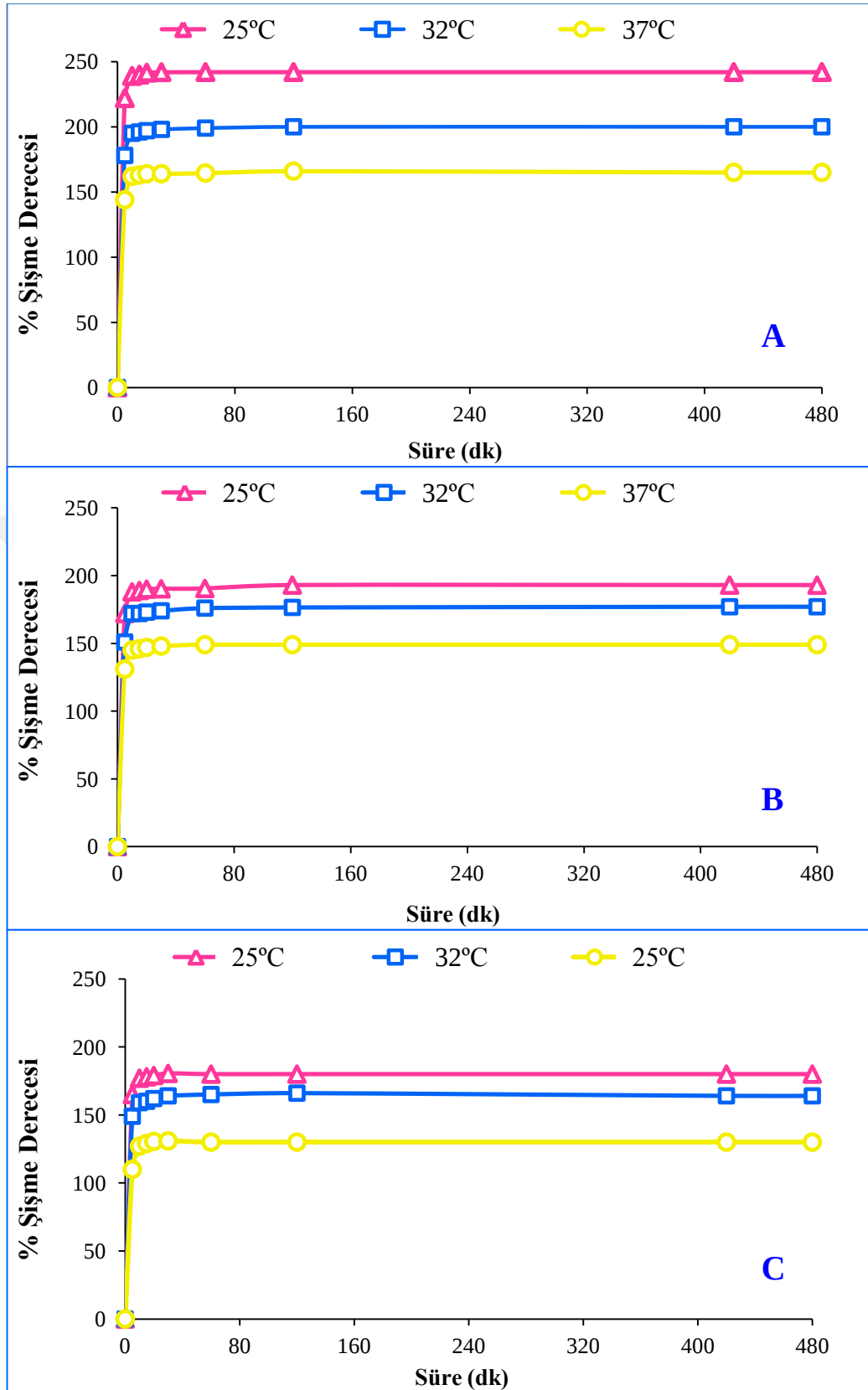


Şekil 3.40. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ Membranın sıcaklıkla birlikte davranışı



Şekil 3.41. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranda pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C)

Flurbiprofen geçişine sıcaklığın etkisi

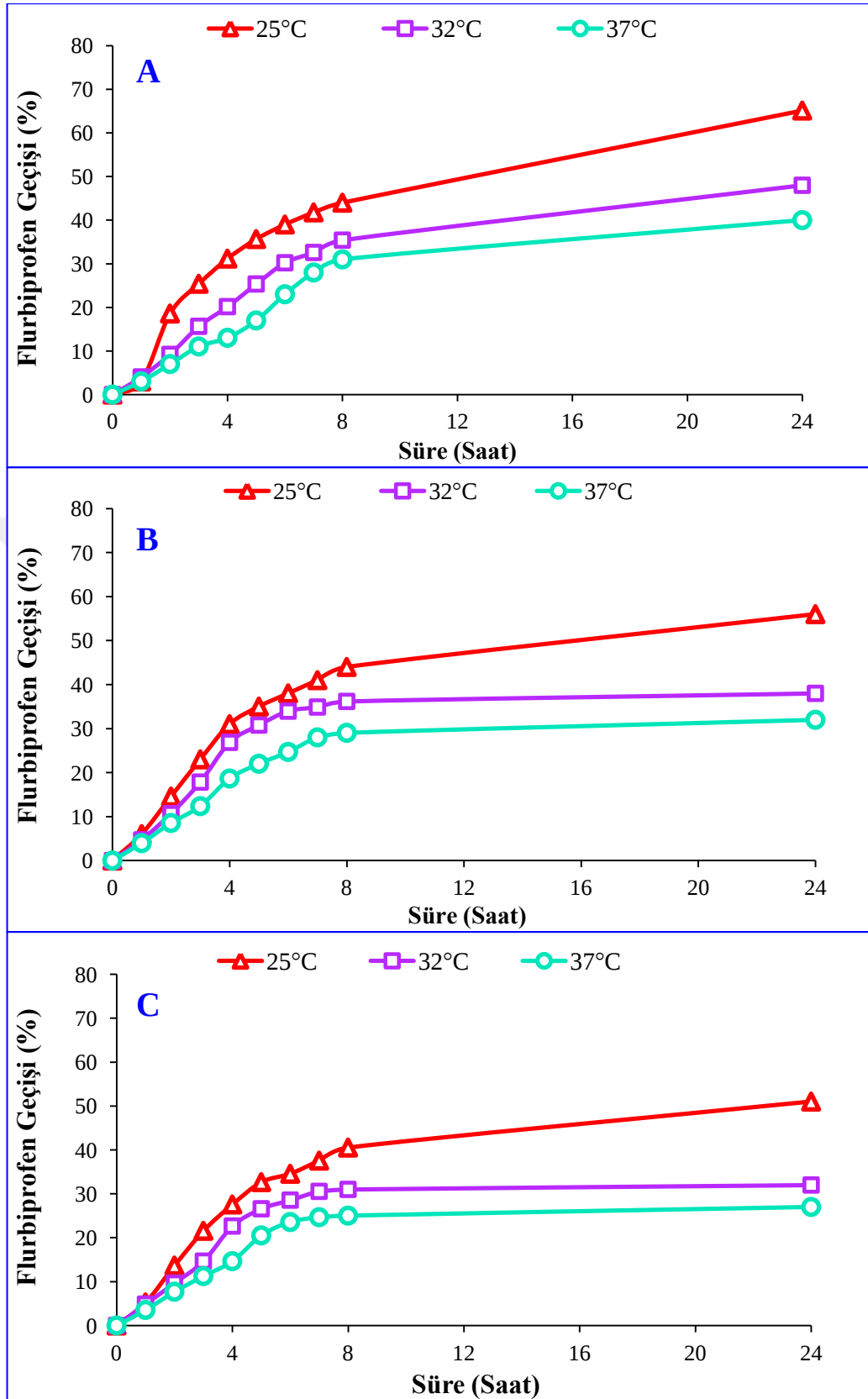


Şekil 3.42. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranda pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1’de (C) farklı sıcaklıklardaki şişme değişimi

3.6.2.4 PVA–aşı–PDEAAm₄₃ Membranda Sıcaklığın Flurbiprofen Geçişine Etkisi

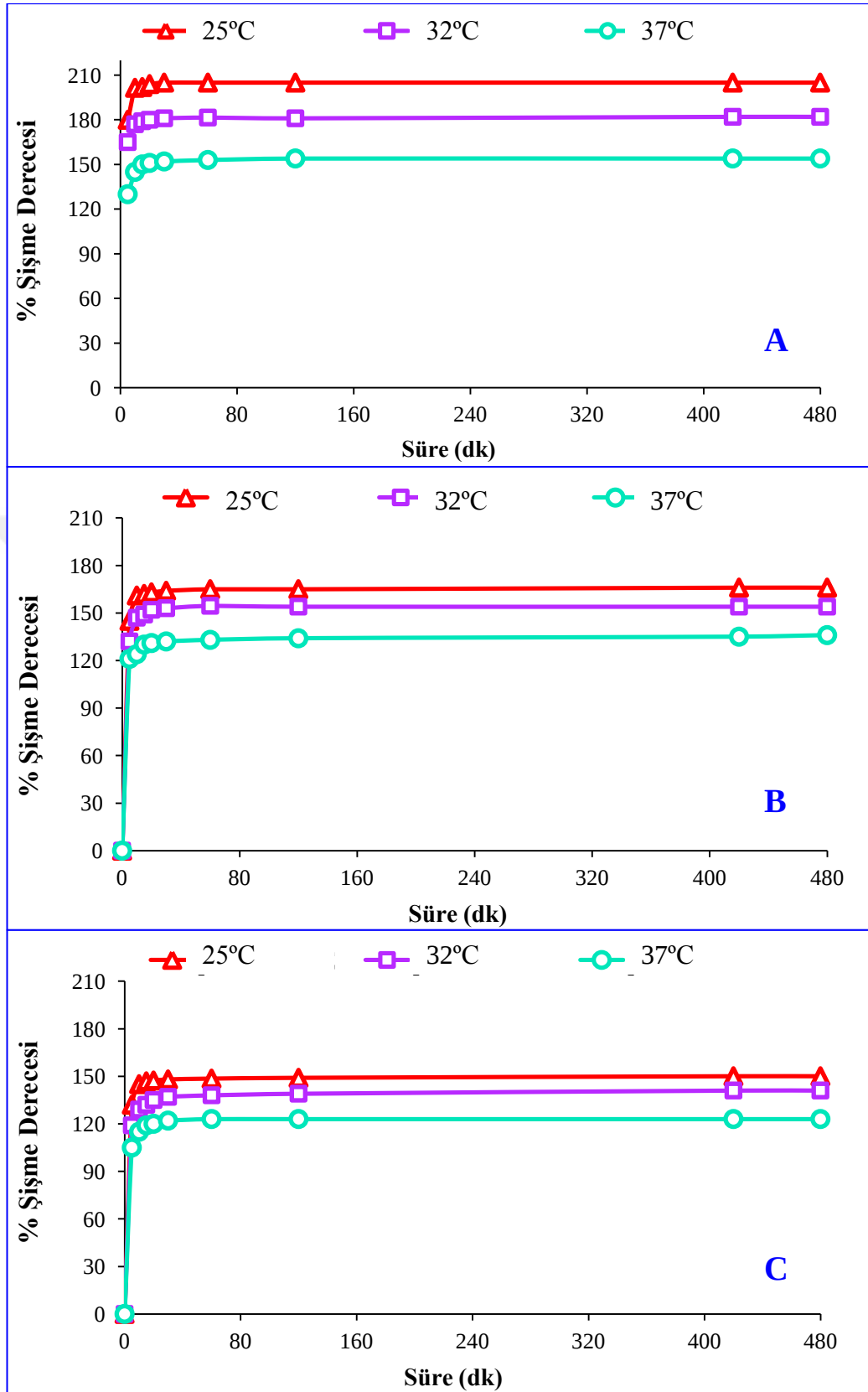
Yüksek aşı verimi olarak % 43 verimli aşı kopolimer seçilmiş ve sıcaklığın etkisi üç pH ve sıcaklıkta çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 3.43’de sunulmuştur. Orta verimli membranda elde edilenlere benzer şekilde sıcaklık artışı ile üç farklı pH’da da flurbiprofen geçişi azalmıştır. pH:7,4’de 25 °C’da flurbiprofen geçişi % 65 elde edilirken, 37 °C’da % 40 olarak bulunmuştur. pH:2,1’de ise 24 saat sonunda 25 °C’da flurbiprofen geçişi % 51 bulunurken, 37 °C’da % 27 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçların bir önceki bölümde açıklanan aşılansız PDEAAm gruplarının karakteristik özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Elde edilen sonuçlardan % 28 ve % 43 aşı membranlarında flurbiprofen geçişinin sıcaklıkla değişiminin aşılama ile PVA membranın tersine döndüğü görülmektedir. Bu hedeflenen bir sonuçtur ve aşılama ile PVA membrana sıcaklığa duyarlılık kazandırıldığını göstermektedir.

PVA–aşı–PDEAAm₄₃ verimli membranın zamana karşı % şişme derecesi grafikleri Şekil 3.44’de verilmiştir. Şekiller incelendiğinde, % 43 verimli membrana ait şişme yüzdeleri 25 °C ve pH:7,4’de maksimum değere ulaşmıştır. PVA–aşı–PDEAAm₄₃ membranında –OH gruplarının, PVA–aşı–PDEAAm₂₈ membrana göre daha az bulunması düşük derecede şişme davranışının gözlenmesine neden olmuştur. [155,156]. Bu durum membranların yapılarındaki şişmelerinin yüksek olmasına, dolayısı ile de transfer için elverişli serbest hacimlerinin daha fazla olmasına atfedilebilir.



Şekil 3.43. PVA-aşı-PDEAAm₄₃ membranda pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C)

Flurbiprofen geçişine sıcaklığın etkisi



Şekil 3.44. PVA-aşı-PDEAAm₄₃ membranının pH:7,4 (A) pH:5,5 (B) pH:2,1'de (C)

farklı sıcaklıklardaki şişme değişimi

3.6.2.5 PVA–aşı–PDEAAm Membranlarda pH’nın Flurbiprofen Geçişine Etkisi

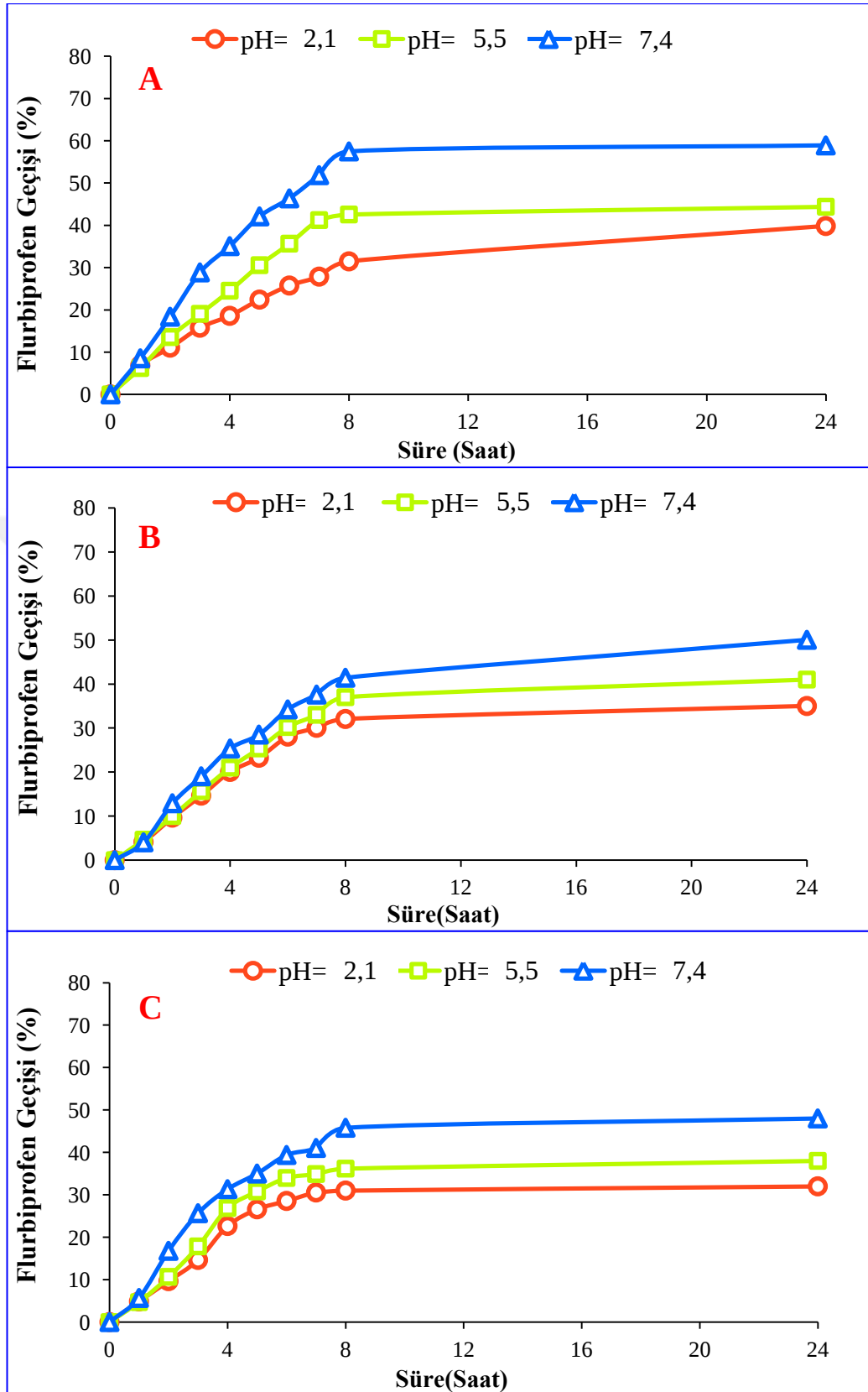
Flurbiprofen geçişine pH’nın etkisini incelemek üzere 32 °C’da üç pH’da deneyler gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlar Şekil 3.45’de verilmiştir. pH 2,1’de flurbiprofen geçişi PVA–aşı–PDEAAm₁₄, PVA–aşı–PDEAAm₂₈ ve PVA–aşı–PDEAAm₄₃ membranlarda 24 saat sürenin sonunda sırasıyla % 40, % 35 ve % 32 elde edilirken, pH:7,4’de % 59, % 50 ve % 48 elde edilmiştir.

Flurbiprofen yaklaşık 4,2-4,5 pKa değerine sahip anyonik bir zayıf asittir [157]. pH ile birlikte artan iyonlaşma derecesi, ilacın 4.27’nin üstündeki pH’larda daha büyük oranda iyonize olmasını sağlar böylece yüksek oranda geçiş söz konusu olur [158]. Flurbiprofen’in farklı pH koşullarındaki çözünürlüğü aşağıdaki Çizelgede verilmiştir. Bununla birlikte pH: 7,4’deki daha yüksek geçiş oranı, flurbiprofenin karboksil grupları ile PDEAAm’nin etil grupları arasındaki hidrofobik ve elektrostatik itme kaynaklı olabilir [159]. Ortam pH’sının azalması ile PVA ve PDEAAm grupları arasında hidrojen bağlı geçici kompleks yapı oluşur. Bu hidrojen bağlı kompleks, polimer ağının daha az hidrofilik olmasına neden olmuştur. pH arttıkça kompleks yapı oluşmadığı için şişme hızı ve derecesi artmıştır [160].

Şişme, polimerik materyallerin ilaç salınım davranışını belirleyen önemli bir niteliktir. Bu çalışmada ilaç geçiş profilleri salınan ilaç miktarının şişme derecesine bağlı olduğunu gösterdi. Sonuçlar pH’nın yükselmesi ile membranın çözücü geçirgenliğinin artmasına ve şişmesine atfedilebilir. Şişmiş membrandan flurbiprofenin difüzyonu daha kolay gerçekleşeceği için pH ile geçen ilaç miktarı artmaktadır. pH:2,1’deki düşük salım membranların asidik koşullardaki şişme oranlarına bağlıdır. Farklı çalışmalarda benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır.

[161,162,163]. Bu parametre ilaç geçiş yüzdesinin, çözünen ortamın pH'sının artmasıyla arttığını gösterdi.

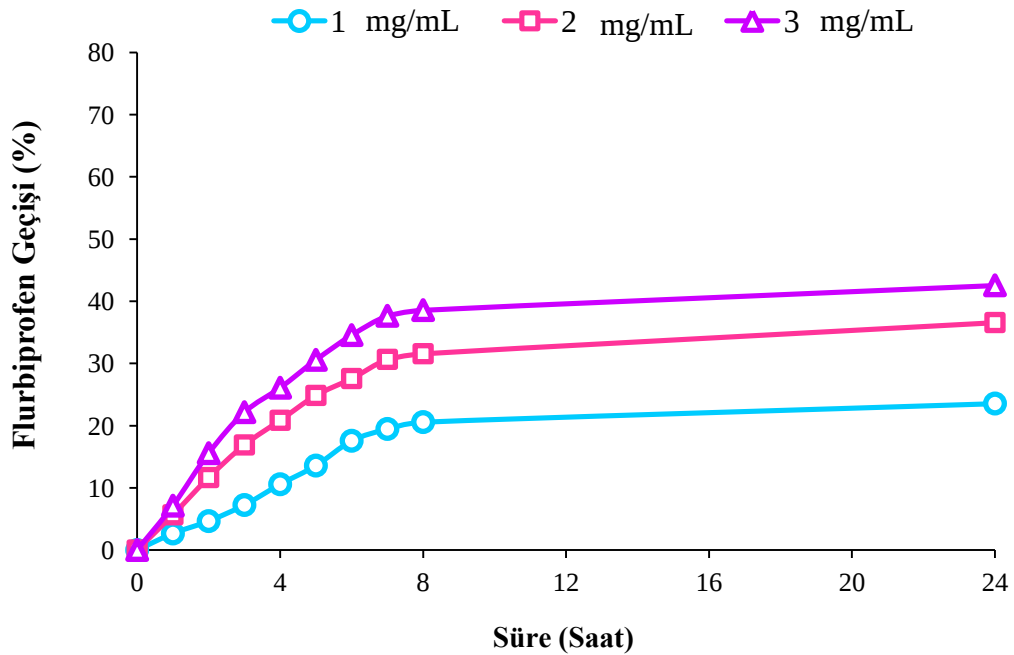




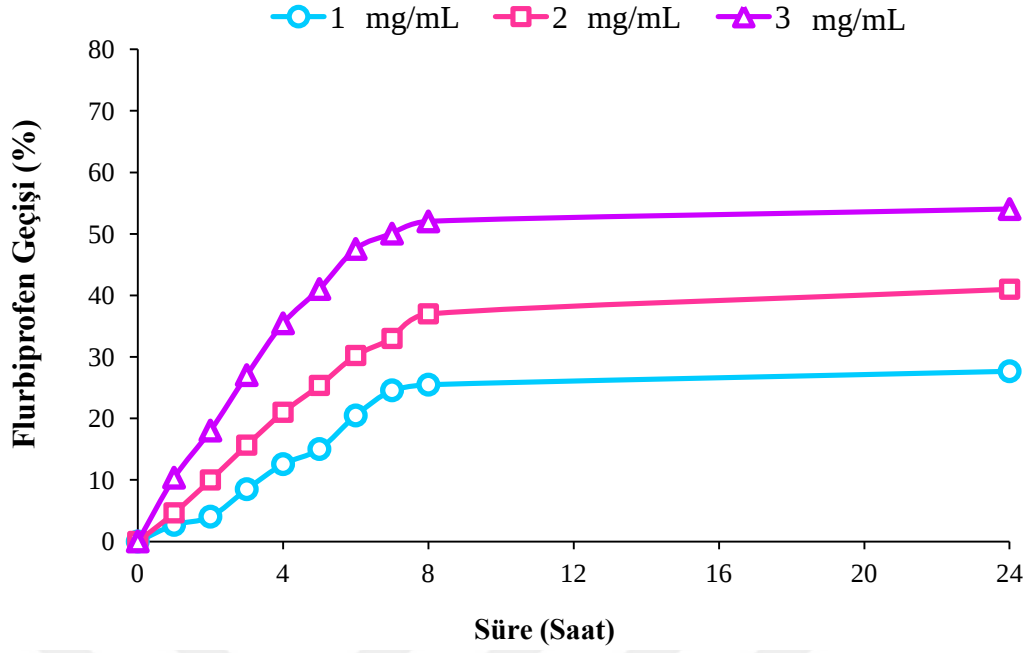
Şekil 3.45. A) PVA-aşı-PDEAAm₁₄, B) PVA-aşı-PDEAAm₂₈, C) PVA-aşı-PDEAAm₄₃ membranda 32 °C’da Flurbiprofen geçişine pH etkisi

3.6.3 PVA ve PVA–aşı–PDEAAm₂₈ Membranda İlaç Derişiminin Flurbiprofen Geçişine Etkisi

İlaç miktarının ilaç geçişine etkisini incelemek için % 28 aşı yüzdeli membran ile PVA kullanılarak 32 °C ve pH:5,5’de farklı ilaç miktarlarında geçiş çalışmaları yapılmış ve elde edilen sonuçlar Şekil 3.46 ve 3.47’de gösterilmiştir. Şekilden ilaç derişiminin 1 mg/mL’den 3mg/mL’ye artırılması ile flurbiprofen geçişinin PVA–aşı–PDEAAm₂₈ verimli membranda % 28’den % 54’e arttığı gözlenmiştir. PVA membranda ise verim % 23’den % 42’ye yükselmiştir. İlaç miktarının artması ile membran boyunca membran ile temas eden ve Fick’in 1. Difüzyon Yasası’na göre difüzlenen ilaç miktarı artacağından ilaç geçişinin arttığı düşünülmüştür. [164,165].



Şekil 3.46. PVA membranda 32°C’de pH:5,5’de flurbiprofen geçişine ilaç miktarının etkisi



Şekil 3.47. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranda 32°C’de pH:5,5’de flurbiprofen geçişine ilaç miktarının etkisi

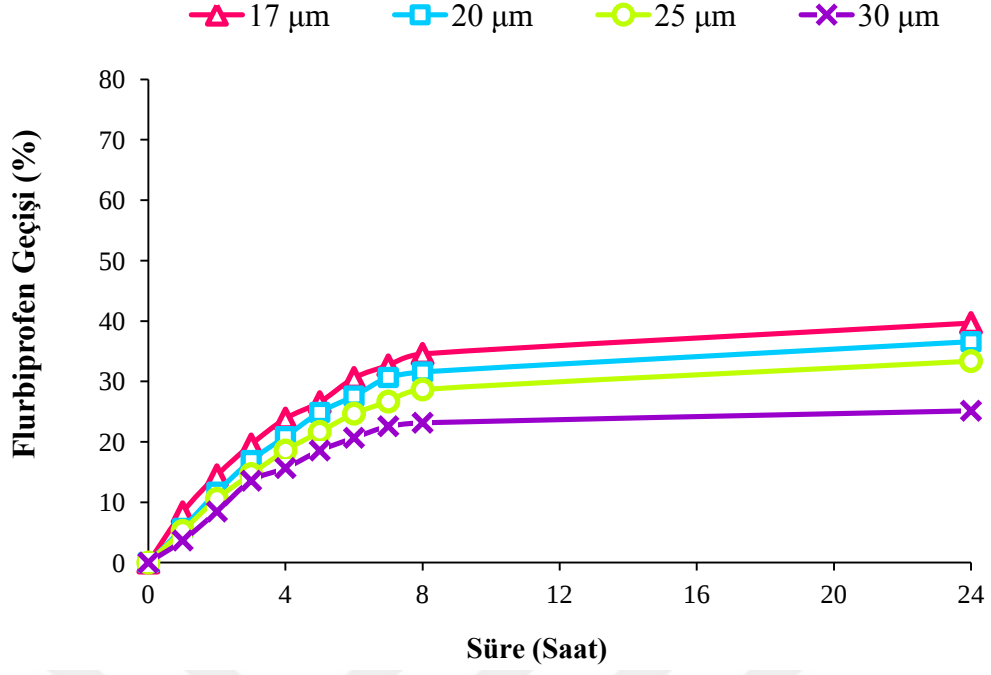
3.6.4 PVA ve PVA-aşı-PDEAAm₂₈ Membranda Flurbiprofen Geçişine Kalınlığın Etkisi

% 28 verimli PVA-aşı-PDEAAm membranlar ve PVA membranlar farklı kalınlıklarda hazırlanarak, kalınlığın aktarım üzerindeki etkisi araştırıldı. Elde edilen 16;20;25;30 µm kalınlıklarındaki aşı kopolimer ve poli(vinil alkol) membranlardan 1 mg/mL derişimindeki flurbiprofen geçiş pH:5,5 ve 32 °C’da incelenmiştir. Şekil 3.49’un incelenmesi ile görüldüğü üzere membran kalınlığının artması ile birim alandan difüze olan flurbiprofen miktarı azalmıştır. Kalınlığın 16 µm’den 30 µm’ye çıkarılması ile flurbiprofen geçiş % 62’den % 30’a düştüğü gözlenmiştir. Bu durum membranlardan aktarımın 1. Fick yasası ile uyumlu olduğunu göstermiştir [166].

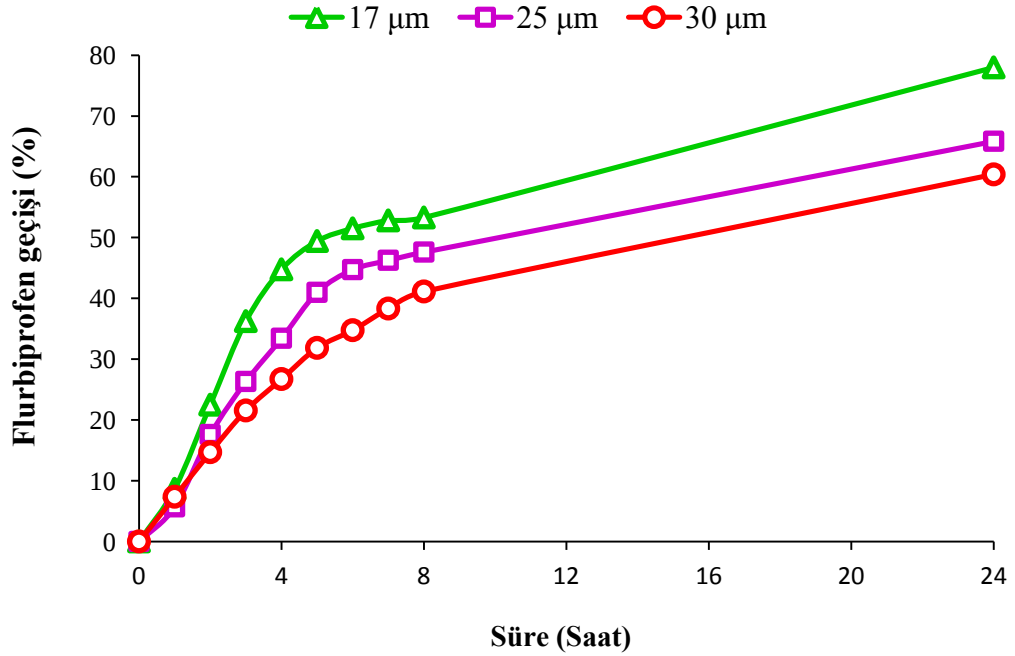
Transdermal ilaç salım sistemlerinde membrandan geçiş difüzyon ile kontrol edildiğinden, geçirgenlik oranı hem membranın kalınlığı hem de membranın iç özelliğı ile değışmektedir. Membran kalınlığının arttırılması, daha uzun bir difüzyon yolu olması nedeniyle uzun bir gecikme süresi sağlar; bu da membranlardan ilaç geçişin membran kalınlığı tarafından etkili bir şekilde ayarlanabileceğini göstermektedir [167].

Şekil 3.48 incelendiğinde aynı şekilde PVA membranlardan farklı kalınlıklarda gerçekleştirilen geçiş neticesinde, kalınlığın 17 µm'den 30 µm'ye çıkarılmasıyla yüzde salım % 39'dan % 25'e düşmüştür. Bu sonuçlar membranların şişme oranlarıyla da uyumluluk göstermektedir.

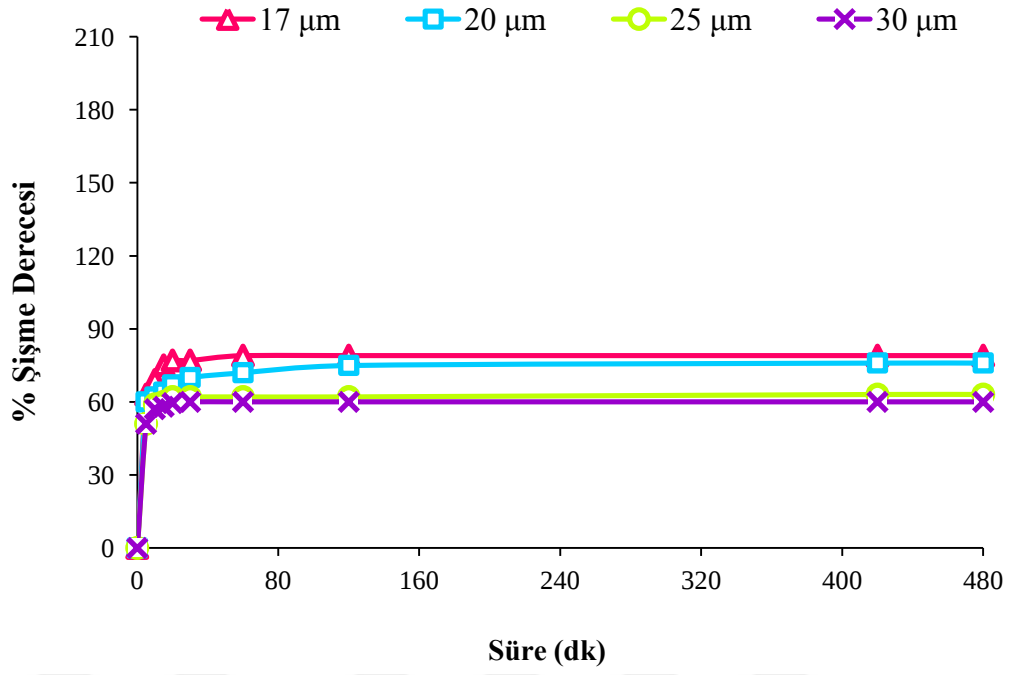
Şişme davranışlarına kalınlığın etkisini incelemek amacıyla hazırlanan 17;20;25;30 µm kalınlıklardaki PVA-aşı-PDEAAm ve PVA membranlarla, şişme deneyleri gerçekleştirilmiştir. Hesaplanan şişme derecelerinin değışimleri Şekil 3.50 ve 3.51'de sunulmuştur ve her iki şekilde görüldüğü gibi membran kalınlığındaki artışla şişme derecesinde azalma gözlenmiştir. Artan kalınlıkla şişmenin azalması, ilacın membran fazında izlediğı serbest yolun artmasının yanı sıra kalınlık nedeniyle artan yoğun membran fazındaki zincirler arası etkileşime atfedilebilir. Farklı kalınlıklardaki membranlardan Flurbiprofen geçiş yüzdesi ile şişme derecesi uyumluluk göstermektedir. Şişme derecelerindeki azalma, aktarıma elverişli serbest hacmin azaldığını destekler niteliktedir [168].



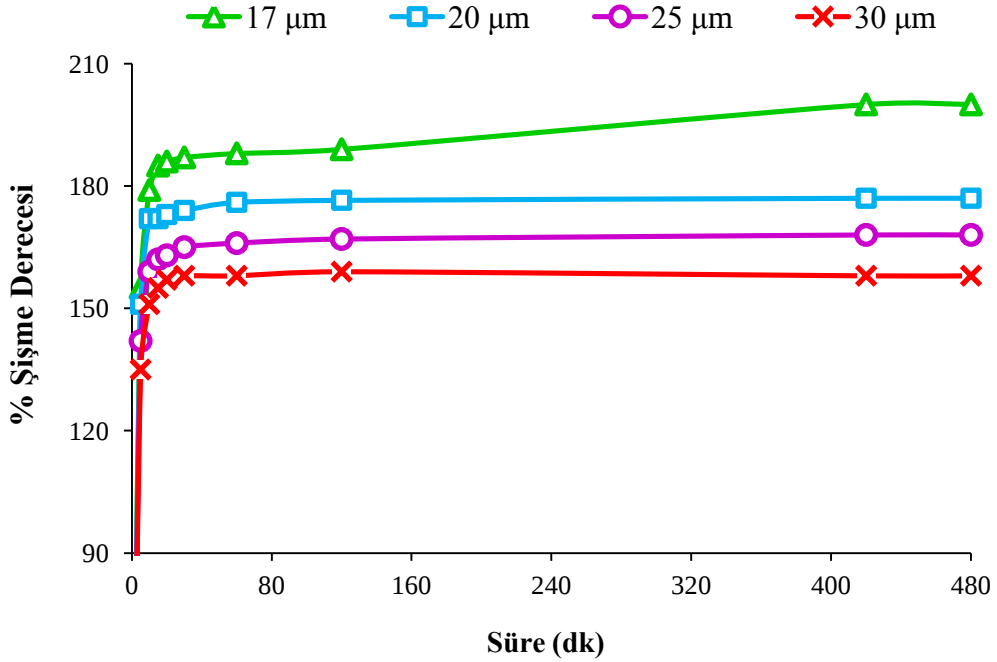
Şekil 3.48. PVA membranlardan flurbiprofen geçişine kalınlığın etkisi



Şekil 3.49. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranlardan flurbiprofen geçişine kalınlığın etkisi



Şekil 3.50. PVA membranının pH:5,5 ve 32 °C’da farklı kalınlıklardaki şişme değişimi



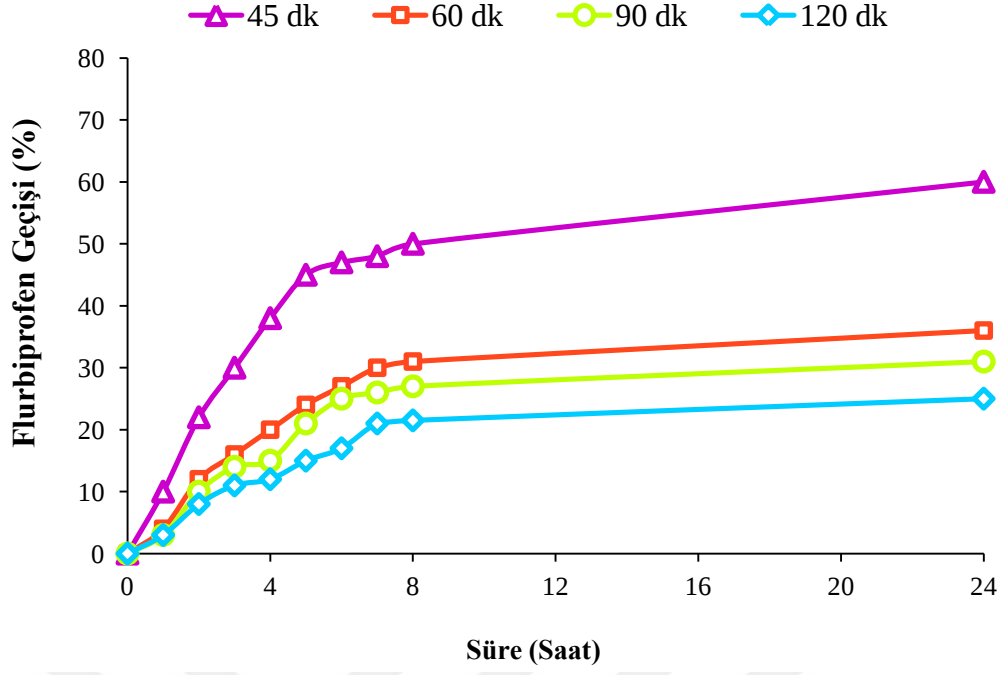
Şekil 3.51. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranının pH:5,5 ve 32 °C’da farklı

kalınlıklardaki şişme değişimi

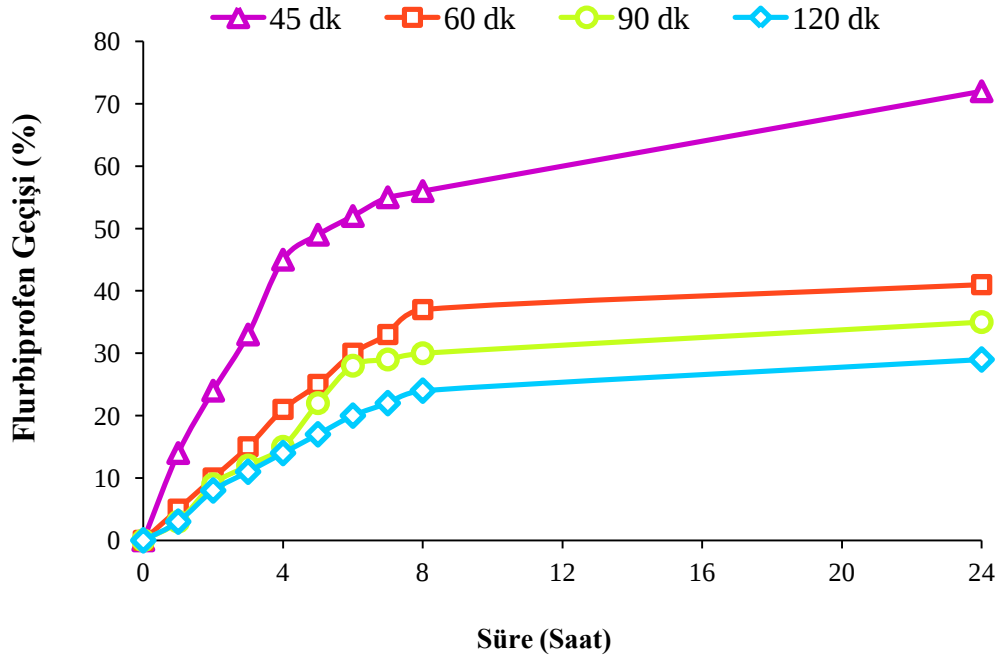
3.6.5 PVA ve PVA–aşı–PDEAAm₂₈ Membranda Flurbiprofen Geçişine Çapraz Bağlama Süresinin Etkisi

Çapraz bağlama süresinin flurbiprofen salımı üzerine etkisini incelemek için sırasıyla 45 dakika, 60 dakika, 90 dakika ve 120 dakika boyunca ısıtılarak çapraz bağlanmış PVA ve PVA–aşı–PDEAAm₂₈ membranlar hazırlanmıştır. Yapılan geçişlerden elde edilen sonuçlar Şekil 3.52 ve 3.53’de sunulmuştur. Membranlardan 24 saat boyunca gerçekleştirilen salım sonucu, 45 dakika çapraz bağlanan membrandan flurbiprofen geçişi en yüksek oranda gerçekleşmiştir. Çapraz bağlama süresinin 45 dk’dan 120 dk’ya artırılmasıyla 24.saatın sonunda ortalama geçişin PVA membran için % 60’dan % 25’e, PVA–aşı–PDEAAm₂₈ membran için % 79’dan % 29’a düştüğü gözlenmiştir. Çapraz bağlama derecesinin artması ile birlikte membran yapısı daha sıkı bir hal alarak çözelti moleküllerinin difüzyonu zorlaşmış ve şişme dereceleri azalmıştır. Azalan serbest hacimden dolayı ilaç geçişi azalmıştır [169].

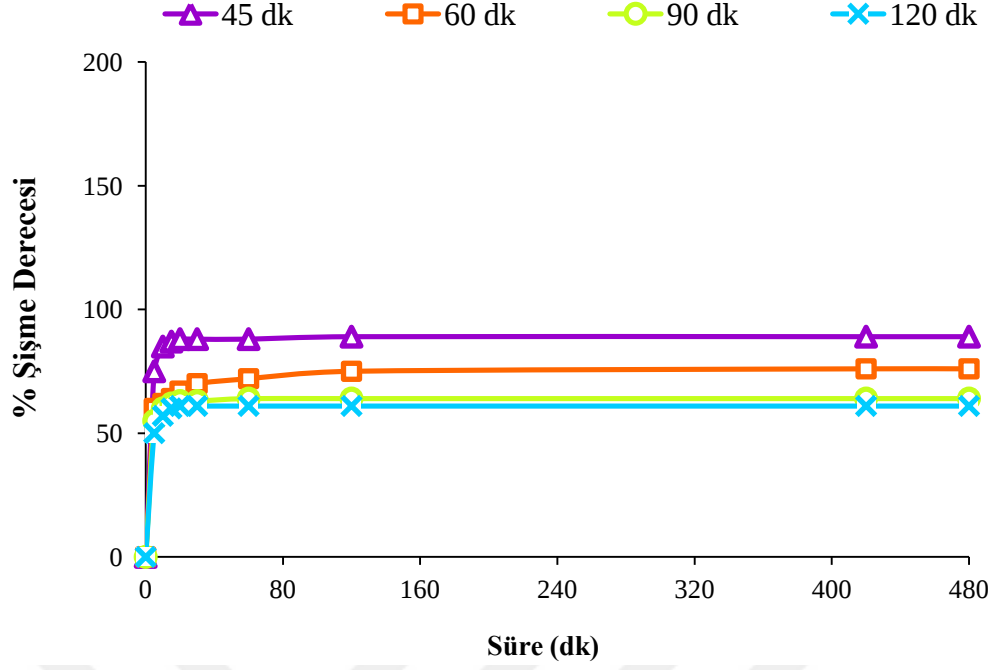
Şişme dereceleri ile elde edilen sonuçlar flurbiprofen geçişini desteklenmiştir. Şişme derecelerine karşı süre değişimleri de 3.54 ve 3.55’de sunulmuştur. Çapraz bağlanma süresi 45 dk’da her iki membran için en yüksek şişme derecesi elde edilmiştir.



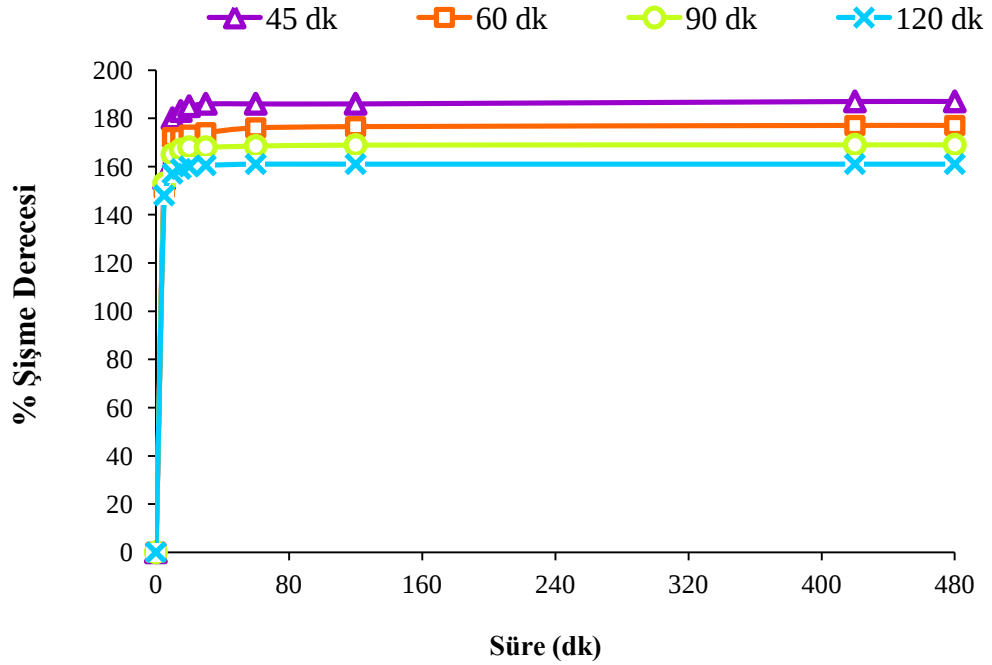
Şekil 3.52. PVA membrandan flurbiprofen geçişine çapraz bağlama süresinin etkisi



Şekil 3.53. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membrandan flurbiprofen geçişine çapraz bağlama süresinin etkisi



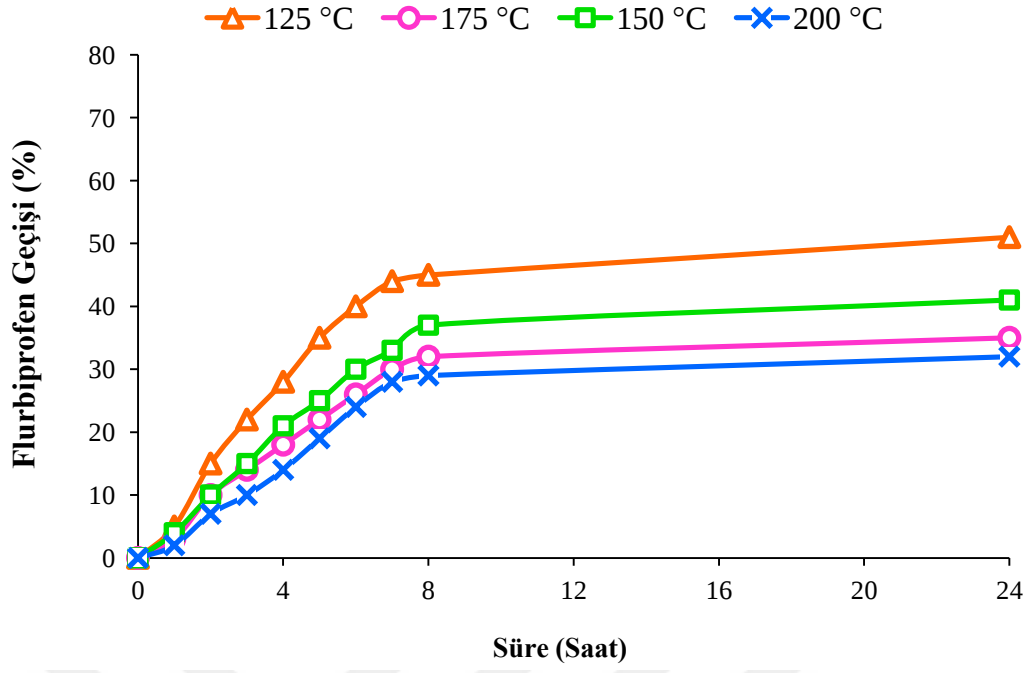
Şekil 3.54. PVA membranının pH:5,5 ve 32 °C’da farklı çapraz bağlama sürelerindeki şişme değişimi



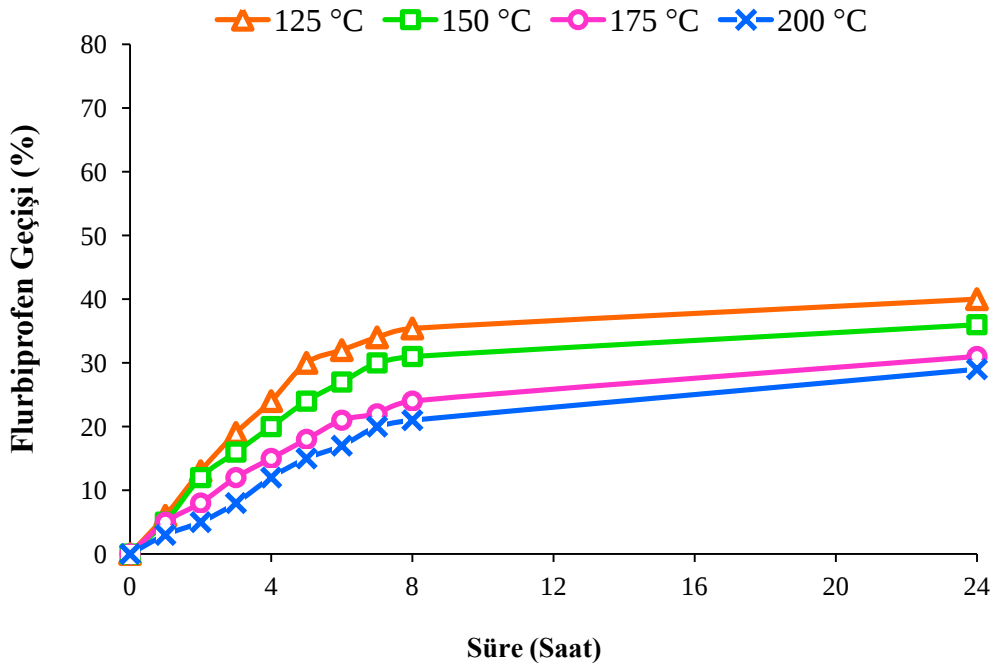
Şekil 3.55. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranının pH:5,5 ve 32 °C’da farklı çapraz bağlama sürelerindeki şişme değişimi

3.6.6 PVA ve PVA–aşı–PDEAAm₂₈ Membranda Flurbiprofen Geçişine Çapraz Bağlama Sıcaklığının Etkisi

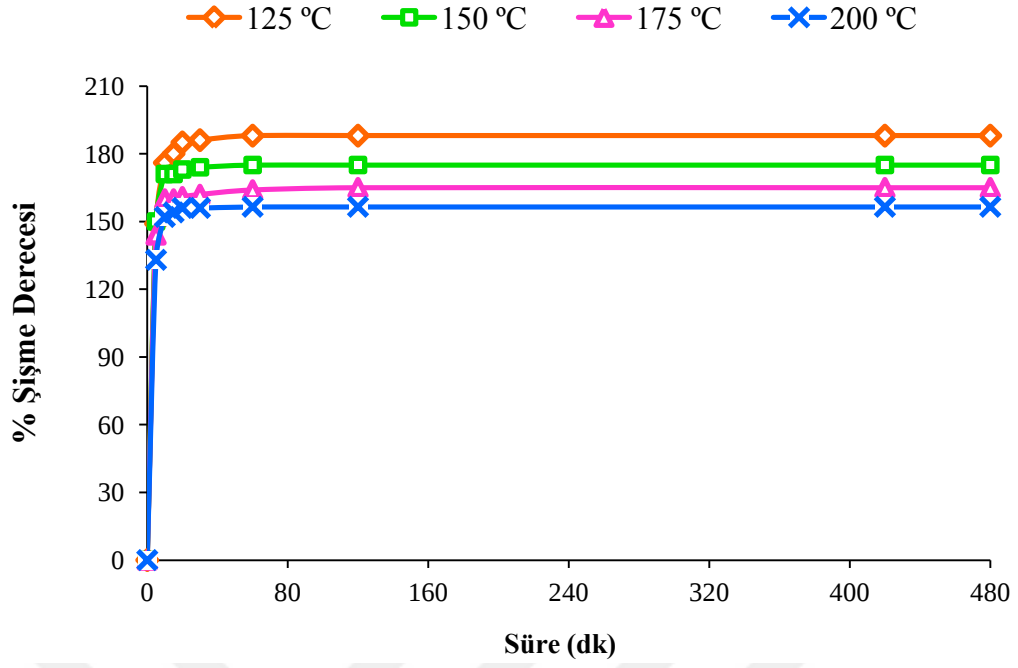
PVA ve aşı kopolimer membranlardan flurbiprofen salımına çapraz bağlanma etkisini araştırmak amacıyla, pH 5,5 tampon ortamında 2 mg/mL flurbiprofen derişimi ile 125 °C, 150 °C, 175 °C ve 200 °C sıcaklıklarda membranlar 1 saat ısı çapraz bağlanmış ve ilaç geçişlerinde elde edilen sonuçlar Şekil 3.56 ve 3.57’de verilmiştir. Şekiller incelendiğinde en yüksek aktarım 125 °C’da çapraz bağlanan membranlardan gerçekleşmiştir. Çapraz bağ sıcaklığının artmasıyla birlikte aktarımın azaldığı belirlenmiştir. Bu sonuç artan çapraz bağ sıcaklığı ile çapraz bağ oluşumunun arttığını göstermektedir. Çapraz bağ derecesinin artması yapıdaki –OH gruplarının azalmasına yani hidrofilikliğin azalmasına yol açmıştır. Hidrofiliklik azaldığında membranların sulu ortamdaki şişme derecesi azalmakta buna bağlı olarak da ilacın aktarımına elverişli hacim azaldığından, aktarım düşmektedir. Benzer sonuçlar literatürde de bulunmaktadır [170]. Membranların şişme derecelerinin çapraz bağlanma sıcaklığı ile değişimleri Şekil 3.58 ve 3.59’da verilmektedir ve ilaç geçiş sonuçlarını desteklemektedir.



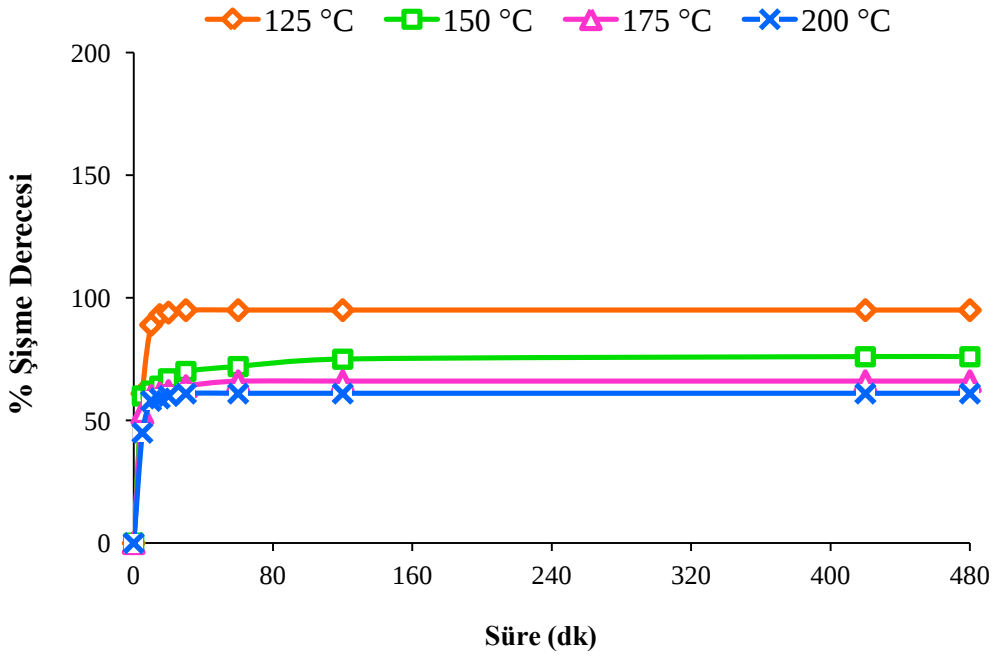
Şekil 3.56. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membrandan flurbiprofen geçişine çapraz bağlama sıcaklığının etkisi



Şekil 3.57. PVA membrandan flurbiprofen geçişine çapraz bağlama sıcaklığının etkisi



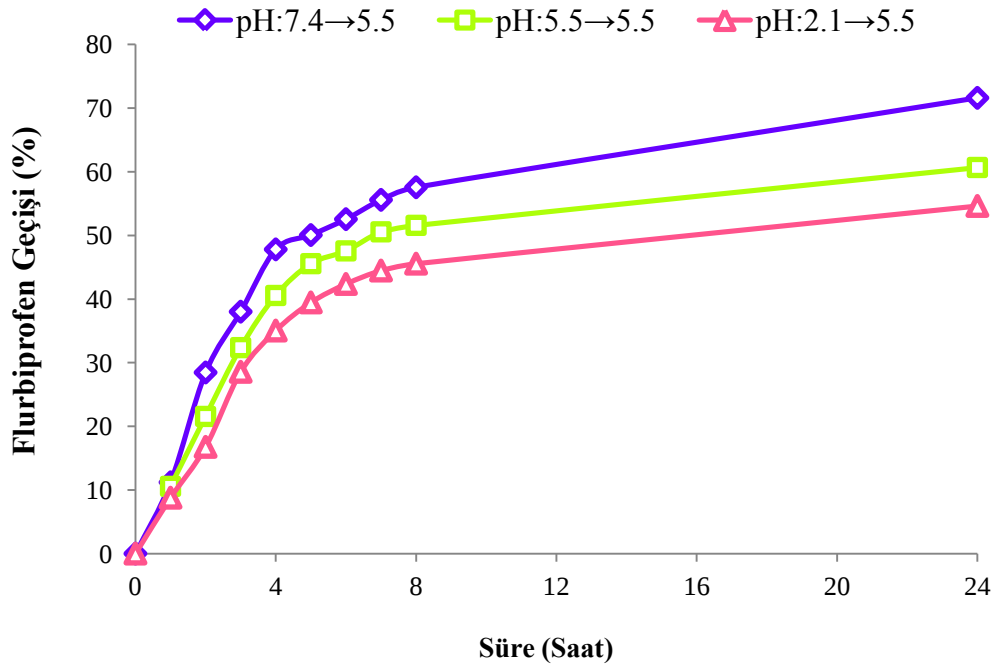
Şekil 3.58. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranının pH:5,5 ve 32 °C’da farklı çapraz bağlama sıcaklıklarındaki şişme değişimi



Şekil 3.59. PVA membranının pH:5,5 ve 32 °C’da farklı çapraz bağlama sıcaklıklarındaki şişme değişimi

3.6.7 PVA-aşı-PDEAAm₂₈ Membranda Flurbiprofen Geçişine Verici Bölme pH'sının Etkisi

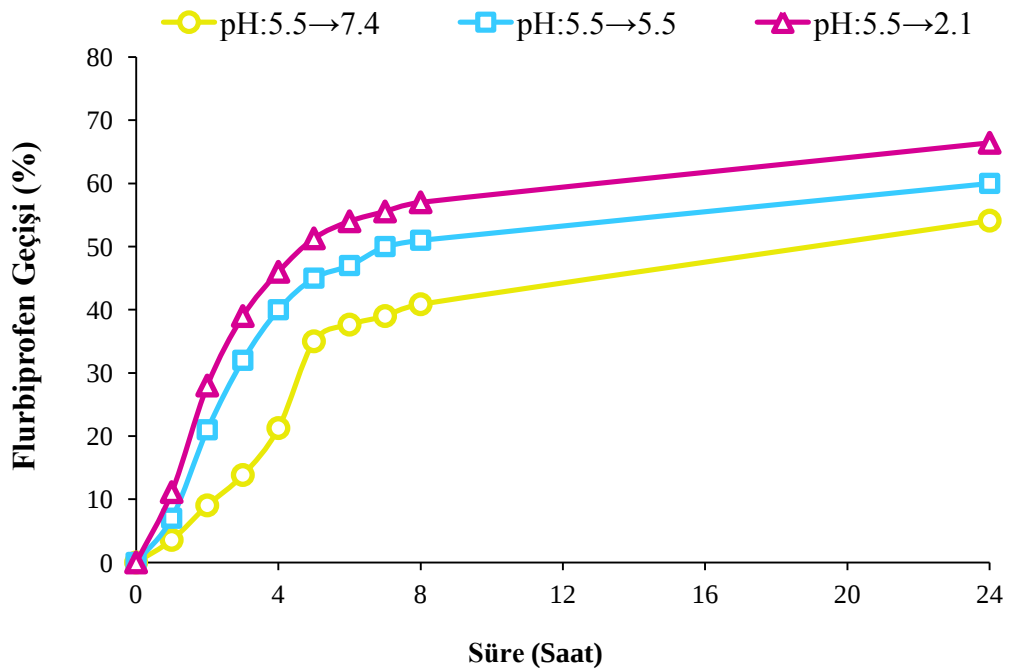
PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranlardan flurbiprofen salımına pH etkisi; alıcı bölmenin pH'sı 5,5'de tutularak, verici bölme pH'sı değiştirilerek araştırıldı. Şekil 3.60'ın incelenmesinden de görüldüğü gibi membranlardan flurbiprofen aktarımı, pH değerindeki düşmeyle paralellik göstermiştir. En yüksek flurbiprofen aktarımı pH:7,4'de elde edilirken; en düşük flurbiprofen aktarımı pH:2,1'de elde edilmiştir. En düşük aktarımın gözlemlendiği pH:2,1'de membran alıcı bölme tarafında en düşük şişme oranına sahip olduğu için sınırlayıcı bir yüzey oluşturmuştur. Flurbiprofenin pH:2,1'deki geçişi de dikkate alındığında düşük aktarım yüzdesinin düşük çözünürlük ve sınırlı aktarım yüzeyinden kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 3.60. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranlardan flurbiprofen salımına verici bölme pH'sının etkisi

3.6.8 PVA-aşı-PDEAAm₂₈ Membranda Flurbiprofen Geçişine Alıcı Bölme pH'sının Etkisi

PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranlardan flurbiprofen salımına pH değişiminin etkisini incelemek amacıyla membranlar difüzyon hücresine yerleştirilerek pH:5,5 tamponunda 2 mg/mL derişiminde hazırlanan flurbiprofen çözeltileri 32 °C'da pH:7,4; 5,5; 2,1 tamponlarına karşı geçişleri incelenmiştir. Şekil 3.61 incelendiğinde membranlardan flurbiprofen aktarımı pH değeriindeki azalma ile artış göstermekte, en yüksek geçiş pH:2,1'de elde edilirken; en düşük geçiş pH:7,4'de elde edilmiştir.



Şekil 3.61. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranlardan flurbiprofen salımına alıcı bölme pH'sının etkisi

3.6.9 PVA–aşı–PDEAAm₂₈ Membranda Flurbiprofen Geçişine Yağ Asitlerinin Etkisi

İlaç taşıma sistemlerinde, penetrasyon arttırma teknolojisi transdermal uygulama için mevcut ilaçların sayısını artıracak önemli bir gelişmedir. Bunun yanında son yirmi yılda cilt, topikal, bölgesel ve sistemik etkiler için ilaç dağıtımında önemli bir uygulama yeri haline gelmiştir. Ancak ciltte stratum corneum, ilaç penetrasyonu için ana bariyer vazifesi görmektedir.

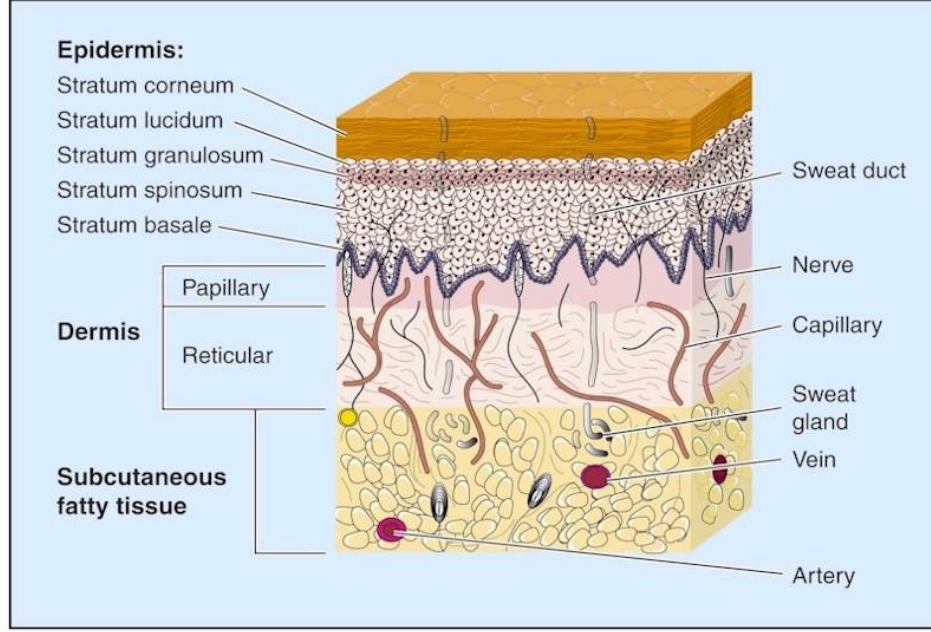
Deri ve transdermal ilaç salım genellikle cilt tarafından ilaçların terapötik oranlarda geçişinin engellendiği zayıf geçirgenlikler ile sınırlıdır. Dermal ve transdermal geçirgenliğe karşı birincil bariyer, stratum corneum (SC), cildin en üst katmanı olup, keratin zengini hücrelerden oluşur ve çoklu lipid tabakalarının içine yerleşmiştir [171].

Deri üzerinden ilaç penetrasyonunu ve emilimini arttırmak için stratum corneum'un bariyer özelliklerini değiştirmek adına bir takım yöntemler uygulanmaktadır. Çalışmamızda kimyasal penetrasyon artırıcı olan yağ asitleri kullanılmaktadır. Son yıllarda ilaçların cilt yoluyla geçirgenliklerinin, hem kimyasal penetrasyon hem de fiziksel yöntemlerle arttığı görülmüştür [172].

Kontrollü salım sistemlerinde, transdermal ilaç salım sistemlerinin; emilim için biyolojik bariyer özelliklerini değiştirme kabiliyetinin olması önemli bir avantajdır. Deri yoluyla ilaç penetrasyonunu ve emilimini arttırmak için stratum corneum'un bariyer özellikleri, kimyasal penetrasyon arttırıcılar kullanılarak değiştirilmektedir. Deri bariyerini geçici olarak azaltan kimyasal maddeler, ilaç emilimini arttırmaktadırlar.

Flurbiprofen, güçlü bir nonsteroid antienflamatuvar ilaç olup, romatoid artrit ve bununla bağlantılı bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Flurbiprofen, oral uygulama ile güçlü farmakolojik aktivitelere sahip olsa da, sistemik yan etkiler ve gastrointestinal tahriş gibi istenmeyen etkilere de neden olmaktadır. Flurbiprofen'in genellikle uzun bir süre kullanıldığını göz önüne alındığında, terapötik kan konsantrasyonunun korunup yan etkilerin ise azaltılması istenmektedir. Bunu sağlayabilmek için jel, merhem ve krem gibi transdermal preparatlar yoğun bir şekilde incelenmiştir [173].

Bununla birlikte, sıklıkla kullanılan steroidal olmayan antienflamatuvar ilaçlar arasında nispeten iyi geçirgenliğe sahip olmasına rağmen, flurbiprofen'in transdermal iletimi ile etkili bir kan konsantrasyonu elde etmek zordur, çünkü esasen zayıf cilt geçirgenliğine sahiptir. Bu nedenle etkili bir kan seviyesini korumak ve flurbiprofenin cilde nüfuz etme oranını arttırmak için penetrasyon artırıcıların kullanılması vazgeçilmez olmuştur. Bu amaçla çeşitli nüfuz arttırıcılar, çalışmamızda değerlendirilmiştir [173,174]. Bu parametrede nüfuz arttırıcı olarak çeşitli yağ asitleri kullanılmış; flurbiprofenin membranlardan yeterli ve yüksek derecede geçişi sağlanmıştır.



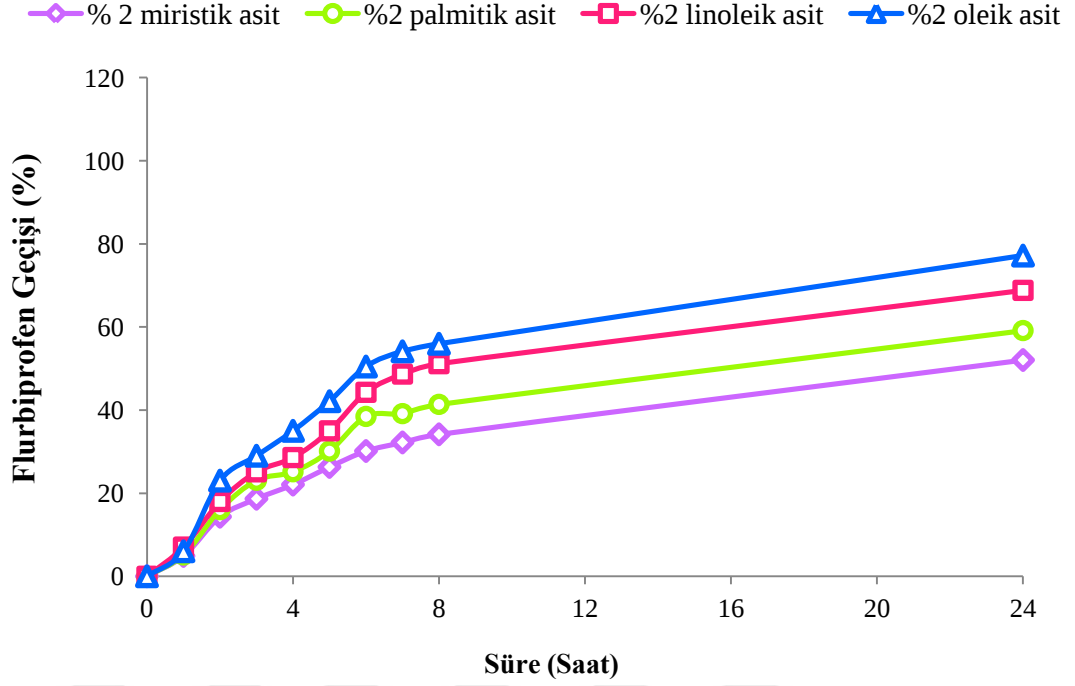
Şekil 3.62. Deri yapısı ve katmanları [175].

Şekil 3.63 ve 3.64 incelendiğinde yağ asitlerinin kullanılmasıyla Flurbiprofen geçirgenliğinin artışı gözlenmiştir. Yağ asidi zincirinin -C sayısına bağlı olarak bu geçiş oranları farklılık göstermiştir. Çizelge 3.5 Yağ asitlerinin yapıları verilmiştir. Düz zincirli doymuş yağ asitleri olan palmitik ve miristik asit % 5 oranında ilaçla birlikte çözülerek kullanılmıştır. 14 C sayısına sahip miristik asit ilavesinde geçiş % 68 iken, 16 C sayılı palmitik asitde % 80 oranındadır. Doymuş orta zincirli yağ asitleri kısa zincirli yağ asitlerine kıyasla cilt nüfuzunu artırmada daha fazla etkilidir. Geçirgenlik artırımı, doymuş yağ asitlerinin etki tarzının, stratum corneum boyunca geçirgenliğine bağlı olduğunu düşündürmektedir. [176].

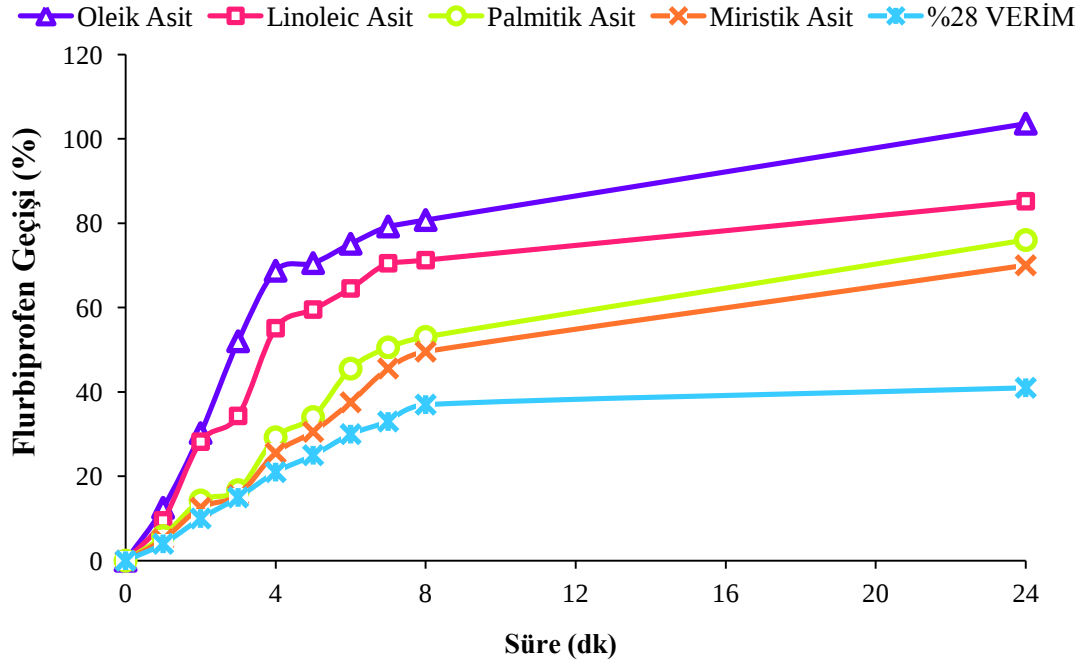
Doymamış yağ asitleri olarak gruplandırılan, aynı alkil zincirleri bulunan ancak farklı çift bağlara sahip olan oleik ve linoleik asit ile çalışıldığında membranlardan aktarım % 100'e yaklaşmıştır. % 5 oranında oleik asit eklendiğinde salım yüzdesi en

yüksek değere ulaşmıştır. Cis konfigürasyonlu uzun zincirli bir yağ asidi beklendiği üzere, membran ile etkileşerek yapıyı değiştirir [177]. Yapısında iki çift bağ bulunduran linoleik asit %2 ve %5 oranında kullanıldığı geçişlerde her iki durumda oleik asitten daha az artırıcı etkide bulunmuştur. Cis çift bağ sayısının artmasıyla yağ asitlerinin artan bükülmüş şekli, kendilerinin membran yüzeyinden geçişlerini zorlaştırmaktadır. Bu durum oleik asitin linoleik asitten daha fazla artırıcı etki göstermesine neden olur [178].

Sonuç olarak doymamış asit gurubundaki oleik asit en güçlü penetrasyon artırıcı olarak ilk sırada yer aldı [179] ve onu sırasıyla linoleik asit, doymuş yağ asitleri palmitik asit ve miristik asit izledi. Bu sonuçlar yağ asitlerinin bariyer direncini azaltmalarına ve ilacın çözünürlüğünü ile difüzlenebilirliğini artırmasına bağlanabilir. Farklı çalışmalarda benzer sonuçlarla karşılaşmıştır. Chi ve ark. Flurbiprofen'in doymamış yağ asitleri tarafından sıçan derisine nüfuz etme oranının 17.5 kat artarken, doymuş yağ asitleri ile daha az artış olduğunu gözlemlemişler [180].

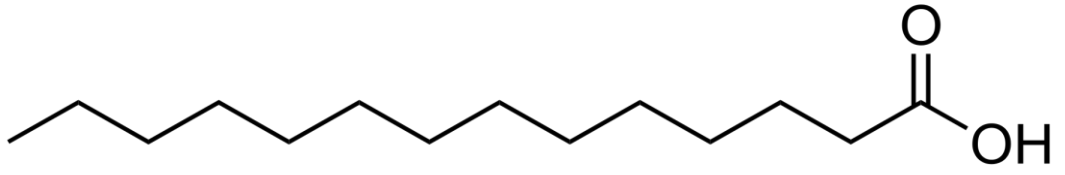


Şekil 3.63. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membrandan flurbiprofen geçişine % 2 oranında aktivatör etkisi

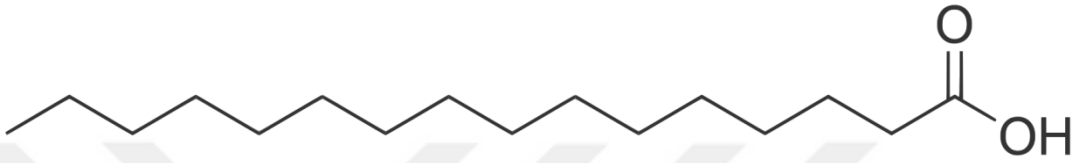


Şekil 3.64. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membrandan flurbiprofen geçişine % 5 oranında aktivatör etkisi

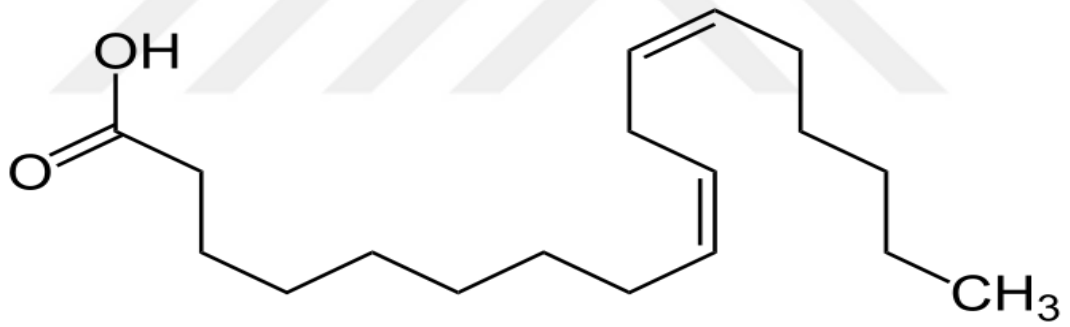
Miristik Asit



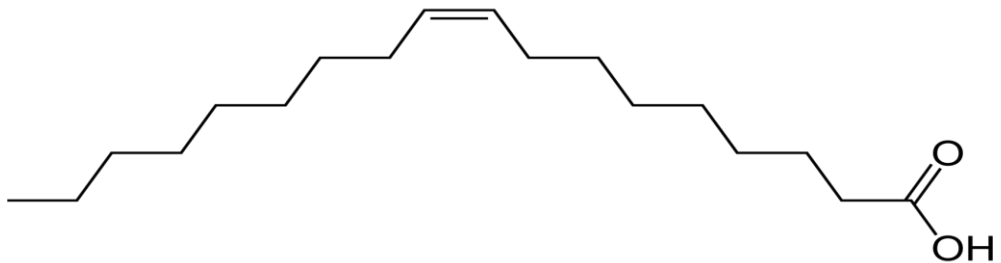
Palmitik Asit



Linoleik Asit



Oleik Asit



Şekil 3.65. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin molekül yapıları

Çizelge 3.5. Yağ asitlerinin yapıları

Doymuş Yağ Asitleri				
Yaygın ismi	Kimyasal Yapı	C:D	Δ^x	n-x
<u>Miristik Asit</u>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	14:0		
<u>Palmitik Asit</u>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	16:0		
Doymamış Yağ Asitleri				
<u>Oleik Asit</u>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18:1	<i>cis</i> - Δ^9	n-9
<u>Linoleik Asit</u>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18:2	<i>cis,cis</i> - Δ^9,Δ^{12}	n-6

3.6.10 PVA ve PVA-aşı-PDEAAm Membranların Aktivasyon Enerjileri

PVA ve PVA-aşı-PDEAAm membranlardan, 25, 32, 37 °C sıcaklıklarında ve pH:5,5’de flurbiprofen geçişleri yapılmış, $\ln Q-1/T$ grafiği Şekil 3.77, 3.78, 3.79, 3.80’de verilmiştir. Elde edilen grafiklerin eğimlerinden aşağıda verilen Arrhenius eşitliği kullanılarak membranlar için geçiş aktivasyon enerjileri hesaplanmıştır. PVA membrandan flurbiprofenin aktarım aktivasyon enerjisi 98,75 kJ/mol olarak bulunmuştur. Şekil 3.62, 3.63, 3.64 incelendiğinde flurbiprofenin PVA-aşı-PDEAAm₁₄, PVA-aşı-PDEAAm₂₈ ve PVA-aşı-PDEAAm₄₃ aşısı kopolimer

membranlardan aktarım aktivasyon enerjileri sırasıyla 17,706 kJ/mol, 21,56 kJ/mol ve 25,23 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. PVA-aşı-PDEAAm membranların aktivasyon enerjilerinin, PVA membranlara göre düşük çıkması; aşı kopolimerlerden flurbiprofen geçişinin daha kolay olduğunu göstermektedir. Bu bölümde elde edilen sonuçlar flurbiprofen geçiş çalışmaları ile uyumludur. Ayrıca aşı yüzdesinin kopolimer membranlarda artması ile aktivasyon enerjisinin artması membranların hidrofobik özelliklerinin artmasına atfedilebilir.

Arrhenius eşitliği aşağıda sunulmuştur [181].

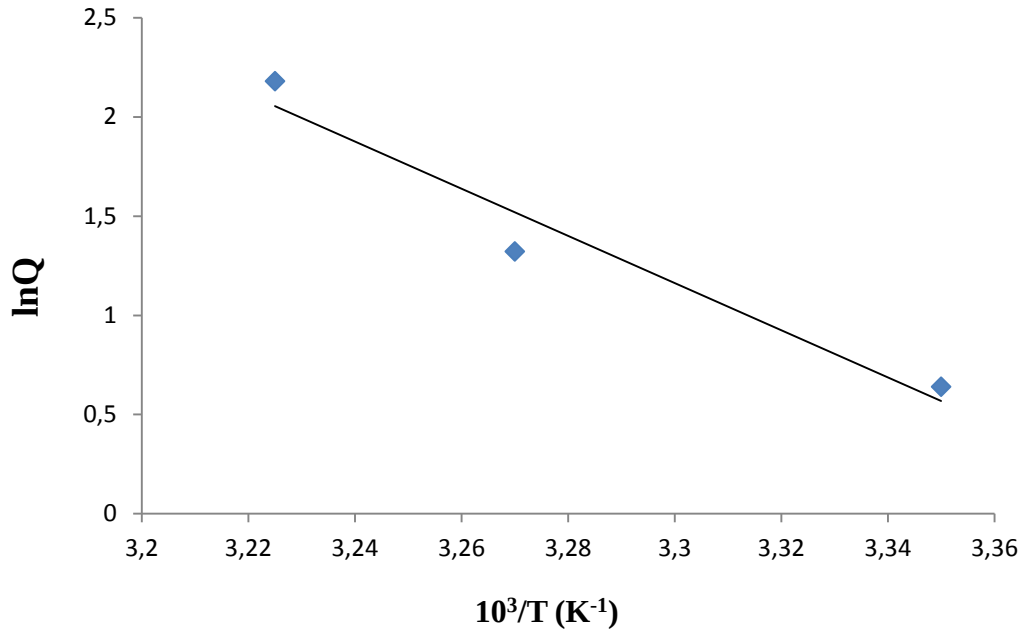
$$Q = A \cdot e^{-E/RT}$$

Eşitlikte;

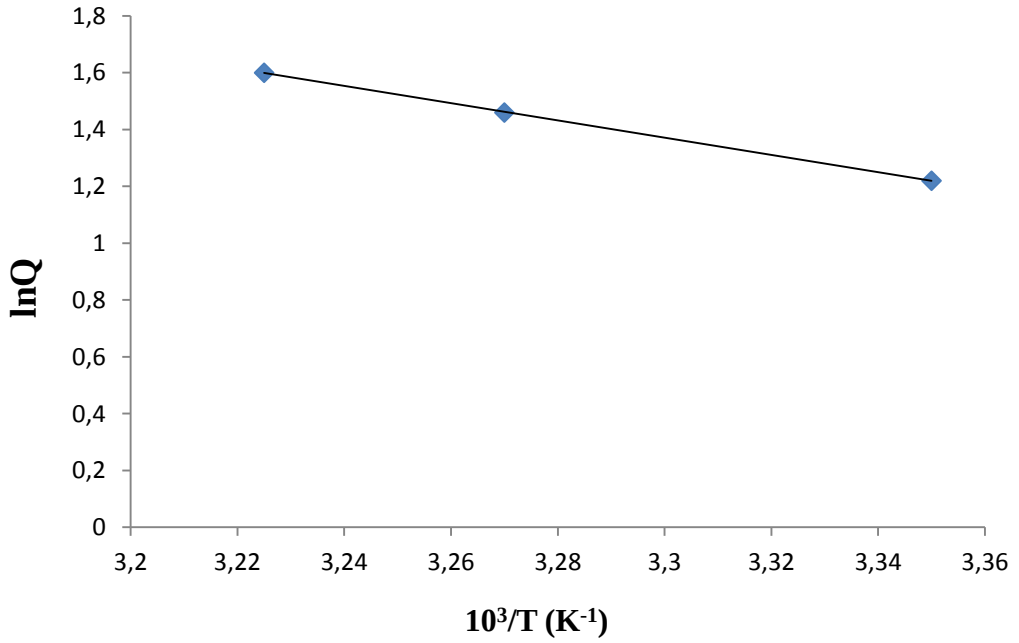
Q: Akı

A: Arrhenius sabiti

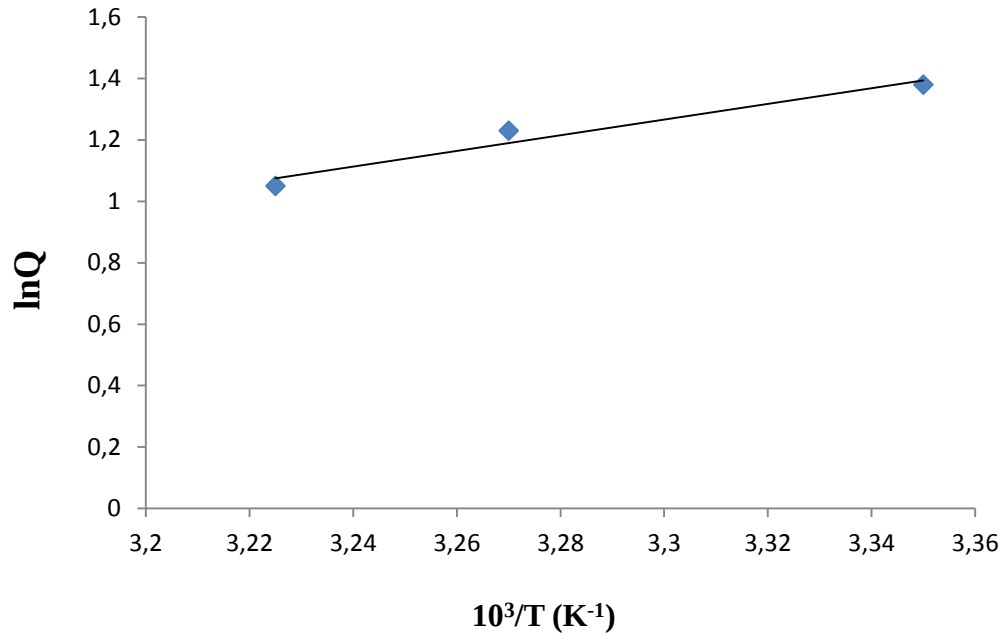
E: Aktarım aktivasyon enerjisidir.



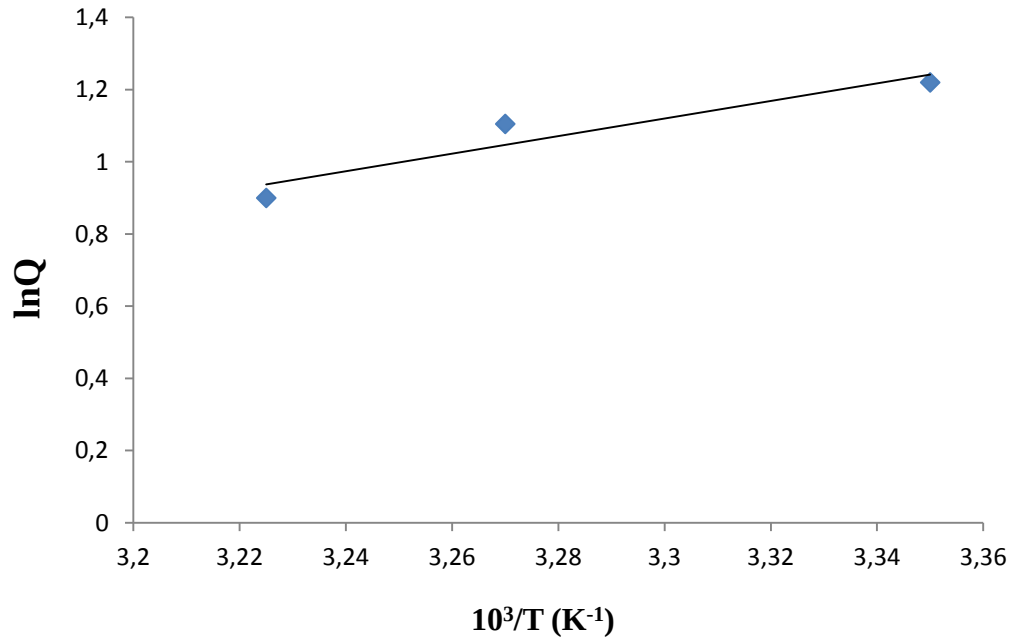
Şekil 3.66. PVA membranda pH:5.5 için $\ln Q$ -1000/T değişimi



Şekil 3.67. PVA-aşı-PDEAAm₁₄ membranda pH:5,5 için $\ln Q$ -1000/T değişimi



Şekil 3.68. PVA–aşı–PDEAAm₂₈ membranda pH:5,5 için $\ln Q$ -1000/T değişimi



Şekil 3.69. PVA–aşı–PDEAAm₄₃ membranda pH:5,5 için $\ln Q$ -1000/T değişimi

3.6.11 PVA ve PVA-aşı-PDEAAm Membranların Geçirgenlik ve Difüzyon Sabitleri

Flurbiprofenin membranlardan geçiş çalışmalarını kinetik olarak desteklemek için pH:5,5 ve 32 °C için Crank tarafından önerilen aşağıdaki eşitlik ile geçirgenlik ve difüzyon sabitleri hesaplanmıştır. Q_t 'nin t 'ye karşı grafiği çizildiğinde eğim $P.C_0^D / L$ değerine eşit olur ve bu eşitlikten $P(\text{cm}^2/\text{s})$ geçirgenlik sabiti bulunur. Elde edilen sonuçlar Çizelge 3.6'da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde aşı kopolimer membranlardan flurbiprofen geçirgenliğinin ve difüzyonunun PVA membrana göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Membranların aşı yüzdelerinin artmasıyla da geçirgenlik katsayısı ve flurbiprofen difüzyonu beklenildiği üzere azalmıştır.

Çizelge 3.6. Membran türlerinin pH=5,5 tamponunda 32 °C'da 2 mg/mL flurbiprofen için geçirgenlik ve difüzyon sabitleri

Membran Türü	$P \times 10^3 (\text{cm}^2/\text{sa})$	$D \times 10^4 (\text{cm}^2/\text{sa})$
PVA membran	2,26	2,02
PVA-aşı-PDEAAm ₁₄	5,7	3,55
PVA-aşı-PDEAAm ₂₈	4,83	3,14
PVA-aşı-PDEAAm ₄₃	4,67	2,67

4. SONUÇLAR

PVA Aşılması ve Aşı Kopolimer Membrandan Flurbiprofen Geçiş Sonuçları

1. Sentetik bir polimer olan PVA'ya N,N–dietilakrilamid monomeri potasyum persülfat/TEMED sisteminde, mikrodalgada başarı ile sentezlenmiş ve yapısı FTIR-Raman, NMR, DSC/TGA ve GPC ile aydınlatılmıştır.
2. Aşılama sisteminde maksimum aşılama verimi polimerizasyon sıcaklığı 45°C'de kaydedildi.
3. Optimum aşılama koşulları; T=45 °C, t=1 saat, MG=500 Watt, $[K_2S_2O_8]=1,3 \times 10^{-3}$ M $[TEMED]=3,3 \times 10^{-4}$ M, $[DEAAm]=0,33$ M olarak bulunmuştur.
4. Optimum koşullarda aşı yüzdesi ve aşılama verimi sırasıyla % 73 ve % 95 olarak bulunmuştur.
5. Mikrodalgada UV lambası varlığında aşılama aşı yüzdesi % 101 ve aşılama verimi % 93 bulunmuştur.
6. PVA'ya PDEAAm aşılama ile TGA sonuçlarından termal dayanımının arttığı görülmüştür.
7. PVA'ya PDEAAm gruplarının aşılama ile sıcaklığa duyarlılık özelliği kazandırılmıştır. LCST değerleri PDEAAm ve % 43 verimli kopolimer için 29 °C daha düşük aşı verimindeki kopolimerler için 31 °C olarak bulunmuştur.
8. PDEAAm gruplarının girişi ile flurbiprofen geçişi PVA'ya göre daha yüksek hızda gerçekleşmiştir.
9. PVA-aşı-PDEAAm membranlardan aşı yüzdesinin artması ile flurbiprofen geçişi yavaşlamıştır.
10. PVA–aşı–PDEAAm₂₈ membranlarda en yüksek flurbiprofen geçişi % 5'lik oleik asit varlığında 32 °C'da pH=5,5'de % 100 olarak gerçekleşmiştir.

11. PVA-aşı-PDEAAm₂₈ membranlarda en düşük flurbiprofen geişı 1mg/mL ilaç derişiminde 32 °C’da pH=5,5’de % 28 olarak bulunmuştur.
12. PVA-aşı-PDEAAm membranlardan flurbiprofen geişı pH ve sıcaklık kontrollü olarak gerçekleşmiştir.
13. PVA-aşı-PDEAAm membranlarda sıcaklığın 25 °C’dan 37 °C’a artırılması ile flurbiprofen geişı % 28 ve % 43 verimlilerde dūřmūřtur.
14. PVA ve PVA-aşı-PDEAAm₁₄ membranlarda flurbiprofen geişı sıcaklıkla doğru orantılı olarak artmıştır.
15. Flurbiprofen aktarımı membran kalınlığı ile azalmış, ilaç derişimi ile artmıştır. Yağ asitleri ise flurbiprofen aktarımını anlamlı derecede artırmıştır.
16. Membranların apraz bağ yoğunluğunun artması ile flurbiprofen aktarımı azalmıştır.
17. Sentezlenen PVA-aşı-PDEAAm kopolimeri ve membranları farklı ilaçların transdermal uygulamalarında kullanılma potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

- [1] Yang, B., Yang, W., Thermo-sensitive switching membranes regulated by pore-covering polymer brushes. *Journal of Membrane Science*, 218, 247–255, 2003.
- [2] Im, S.J., Ch, B., Lee, S.Y., The effect of carbon nanotubes on drug delivery in an electro-sensitive transdermal drug delivery system. *Biomaterials*, 31, 1414–1419, 2010.
- [3] Verma, P.R.P., Chandak, R.A., Development of matrix controlled transdermal delivery systems of pentazocine: In vitro/in vivo performance. *Acta Pharmaceutica*, 59, 171–186, 2009.
- [4] Wagh, V.R., Talele, S., Chudhari, N.G., Gadhe, L., Ghosh, D.B., Recet Approach In Transdermal Drug Delivery System: An Overview, Rahul V. Wagh. *International Journal of Pharmaceutical Research and Bio Science*, 4(3): 32-51, 2015.
- [5] Chen, X., He, Y., Shi, C.C., Fu, W., Bi, S., Wang, Z., Chen, L., Temperature-andpH-responsive membranes based on poly (vinylidene fluoride) functionalized with microgels. *Journal of Membrane Science*, 469, 447–457, 2014.

- [6] Yang, B., Yang, W., Thermo-sensitive switching membranes regulated by pore-covering polymer brushes. *Journal of Membrane Science*, 218, 247–255, 2003.
- [7] Charoo, A.N., Anwer, A., Kohli, K., Pillai, K.K., Rahman, Z., Transdermal Delivery of Flurbiprofen: Permeation Enhancement, Design, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Studies in Albino Rats. *Pharmaceutical Development and Technology*, 10, 343–351, 2005.
- [8] Aadil, N.R., Houti, E.I., Moussamih, S., Drug intake during Ramadan. *British Medical Journal*, 329, 2004.
- [9] Chen, Y., Quan, P., Liu, C.X., Guo, W., Song, W., Cun, D., Wang, Z., Fang, L., Enhancement of skin permeation of flurbiprofen via its transdermal patches using isopulegol decanoate (ISO-C10) as an absorption enhancer: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67, 1232–1239, 2015.
- [10] Na, C., Anwer, A., Kohli, K., Pillai, K.K., Rahman, Z., Transdermal delivery of flurbiprofen: permeation enhancement, design, pharmacokinetic, and pharmacodynamic studies in albino rats. *Pharmaceutical Development and Technology*, 10(3): 343-51, 2005.

- [11] Soleimani, M., Haley, C.F., Majonis, D., Guerin, G., Lau, W., Winnik, A.M., Smart Polymer Nanoparticles Designed for Environmentally Compliant Coatings. *Journal of the American Chemical Society*, 133, 11299-11307, 2011.
- [12] Zhang, J., Zhang, M., Tang, K., Verpoort, F., Sun, T., Polymer-Based Stimuli-Responsive Recyclable Catalytic Systems for Organic Synthesis. *Small* 10 (1): 32-46, 2014.
- [13] Xing, Z., Congling, W., Yan, J., Zhang, L., Li, Lan., Zha, L., pH/temperature dual stimuli-responsive microcapsules with interpenetrating polymer network structure. *Colloid and Polymer Science*, 288, 1723-1729, 2010.
- [14] Guragain, S., Bastakoti, P.B., Malgras, V., Nakashima, K., Yamauchi, Y., Multi-Stimuli-Responsive Polymeric Materials. *Chemistry - A European Journal*, 21, 13164 – 13174, 2015.
- [15] Lee, M.S., Nguyen, T.S., Smart Nanoscale Drug Delivery Platforms from Stimuli-Responsive Polymers and Liposomes. *Macromolecules*. 46, 9169–9180, 2013.
- [16] Panayiotou, M., Freitag, R., Synthesis and characterisation of stimuli-responsive poly(N,N-diethylacrylamide) hydrogels. *Polymer*. 46, 615–621, 2005.

- [17] Honey, P.J., Rijo, J., Anju, A., Anoop, K.R., Smart polymers for the controlled delivery of drugs – a concise overview. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 4(2): 120–127, 2014.
- [18] Hove, V.A., Cui, Z., Benoit, S.W.D., Stimuli responsive polymer delivery systems. 2014.
- [19] Sayyed, I.M., Investigation of shielding parameters for smart polymers. *Chinese Journal of Physics* 54, 408-415, 2016.
- [20] Uhrich, E.K., Cannizzaro, M.S., Langer, S.R., Shakesheff, M.K., Polymeric Systems for Controlled Drug Release. *Chem. Rev.* 99, 3181-3198, 1999.
- [21] Yun, J., Oh, R.A., Im, S.J., K. I.H., Lee, S.Y., Control of Drug Release Behavior of pH-Responsive PVA/PAAc Hydrogel by Surface Modification with Oxyfluorination. *Macromolecular Research*, 20 (10): 1029-1036, 2012.
- [22] Griffith, G.L., Polymeric biomaterials. *Acta Materialia*, 48, 263-277, 2008.
- [23] D. Tuncel, Poli(Vinil Alkol-aşı-İtakonik Asit) ve Poli(Vinil Alkol-Aşı-Akrilamid) Membranlardan Salisilik Asitin Kontrollü Salımı. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi, Ankara, 2006.

- [24] Donato, L., Guzzo, L., Drioli, E., Algieri, C., Mixed matrix membranes as potential transdermal devices for gemfibrozil release. Journal of Applied Polymer Science, 10.1002/APP.41698, 2015.
- [25] İnal, Ö., Yapar, A.E., Baykara, T., Modern Transdermal Terapötik Sistemlerin Tedavideki yeri. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 37(2): 145-170, 2008.
- [26] Gümüşderelioğlu, M., İmren, D., Kontrollü İlaç Salımı. Bilim ve Teknik, 53, 2001.
- [27] Sharma, N., Agarwal, G., Rana, C.A., Bhat, A.Z., Kumar, D., Transdermal Drug Delivery System: A Tool For Novel Drug Delivery System. International Journal of Drug Development & Research, 3 (3), 70-84, 2011.
- [28] Gürsoy A.Z., Kontrollü Salım Sistemleri: Transdermal Sistemler, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, İstanbul, 2002.
- [29] Değim, T., Deriden emilim ve deriye uygulanan yarı katı preparatlar, 338-364, Modern Farmasötik Teknoloji.
- [30] Ng, F.S., Rouse, J.J., Sanderson, D.F., Meidan, V., Eccleston, M.G, Validation of a Static Franz Diffusion Cell System for In Vitro Permeation Studies. An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists, 11(3): 1432-1441, 2010.

- [31] Wandera, D., Wickramasinghe, R.S., Husson, M.S., Stimuli-responsive membranes. *Journal of Membrane Science*, 357, 6–35, 2010.
- [32] Rattan, S., Sehgal, T., Stimuli-responsive membranes through peroxidation radiationinduced grafting of 2-hydroxyethyl methacrylate (2-HEMA) onto isotactic polypropylene film (IPP). *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 293, 107–118, 2012.
- [33] Liu, H., Liu, M., Ma, L., Chen, J., Thermo- and pH-sensitive comb-type grafted poly(N,N-diethylacrylamide-co-acrylic acid) hydrogels with rapid response behaviors. *European Polymer Journal*, 45, 2060–2067, 2009.
- [34] Idziak, I., Avoce, D., Lessard, D., Gravel, D., Zhu, X.X., Thermosensitivity of Aqueous Solutions of Poly(N,N-diethylacrylamide). *Macromolecules*. 32, 1260-1263, 1999.
- [35] Phillips, J.D., Gibson, I.M., Towards being genuinely smart: ‘isothermallyresponsive’ polymers as versatile, programmable scaffolds for biologically-adaptable materials. *Polymer Chemistry*, 6, 1033–1043, 2015.
- [36] Özcan, İ., Özer, Ö., Geleceğin polimerleri: Çevresel Faktörlere Duyarlı Akıllı Polimerler.
http://www.tfd.org.tr/kfcg/ebulten/28_KFCG_Ebulten_10_2009.pdf (Erişim tarihi: 14.02.2011)

- [37] Aguilar, R.M., Elvira, C., Gallardo, A., Vazquez, B., Roman, S.J., Smart Polymers and Their Applications as Biomaterials. Topics in Tissue Engineering, 3, 2007.
- [38] Ngadaonye, I.J., Geever, M.L., Killion, J., Higginbotham, L.C., Development of novel chitosan-poly(N,N-diethylacrylamide) IPN films for potential wound dressing and biomedical applications. Journal of Polymer Research, 20,161, 2013.
- [39] Song, C., Shi, W., Jiang, H., Tu, J., Ge, D., pH-sensitive characteristics of poly(acrylic acid)-functionalized anodic aluminum oxide (AAO) membranes. Journal of Membrane Science, 372, 340–345, 2011.
- [40] Zhao, X., Su, Y., Chen, W., Peng, J., Jiang, Z., pH-responsive and fouling-release properties of PES ultrafiltration membranes modified by multi-functional block-like copolymers. Journal of Membrane Science, 382, 222–230, 2011.
- [41] Durdağ, G., Sarmad, S., Cellulose Graft Copolymers: Synthesis, Properties, and Applications, 2013.
- [42] Singh, V., Tiwari, A., Pandey, S., Singh, K.S., Microwave-accelerated Synthesis and Characterization of Potato Starch-g-poly(acrylamide). Starch/Stärke, 58, 536–543, 2006.

- [43] Wei, D.H., Kun, J.W., Rong, H.L., Ming, M.X., The Graft Copolymerization of Corn Starch by Microwave Irradiation with Rheological Phase Reaction. *Journal of Applied Polymer Science*, 121, 1481–1487, 2011.
- [44] Singha, V., Kumar, P., Sanghi, R., Use of microwave irradiation in the grafting modification of the polysaccharides – A review. *Progress in Polymer Science*, 37, 340–364, 2012.
- [45] Bhunia, T., Giri, A., Nasim, T., Chattopadhyay, D., Bandyopadhyay, A., Uniquely different PVA-xanthan gum irradiated membranes as transdermal diltiazem delivery device. *Carbohydrate Polymers*, 95, 252– 261, 2013
- [46] Senturk, B.H., Macias, E.C., Kung, H.J., Muratoglu, K.O., Poly(vinyl alcohol)–acrylamide hydrogels as load-bearing cartilage substitute. *Biomaterials*, 30, 589–596, 2009.
- [47] Stöhr, O., Winsberg, J., Ritter, H., A Poly(vinyl alcohol)- graft -Copolyester: Synthesis of a Novel Graft Copolymer Containing Adamantane Moieties as Guest for Cyclodextrin. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 214, 1445–1451, 2013.
- [48] Hudson, S., Structure and Strength: Anisotropic Polyvinyl Alcohol Hydrogels and Spider Mite Silk Fibres. PhD thesis. The School of Graduate and Postdoctoral Studies The University of Western Ontario London, Ontario, Canada, 2011.

- [49] Sukhlaaied, W., Riyajan, A.S., Green Synthesis and Physical Properties of poly(Vinyl Alcohol) Maleated in an Aqueous Solutions. *Journal of Polymers and the Environment*, 22, 350–358, 2014.
- [50] Işıklan, N., Şanlı, O., Permeation and Separation Characteristics of Acetic Acid/Water Mixtures through Poly(vinyl alcohol-g-itaconic acid) Membranes by Pervaporation, Evapomeation, and Temperature-Difference Evapomeation. *Journal of Applied Polymer Science*, 93, 2322–2333, 2004.
- [51] Bhunia, T., Goswami, L., Chattapodhyay, D., Bandyopadhyay, A., Sustained transdermal release of diltiazem hydrochloride through electron beam irradiated different PVA hydrogel membranes. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 269, 1822–1828, 2011.
- [52] Korolev, A.B., Sinani, A.V., Noah, V.O., Plate, A.N., Effect of Specific Sorption of Monomers in Radical Copolymerization of Acrylamide with N,N-Diethylacrylamide. *Polymer Science Series B*. 48, 11–12, 2006.
- [53] Ngadaonye, I.J., Greever, M.L., Cloonan, O.M., Higginbotham, L.C., Photopolymerised thermo-responsive poly(N,N-diethylacrylamide)-based copolymer hydrogels for potential drug delivery applications. *Journal of Polymer Research*, 19, 9822, 2012.
- [54] Kwadkar, J., Chauhan, K.M., Intra-articular delivery of genipin cross-linked chitosan microspheres of flurbiprofen: Preparation, characterization, in vitro

and in vivo studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81, 563–572, 2012.

- [55] Kawadkar, J., Jain, R., Kishore, R., Pathak, A., Chauhan, K.M., Formulation and evaluation of flurbiprofen-loaded genipin cross-linked gelatin microspheres for intraarticular delivery. *Journal of Drug Targeting*, 21(2): 200–210, 2013.
- [56] Bhaskar, K., Anbu, J., Ravichandiran, V., Venkateswarlu, V., Rao, M.Y., Lipid nanoparticles for transdermal delivery of flurbiprofen: formulation, in vitro, ex vivo and in vivo studies. *Lipids in Health and Disease*, 8, 6, 2009.
- [57] Fang, Y.J., Hwang, L.T., Leu, L.Y., Effect of enhancers and retarders on percutaneous absorption of flurbiprofen from hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics*, 250, 313-325, 2003.
- [58] Idrees, MA., Rahman, NU., Ahmad, S., Ali, MY., Ahmad, I., Enhance transdermal delivery of flurbiprofen via microemulsions: Effects of different types of surfactants and cosurfactants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19 (6): 433-439, 2011.
- [59] Ibrahim, A.M.M., Sammour, A.Q., Hammad, A.M., Megrab, A.N., In Vitro Evaluation of Proniosomes as a Drug Carrier for Flurbiprofen. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 9, 3, 2008.

- [60] S. Uyanık, Biyolojik Uyumlu Polimer Matrix Membran Sistemlerden İlaç Salımı. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi, Ankara, 2014.
- [61] Huang, X., Brazel, S.C., On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems, *Journal of Controlled Release*, 73, 121–136, 2001.
- [62] Shi, Y., Xiong, D., Liu, Y., Wang, N., Zhao, X., Swelling, mechanical and friction properties of PVA/PVP hydrogels after swelling in osmotic pressure solution. *Materials Science and Engineering C*, 65, 172–180, 2016.
- [63] Feng, C., Yang, Y., Xiao, R., Qin, W., Song, H., Tang, X., Xu, H., Formation of flurbiprofen-ethanolamine complexes and their in vitro permeation across rat skin, Flurbiprofen-ethanolamine complexes/Asian. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3 (3): 122-130, 2008.
- [64] Rao, B.V.M., Reddy, K.C.B., Rao, S.T., Rao, A.C.M.K., Determination of flurbiprofen pellets 57% using drug release method by UV. *Rasayan Journal of Chemistry*, 2 (2): 418-420, 2009.
- [65] Fathi, M., Farajollahi, R.A., Entezami, A.A., Synthesis of fast response crosslinked PVA-g-NIPAAm nanohydrogels by very low radiation dose indilute aqueous solution, *Radiation Physics and Chemistry*, 86, 145–154, 2013.

- [66] Minhas, U.M., Ahmad, M., Ali, L., Sohail, M., Synthesis of chemically cross-linked polyvinyl alcohol-co-poly (methacrylic acid) hydrogels by copolymerization; a potential graft-polymeric carrier for oral delivery of 5-fluorouracil, Minhas et al. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 21,44, 2013.
- [67] Sukhlaaied, W., R,yajan, A.S., Synthesis and properties of carrageenan grafted copolymer with poly(vinyl alcohol). Carbohydrate Polymers, 98, 677– 685, 2013.
- [68] Malikov, Y.E., Muradov, B.M., Akperov, H.O., Eyvazova, M.G., Puskas, R., Madarasz, D., Nagy, L., Kukovecz, A., Konya, Z., Synthesis and characterization of polyvinylalcohol based multiwalled carbon nanotube nanocomposites. Physica E61, 129–134, 2014.
- [69] Dai, A.C., Chang, J.C., Kao, C.A., Tsai, B.W., Chen, S.W., Liu, M.W., Shih, P.W., Ma, C.C., Polymer actuator based on PVA/PAMPS ionic membrane: Optimization of ionic transport properties. Sensors and Actuators A, 155, 152–162, 2009.
- [70] Guerrouani, N., Mas, A., Schue, F., Synthesis of Poly(vinyl alcohol)-graft-poly(e-caprolactone) and poly(vinyl alcohol)-graft-poly(lactide) in Melt with Magnesium Hydride as Catalyst. Journal of Applied Polymer Science, 113, 1188–1197, 2009.

- [71] Wei, B.Q., Luo, L.Y., Zhang, H.C., Fan, H.L., Chen, S.Y., Assembly of Cu nanoparticles in a polyacrylamide grafted poly(vinyl alcohol) copolymer matrix and vapor-induced response. *Sensors and Actuators B*, 134, 49–56, 2008.
- [72] Guerrouani, N., Couturaud, B., Mas, A., Schue, F., Robin, J.J., Environment-friendly synthesis of amphiphilic polyester-graft-poly(vinyl alcohol). *European Polymer Journal*, 49, 1621–1633, 2013.
- [73] Kharazmi, A., Faraji, N., Hussin, M.R., Saion, E., Yunus, M.M.W., Behzad, K., Structural, optical, opto-thermal and thermal properties of ZnS–PVA nanofluids synthesized through a radiolytic approach. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 6, 529–536, 2015.
- [74] Bai, L., Wang, C., Jin, J., Liu, Y., Graft Copolymerization of Styrene onto Poly(vinyl alcohol) Initiated by Potassium Diperiodatocuprate(III), *Iranian Polymer Journal*, 18 (11): 847-855, 2009.
- [75] Wie, B.Q., Luo, L.Y., Fu, F., Gao, J.L., Song, W.Y., Assembly and Characterization of Ag Nanoparticles in PAM-g-PVA/PVP Semi-interpenetrating Network Hydrogels. *Colloid Journal*, 75 (1): 34–39, 2013.
- [76] Ngadaonye, I.J., Geever, M.L., Cloonan, O.M., Higginbotham, Photopolymerised thermo-responsive poly(N,N-diethylacrylamide)-based

copolymer hydrogels for potential drug delivery applications. *Journal of Polymer Research*, 19, 9822, 2012.

[77] Chu, Q.L., Zou, N.X., Knoll, W., Förch, R., Thermosensitive surfaces fabricated by plasma polymerization of N,N-diethylacrylamide. *Surface & Coatings Technology*, 202, 2047–2051, 2008.

[78] Chen, J., Liu, M., Jin, S., Liu, H., Synthesis and characterization of κ -carrageenan/poly(*N,N*-diethylacrylamide) semi-interpenetrating polymer network hydrogels with rapid response to temperature. *Polymers for Advanced Technologies*, 19, 1656-1663, 2008.

[79] Erdik, E., *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler* , Gazi Kitabevi, Ankara.

[80] Rajeswari, N., Selvasekarapandian, S., Karthikeyan, S., Ssnjeeviraja, C., Iwai, Y., Kawamura, J., Structural, vibrational, thermal, and electrical properties of PVA/PVP biodegradable polymer blend electrolyte with CH₃COONH₄. *Ionics*, 19, 1105–1113, 2013.

[81] Yang, C.C., Lee, J.Y., Chiu, J.S., Lee, T.K., Chien, C.W., Lin, T.C., Huang, A.C., Preparation of a PVA/HAP composite polymer membrane for a direct ethanol fuel cell (DEFC). *Journal of Applied Electrochemistry*, 38, 1329–1337, 2008.

- [82] Son, Y.H., Ryu, H.J., Lee, H., Nam, S.Y., Bioinspired Templating Synthesis of Metal–Polymer Hybrid Nanostructures within 3D Electrospun Nanofibers. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 5, 6381–6390, 2013.
- [83] Cavusoglu, J., Kusefoglu, H.S., Oleophilic Modification of Poly(vinyl alcohol) Films by Functionalized Soybean Oil Triglycerides, *Journal of Applied. Polymer Science*, 119, 2431–2438, 2011.
- [84] Luo, j., Pardin, C., Zhu, X.X., Lubell, D.W., Preparation, Characterization, and Application of Poly(vinyl alcohol)-graft-Poly(ethylene glycol) Resins: Novel Polymer Matrices for Solid-Phase Synthesis. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 9, 582-591, 2007.
- [85] Christova, D., Ivanova, S., Ivanova, G., Water-soluble temperature-responsive poly(vinyl alcohol-co-vinyl acetal)s, *Polymer Bulletin*, 50, 367-372, 2003.
- [86] Ding, J., Chen, C.S., Wang, L.X., Wang, Z.Y., Synthesis and Properties of Thermoplastic Poly(vinyl Alcohol)-Graft-Lactic Acid Copolymers. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 48, 788–793, 2009.
- [87] Spevacek, J., Geschke, D., Ilavsky, M., ^1H NMR study of temperature collapse of linear and crosslinked poly(N,N-diethylacrylamide) in D_2O . *Polymer*, 42, 463–468, 2001.

- [88] Li, H., Yu, B., Matsushima, H., Hoyle, E.C., Lowe, B.A., The Thiol-Isocyanate Click Reaction: Facile and Quantitative Access to ω -End-Functional Poly(N,N-diethylacrylamide) Synthesized by RAFT Radical Polymerization. *Macromolecules*, 42, 6537–6542, 2009.
- [90] Padavan, T.D., Hamilton, M.A., Millon, E.L., Boughner, R.D., Wan, W., Synthesis, characterization and in vitro cell compatibility study of a poly(amic acid) graft/cross-linked poly(vinyl alcohol) hydrogel. *Acta Biomaterialia*, 7, 258–267, 2011.
- [91] Lejardi, A., Etxeberria, A., Meaurio, E., Sarasua, R.J., Novel poly(vinyl alcohol)-g-poly(hydroxy acid) copolymers: Synthesis and characterization. *Polymer*, 53, 50-59, 2009.
- [92] Guerrouani, N., Mas, A., Schue, F., Synthesis of poly(vinyl alcohol)-graft-poly(ϵ -caprolactone) and poly(vinyl alcohol)-graft-poly(lactide) in melt with magnesium hydride as Catalyst. *Journal of Applied Polymer Science*, 113 (2): 1188–1197, 2009.
- [93] Ren, C., Liu, X., Jiang, X., Sun, G., Huang, X., Polyisobutylene-b-Poly(N,N-diethylacrylamide) Well-Defined Amphiphilic Diblock Copolymer: Synthesis and Thermo-Responsive Phase Behavior, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 53, 1143–1150, 2015.

- [94] Ali, M.A., Ajji, Z., Investigation and characterization of PVA-g-AAc/Zol membranes for possible practical use in separation processes. *Radiation Physics and Chemistry*, 78, 927–932, 2009.
- [95] Yang, J., Hu, D.D., Zhang, H., Preparation and thermally induced adhesion properties of a poly(vinyl alcohol)-g-N-isopropylacrylamide copolymer membrane. *Reactive & Functional Polymers*, 72, 438–445, 2012.
- [96] Tudorachi, N., Lipsa, R., Biodegradable poly(vinyl alcohol-lactic acid-aspartic acid) copolymers. *e-Polymers*, no. 122, 2009.
- [97] Gwon, J.H., Lim, M.Y., An, J.S., Youn, H.M., Seol, H.H., Chang, N.H., Nho, C.Y., Characterization of PVA/glycerin hydrogels using γ -irradiation for advanced wound dressings. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 26 (6): 1686-1688, 2009.
- [98] Sadhu, D.A., Soni, A., Garg, M., Thermal Studies of the Starch and Polyvinyl Alcohol based Film and its Nano Composites, Sadhu et al. *J Nanomedic Nanotechnol*, <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7439.S7-002>, 2015.
- [99] Sukhlaaied, W., Riyajan, A.S., Synthesis and properties of carrageenan grafted copolymer with poly(vinyl alcohol). *Carbohydrate Polymers*, 98, 677– 685, 2013.

- [100] Chowdhury, P., Pal, M.C., Graft copolymerization of methyl acrylate onto polyvinyl alcohol using Ce(IV) initiator. *European Polymer Journal*, 35, 2207-2213, 1999.
- [101] Singh, B., Sharma, V., Design of psyllium–PVA–acrylic acid based novel hydrogels for use in antibiotic drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 389, 94–106, 2010.
- [102] Qi, J., Lv, W., Zhang, G., Zhang, F., Fan, X., Poly (N-isopropylacrylamide) on Two-dimensional Graphene Oxide Surfaces. *Electronic Supplementary Material (ESI) for Polymer Chemistry*, 2012.
- [103] Guilherme, R.M., Silva, D.R., Rubira, F.A., Geuskens, G., Muniz, C.E., Thermo-sensitive hydrogels membranes from PAAM networks and entangled PNIPAAm: effect of temperature, cross-linking and PNIPAAm contents on the water uptake and permeability. *Reactive & Functional Polymers*, 61: 233–243, 2004.
- [104] Chowdhury, P., Banerjee, M., Graft Polymerization of Methyl Methacrylate onto Polyvinyl Alcohol Using Ce(IV) Initiator. *Journal of Applied Polymer Science*, 70, 523–527, 1998.
- [105] Guo, J.M., Xia, J.J., Fan, Z., Zhao, Z., Mi, F.H., Preparation and Characterization of Ultra-Low Molecular Weight Poly(vinyl alcohol) Graft Copolymer. *Journal of Applied Polymer Science*, 113, 3954–3962, 2009.

- [106] Vidović, E., Klee, D., Höcker, H., Synthesis and Characterization of Poly(vinyl alcohol)-graft-[poly(D,L-lactide)/poly(D,L-lactide-co-glycolide)] Hydrogels. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 45, 4536–4544, 2007.
- [107] Kartal, F., Akkaya, A., Kilinc, A., Immobilization of porcine pancreatic lipase on glycidyl methacrylate grafted poly vinyl alcohol. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 57, 55–61, 2009.
- [108] Sang, Y., Xiao, H., Preparation and application of cationic cellulose fibers modified by in situ grafting of cationic PVA. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 335, 121–127, 2009.
- [109] Thakur, K.V., Thakur, K.M., Gupta, K.R., Graft copolymers from cellulose: Synthesis, characterization and evaluation. *Carbohydrate Polymers*, 97, 18– 25, 2013.
- [110] Tian, B., Dong, W., Liu, Y., Grafting poly(vinyl alcohol) onto polybutadiene rubber latex particles by pre-irradiation. *Radiation Physics and Chemistry*, 135, 81-87, 2017.
- [111] Liu, L., Li, Y., Fang, Y., Chen, L., Microwave-assisted graft copolymerization of 3-caprolactone onto chitosan via the phthaloyl protection method. *Carbohydrate Polymers*, 60, 351–356, 2005.

- [112] Singh, V., Tiwari, A., Tripathi, N.D., Sanghi, R., Microwave enhanced synthesis of chitosan-graft-polyacrylamide. *Polymer*, 47, 254–260, 2006.
- [113] Huacai, G., Wan, P., Dengke, L., Graft copolymerization of chitosan with acrylic acid under microwave irradiation and its water absorbency. *Carbohydrate Polymers*, 66, 372–378, 2006.
- [114] Pedram, Y.M., Lagos, A., Retuert, J.P., Study of the effect of reaction variables on grafting of polyacrylamide onto chitosan. *Polymer Bulletin*, 48, 93-98, 2002.
- [115] Liu, Y., Zhang, J., Zhang, R., Zhou, W., Li, S., Grafting of 4-Vinyl Pyridine onto Poly(vinyl alcohol) Initiated by Potassium Diperiodatocuprate(III). *Polymer Science Series B*, 48(4): 165–169, 2006.
- [116] Shaffie, A.K., Moustafa, B.A., Saleh, H.N., Nasr, E.H., Effect of Polyvinyl Alcohol of Different Molecular Weights as Protective Colloids on the Kinetics of the Emulsion Polymerization of Vinyl Acetate. *Journal of American Science*, 6 (10): 1202-1212, 2010.
- [117] Nakazato, K.P., Mohammed, J., Hijerten, S., Studies of Some Experimental Conditions for the Polymerization of the Continuous Beds (Cross-Linked Polyacrylamide Gels) in Order to Improve Their Chromatographic Properties. *Chromatographia*, 39: 11/12, 1994

- [118] Zhang, T.J., Bhat, R., Jandt, D.K., Temperature-sensitive PVA/PNIPAAm semi-IPN hydrogels with enhanced responsive properties, *Acta Biomaterialia*, 5 (1): 488–497, 2009.
- [119] Singh, V., Tripathi, N.D., Tiwari, A., Sanghi, R., Microwave synthesized chitosan-graft-poly(methylmethacrylate): An efficient Zn²⁺ ion binder. *Carbohydrate Polymers*, 65, 35–41, 2006.
- [120] Pourjavadi, A., Mahdavinia, R.G., Mehr, J.M., Omidian, H., Modified Chitosan. I. Optimized Cerium Ammonium Nitrate-Induced Synthesis of Chitosan-graft- Polyacrylonitrile. *Journal of Applied Polymer Science*, 88, 2048–2054, 2003.
- [121] Thakur, K.V., Singha, S.A., KPS-Initiated Graft Copolymerization onto Modified Cellulosic Biofibers. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 15, 471–485, 2010.
- [122] Liu, Y., Liu, X., Liu, Y., Zhang, J., Deng, K., Liu, Z., Graft copolymerization of methyl acrylate onto poly(vinyl alcohol) initiated by potassium dperiodatoargentate(III). *Polymer International*, 53, 1611–1616, 2004.
- [123] Chowdhury, P., Graft copolymerization of ethyl methacrylate onto polyvinyl alcohol using ceric ion initiator. *Indian Journal of Chemical Technology*, 5, 346–350, 1998.

- [124] Bian, F., Liu, M., Complexation between poly(N,N-diethylacrylamide) and poly(acrylic acid) in aqueous solution. *European Polymer Journal*, 39, 1867–1874, 2003.
- [125] He, N., Wang, Y., Lu, Z., Temperature responsive “tadpole-shaped” protein–polymer hybrids and their selfassembly behavior. *Polymers for Advanced Technologies*, 27 (10): 1376-1382, 2016.
- [126] Olukman, M., Şanlı, O., Solak, K.E., Synthesis of magnetite in poly(vinyl alcohol) matrix and its use in separation of acetone/water mixtures via pervaporation, vapor permeation with and without temperature difference methods. *Vacuum*, 120, 107-115, 2015.
- [127] Dai, A.C., Chan, J.C., Kao, C. A., Tsai, B.W., Chen, S.W., Liu, M.W., Shih, P.W., Ma, C.C., Polymer actuator based on PVA/PAMPS ionic membrane: Optimization of ionic transport properties. *Sensors and Actuators A*, 155, 152–162, 2009.
- [128] Ravindrachary, V., Ismayil, Nayak, P.S., Dutta, D., Pujari, K.P., Free volume related fluorescent behavior in electron beam irradiated chalcone doped PVA. *Polymer Degradation and Stability*, 96, 1676-1686, 2011.
- [129] Hu, Y., Wang, Q., Tang, M., Preparation and properties of Starch-g PLA/poly(vinyl alcohol) composite film. *Carbohydrate Polymers*, 96, 384–388, 2013.

- [130] Wei, L., Ye, Lin., Preparation and property of poly(vinyl alcohol) grafted with butyl glycidyl ether. *Journal of Applied Polymer Science*, 129 (6): 3757-3763, 2013.
- [131] Işıklan, N., Şanlı, O., Separation characteristics of acetic acid–water mixtures by pervaporation using poly(vinyl alcohol) membranes modified with malic acid. *Chemical Engineering and Processing*, 44, 1019–1027, 2005.
- [132] Ricciardi, R., Auriemma, F., Rosa, D.C., Laupretre, F., X-ray Diffraction Analysis of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels, Obtained by Freezing and Thawing Techniques. *Macromolecules*, 37, 1921-1927, 2004.
- [133] Mahmood, A., Bano, S., Kim, G.S., Holee, K., Water–methanol separation characteristics of annealed SA/PVA complex membranes. *Journal of Membrane Science*, 415–416, 360–367, 2012.
- [134] Martins, F.A., Bueno, A.V.P., Follmann, M.D.H., Nocchi, R.S., Nakamura, V.C., Rubira, F.A., Muniz, C.E., Synthesis, characterization and cytotoxicity of TMC-graft-poly(vinyl alcohol) copolymers. *Carbohydrate Research*, 381, 153–160, 2013.
- [135] Guo, R., Du, X., Zhang, R., Deng, L., Dong, A., Zhang, J., Bioadhesive film formed from a novel organic–inorganic hybrid gel for transdermal drug delivery system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79, 574–583, 2011.

- [136] Bhajantri, F.R., Ravindrachary, V., Harisha, A., Ranganathaiah, C., Kumaraswamy, N.G., Effect of barium chloride doping on PVA microstructure: positron annihilation study. *Applied Physics A*, 87, 797–805, 2007.
- [137] Gupto, B., Agarwal, R., Alam, S.M., Preparation and Characterization of Polyvinyl Alcohol-Polyethylene Oxide-Carboxymethyl Cellulose Blend Membranes. *Journal of Applied Polymer Science*, 127 (2): 1301-1308, 2013.
- [138] Nazri, M.A.N., Lau, J.W., Padaki, M., Ismail, F.A., A facile modification approach for polyacrylonitrile-based UF hollow fiber membrane utilizing polyacrylonitrile-g-poly(vinyl alcohol) graft copolymer. *Journal of Polymer Research*, 21 (11): 2014.
- [139] Wang, J., Ye, L., Structure and properties of hydrophobic cationic poly(vinyl alcohol). *Polymer International*, 61, 571–580, 2012.
- [140] Ni, C., Lu, R., Tao, L., Shi, G., Li, X., Qin, C., Synthesis of poly(vinyl alcohol graft-lactic acid) copolymer and its application as medical anti-tissue adhesion thin film. *Polymer Bulletin*, 72, 1515–1529, 2015.
- [141] Zhu, Z., Zhuo, R., Slow release behavior of starch-g-poly(vinyl alcohol) matrix for 2,4,5-tri chloro phenoxy acetic acid herbicide. *European Polymer*, 37, 1913-1919, 2001.

- [142] Chouhan, S., Bhatt, R., Bajpai, K.A., Bajpai, J., Katare, R., Investigation of UV Absorption and Antibacterial Behavior of Zinc Oxide Containing Poly(vinyl alcohol-g-acrylonitrile) (PVA-g-PAN) Nanocomposites Films. *Fibers and Polymers*, 16(6): 1243-1254, 2015.
- [143] Atta, M.A., Elsayed, M.A., Shafy, I.H., Uses of Electron-Beam Irradiation to Prepare pH- and Temperature-Sensitive Hydrogels from Reactive Poly(vinyl alcohol) Grafts. *Journal of Applied Polymer Science*, 108, 1706–1715, 2008.
- [144] Asman, G., Şanlı, O., Characteristics of Permeation and Separation for Acetic Acid–Water Mixtures Through Poly(Vinyl Alcohol) Membranes Modified with Poly(Acrylic Acid). *Separation Science and Technology*, 38(9): 1963–1980, 2003.
- [145] Işıklan, N., Şanlı, O., Separation characteristics of acetic acid–water mixtures by pervaporation using poly(vinyl alcohol) membranes modified with malic acid. *Chemical Engineering and Processing*, 44, 1019–1027, 2005.
- [146] Alghezawi, N., Şanlı, O., Aras, L., Asman, G., Separation of acetic acid–water mixtures through acrylonitrile grafted poly(vinyl alcohol) membranes by pervaporation. *Chemical Engineering and Processing*, 44, 51–58, 2005.
- [147] Asman, G., Şanlı, O., Tuncel, D., pH- and Temperature-Sensitive In Vitro Release of Salicylic Acid through Poly(vinyl alcohol-g-acrylamide) Membranes. *Journal of Applied Polymer Science*, 107, 3005–3012, 2008.

- [148] Al-ghezawi, N., Jordan, K., Şanlı, O., Işıklan, N., Permeation and Separation Characteristics of Acetic Acid-Water Mixtures by Pervaporation through Acrylonitrile and Hydroxy Ethyl Methacrylate Grafted Poly(vinyl alcohol) Membrane. *Separation Science and Technology*, 41, 2913–2931, 2006.
- [149] Liu, J., Lin, S., Li, L., Liu, E., Release of theophylline from polymer blend hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics*, 298, 117–125, 2005.
- [150] Weia, B.Q., Luo, L.Y., Gao, J.L., Wang, Q., Wang, J.D., Synthesis, Characterization and Swelling Kinetics of Thermoresponsive PAM-*g*-PVA/PVP Semi IPN Hydrogels. *Polymer Science Series A*, 53 (8): 707-714, 2011.
- [151] Park, C.H., Meertens, M.R., Mulder, V.H.M., Smolders, C.A., Pervaporation of alcohol-toluene mixtures through polymer blend membranes of poly (acrylic acid) and poly (vinyl alcohol). *Journal of Membrane Science*, 90, 265-274, 1994.
- [152] Lup, J.S., Lee, T.D., Chen, Y.J., Chiu, H.C., Hu, C.C., Jean, C.Y., Laf, Y.J., Diffusivity enhancement of water vapor in poly(vinyl alcohol)-fumed silica nano-composite membranes: Correlation with polymer crystallinity and free-volume properties. *Journal of Membrane Science*, 325 (2): 831-839, 2008.
- [153] Cai, T., Li, M., Zhang, B., Neoh, G.K., Kang, T.E., Hyperbranched polycaprolactone-click-poly(N-vinylcaprolactam) amphiphilic copolymers and

their applications as temperature-responsive membranes. *Journal of Materials Chemistry B*, 2, 814-825, 2014.

[154] Rosa, d.a. R.V., Woisel, P., Hoogenboom, R., Supramolecular control over thermoresponsive polymers. *Materials Today*, 19(1): 44-55, 2016.

[155] Nonaka, T., Yoda, T., Kurihara, S., Swelling Behavior of Thermosensitive Polyvinyl Alcoholgraft- N isopropylacrylamide Copolymer Membranes Containing Carboxyl Groups and Properties of Their Polymer Solutions. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 36, 3097–3106, 1998.

[156] Sukhlaaied, W., Riyajan, S., Green robust pH–temperature-sensitive Maleated poly(vinyl alcohol)-g-gelatin for encapsulated capsaicin. *Polymer Bulletin*, 73, 2303–2320, 2016.

[157] Alexander, S., Vos, M.W., Castle, C.T., Cosgrove, T., Prescott, W.S., Growth and Shrinkage of Pluronic Micelles by Uptake and Release of Flurbiprofen: Variation of Ph. *Langmuir*, 28, 6539–6545, 2012.

[158] Chandran, S., Roy, A., Saha, N.R., Effect of pH and Formulation Variables on In Vitro Transcorneal Permeability of Flurbiprofen: A Technical Note. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 9, No. 3, 2008.

- [159] Bhardwaj, P., Singh, S., Formulation and in vitro evaluation of pH-Sensitive chitosan beads of flurbiprofen. *Indian Journal of Drugs*, 1 (2): 48-54, 2013.
- [160] Park, E.S., Nho, C.Y., Lim, M.Y., Kim, H., Preparation of pH-Sensitive Poly(vinyl alcohol-gmethacrylic acid) and Poly(vinyl alcohol-g-acrylic acid) Hydrogels by Gamma Ray Irradiation and Their Insulin Release Behavior. *Journal of Applied Polymer Science*, 91, 636–643, 2004.
- [161] Anirudhan, S.T., Nair, S.S., Nair, S.A., Fabrication of a bioadhesive transdermal device from chitosan and hyaluronic acid for the controlled release of lidocaine. *Carbohydrate Polymers*, 152, 687–698, 2016.
- [162] Seeli, S.D., Dhivya, S., Selvamurugan, N., Prabakaran, M., Guar gum succinate-sodium alginate beads as a pH-sensitive carrier for colon-specific drug delivery, *International Journal of Biological Macromolecules*, 91, 45–50, 2016.
- [163] Sukhlaaied, W., Riyajan, A.S., Green robust pH–temperature-sensitive maleated poly(vinyl alcohol)-g-gelatin for encapsulated capsaicin. *Polymer Bulletin*, 73, 2303–2320, 2016.
- [164] Rosiaux, Y., Velghe, C., Muschert, S., Chokshi, R., Leclercg B., Siepmann F., Siepmann, J., Mechanisms controlling theophylline release from ethanol-resistant coated pellets. *Pharmaceutical Research*, 31 (3): 731-41, 2014.

- [165] Mokhtar, M., Sammour, A.O., Hammada, A.M., Megrab, A.N., Effect of some formulation parameters on flurbiprofen encapsulation and release rates of niosomes prepared from proniosomes. *International Journal of Pharmaceutics*, 361, 104–111, 2008.
- [166] Dutta, J., Synthesis and Characterization of γ -irradiated PVA/PEG/CaCl₂ Hydrogel for Wound Dressing. *American Journal of Chemistry*, 2 (2): 6-11, 2012.
- [167] Zhan, X., Chen, S., Tang, G., Mao, Z., A new poly(2-hydroxy-3-phenoxypropylacrylate, 4-hydroxybutyl acrylate, diethyl maleate) membrane controlled clonidine linear release in the transdermal drug delivery system. *European Polymer Journal*, 43, 1588–1594, 2007.
- [168] Shi, J., Liu, X., Shang, Y., Cao, S., Biomineralized polysaccharide alginate membrane for multi-responsive controlled drug delivery. *Journal of Membrane Science*, 352, 262–270, 2010.
- [169] Lee, C.R., Grodzinsky, A.J., Spector, M., The effects of cross-linking of collagen-glycosaminoglycan scaffolds on compressive stiffness, chondrocyte-mediated contraction, proliferation and biosynthesis. *Biomaterials*, 22(23): 3145-3154, 2001.

- [170] Lakouraj, M.M., Tajbakhsh, M., Mokhtary, M., Synthesis and swelling characterization of crosslinked PVP/PVA hydrogels. Iranian Polymer journal. 14(12): 1022-1030, 2005.
- [171] Fang, Y.J., Chiu, C.H., Wu, T.J., Chiang, R.Y., Hsu, H.S., Fatty acids in *Botryococcus braunii* accelerate topical delivery of flurbiprofen into and across skin. International Journal of Pharmaceutics, 276, 163–173, 2004.
- [172] Pathan, B.I., Setty, M.C., Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 8 (2): 173, 2009.
- [173] Chi, C.S., Park, S.E., Kim, H., Effect of penetration enhancers on flurbiprofen permeation through rat skin. International Journal of pharmaceutics, 126, 267-274, 1995.
- [174] Charoo, A.N., Shamsheer, A.A.A., Kohli, K., Pillai, K., Rahman, Z., Improvement in bioavailability of transdermally applied flurbiprofen using tulsi (*Ocimum sanctum*) and turpentine oil. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 62 (2): 300-307, 2008.
- [175] Cosmotruth, Personal care ingredients: dispelling myths with science
<https://cosmotruth.wordpress.com/tag/skin-layers/>

- [176] Kim, J.M., Doh, J.H., Choi, K.M., Chung, J.S., Shim, K.C., Kim, D.D., Kim, S.J., Yong, S.C., Choi, G.H., Skin Permeation Enhancement of Diclofenac by Fatty Acids. *Drug Delivery*, 15, 373–379, 2008.
- [177] Williams, C.A., Barry, W.B., Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, 603– 618, 2004.
- [178] Fang, Y.L., Hwang, L.T., Leu, L.Y., Effect of enhancers and retarders on percutaneous absorption of flurbiprofen from hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics*, 250, 313-325, 2003.
- [179] Kanikkannan, N., Kandimalla, K., Lamba, S.S., Singh, M., Structure-activity Relationship of Chemical Penetration Enhancers in Transdermal Drug Delivery, *Current Medicinal Chemistry*, 6, 1999.
- [180] Jadhav, K.J., Sreenivas, A.S., Review on Chemical Permeation Enhancer Used in Transdermal Drug Delivery System. *International Journal of Science Innovations and Discoveries*, 2 (6): 204-217, 2012.
- [181] Kurşun, F., Işıklan, N., Development of thermo-responsive poly(vinyl alcohol)-g-poly(N-isopropylacrylamide) copolymeric membranes for separation of isopropyl alcohol/water mixtures via pervaporation. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 41, 91-104, 2016.

