

Merkezi Bir Kompozit Tasarım Kullanılarak Karboksimetil Selüloz Temelli Hidrojelin Şişme Oranının Belirlenmesi

İlkay KONÇE¹, Ebru ÇUBUK DEMİRALAY^{2*}, Yaşar Doğan DALDAL³

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 32200, Isparta, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, 32200, Isparta, Türkiye

³Kahramanmaraş İstiklal Üniversitesi, Elbistan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, 46300, Kahramanmaraş, Türkiye

(Alınış / Received: 25.08.2021, Kabul / Accepted: 29.11.2021, Online Yayınlanma / Published Online: 25.12.2021)

Anahtar Kelimeler

Hidrojel,
Şişme davranışı,
Optimizasyon,
Merkezi kompozit dizayn

Özet: Bu çalışmada, çapraz bağlayıcı olarak sitrik asit kullanılarak karboksimetil selüloz temelli hidrojel sentezlenmesi ve su tutma kabiliyetinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Maksimum su emme kapasitesine sahip hidrojin sentezi için en uygun miktarları belirlemek ve hidrojin sentezinde yer alan faktörlerin ana etkisini ve etkileşim etkisini incelemek için merkezi kompozit tasarım metodu kullanılmıştır. Polimer bileşimi, sodyum karboksimetil selüloz, sitrik asit ve polietilen glikol 6000/10000 konsantrasyonu (%w/v) gibi ana faktörlerin şişme hızı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Ürün bileşeninin optimizasyonu ve tüm verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi Minitab 17 İstatistik Yazılımı programı ile yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde süper emici hidrojin optimum koşullar altında üretildiğini göstermiştir.

Determination of Swelling Ratio on Carboxymethyl Cellulose-Based Hydrogel Using A Central Composite Design

Keywords

Hydrogel,
Swelling behavior,
Optimization,
Central composite design

Abstract: This study, it was aimed to synthesize carboxymethyl cellulose-based hydrogel using citric acid as a cross linker and to evaluate its water-holding ability. The central composite design method was used to determine the optimal amounts for the synthesis of the hydrogel with its maximum water absorption capacity and to examine the main effect and interaction effect of the factors involved in the synthesis of the hydrogel. The effect of main factors such as polymer composition, sodium carboxymethyl cellulose, citric acid, and polyethylene glycol concentration (w/v%) on swelling rate was evaluated. Optimization of the product component and statistical evaluation of all data were carried out with the Minitab Statistical Software program. When the results were evaluated, it showed that the super absorbent hydrogel was produced under optimum conditions.

1. Giriş

Hidrojeller, fiziksel, kimyasal veya ışığa çapraz bağlama ile hazırlanabilen, üç boyutlu polimerik ağ yapılarıdır. Bu yapılar, kendisinden onlarca kat fazla ağırlıktaki suyu bünyesinde tutmasının yanı sıra, çözünmeme özelliğine de sahiptirler. Yapılarındaki gözenekler, bileşiklerin jel matrisine yüklenmesini ve ardından da jel ağı boyunca, farklı büyüklükteki moleküllerin difüzyon katsayısına bağlı bir oranda salınımına olanak sağlar. Bu özellikler, belirlenen etki alanına göre, belirli bir oranda terapötik yani tedavi edici maddelerin etkin taşıyıcıları yapar [1,2]. Polisakkarit temelli hidrojeller, akıllı malzemeler gibi davranırlar ve çeşitli uygulamalarda yaygın şekilde

kullanılabilirler. Selüloz, geleneksel malzemelere alternatif, çevre dostu bir polisakkarittir ve birçok uygulamada genişçe kullanım alanı vardır. Günümüzde selüloz türevlerine dayalı hidrojeller, ilaç endüstrisi ve tarımda büyük bir popülerlik kazanmıştır [3]. Selüloz, yeryüzünde bol miktarda bulunan karbonhidrat polimeridir. Doğal bir polimer olan selüloz, sentetik polimerlerde olduğu gibi basit ve tekrarlanan birimlerden oluşur. Ayrıca biyoyumludur, biyolojik olarak parçalanabilir, toksik değildir ve ucuzdur. Selüloz ve türevleri, çok sayıda hidroksil grubuna sahip olduklarından, hidrojellerin hazırlanmasında kullanılırlar. Bunlar içerisinde selüloz eterleri, iki ana selüloz türevini kapsamaktadır. Selüloz eterleri, genellikle

*Ebru ÇUBUK DEMİRALAY: ebrucubuk@sdu.edu.tr

hidrofiliktir ve suya maruz kaldıklarında hidrojele dönüşür. İyi çözünürlük, yüksek kimyasal direnç, toksik olmama, düşük maliyet ve doğal malzeme olma gibi özelliklere sahip selüloz eterleri, yapı malzemelerinde, gıda, ilaç ve kozmetik formülasyonlarında, stabilizatör ve ana bileşen olarak kullanılır. En sık kullanılan selüloz eterleri, metil selüloz (MC), etil selüloz (EC), hidrosietil selüloz (HEC), karboksimetil selüloz (CMC), sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC), hidrosipropil selüloz (HPC) ve hidrosipropilmetil selülozdur (HPMC) [4].

Yukarıda belirtilen selüloz eterleri arasında, sadece sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC) bir polielektrolittir ve bu nedenle, pH ve iyonik mukavemet değişkenliğine duyarlılık gösteren akıllı bir selüloz türevidir. Selüloz temelli bir hidrojelde, sodyum karboksimetil selülozun varlığı, şişme kabiliyeti sağlamaktadır. Sodyum karboksimetil selülozun polielektrolit doğası, süper absorban hidrojellerin geliştirilmesi için idealdir [5]. NaCMC yüksek biyoyumluluğu, biyolojik olarak bozunabilirliği ve düşük immünojenitesi sayesinde, belirlenen bölgeye özgü veya kontrollü ilaç salınımının taşıyıcı matrisleri olarak, farmasötik ürünlerde kullanım için çok önemli bir potansiyele sahiptir. Yapılan inceleme neticesinde NaCMC hidrojellerinin, mükemmel şişme ve viskodinamik elastikiyet sergilediği tespit edilmiştir. Birçok araştırmacı, çoğunlukla fiziksel veya kimyasal çapraz bağlama ajanları kullanarak NaCMC temelli hidrojeller hazırlamıştır [6-9]. NaCMC temelli hidrojellerin hazırlanması için kullanılan çapraz bağlama ajanlarının birçoğunun, toksik özellikte olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, toksik çapraz bağlama ajanlarının yerine polikarboksilik asitler, NaCMC temelli hidrojellerin hazırlanması için hem toksik olmayan hem de ucuz bir alternatif olarak kullanılmıştır. Son zamanlarda, çeşitli selüloz türev sistemlerinde çapraz bağlama maddesi olarak sitrik asit kullanılmış ve literatürde selüloz veya selüloz türevi polimerlerin sitrik asit ile çapraz bağlanma reaksiyonunu açıklamak için farklı mekanizmalar önerilmiştir [10-12].

Polietilen glikol (PEG), hidrojel üretimi ve uygulamasında belirgin avantaj sağlayan hidrofilik monomer olarak bilinir ancak aynı zamanda yapısındaki etilen gruplarından dolayı bir miktar hidrofobik özelliğe de sahiptir [13]. Bu özelliği sayesinde hidrofobik ilaç moleküllerini hapsedme yeteneğine sahiptir. Suda ve ayrıca birçok organik çözücüde çözünen bir polieterdir. PEG toksik değildir, bu nedenle biyolojik uygulamalar için idealdir. Yapısında bulunan hidroksil grupları, farklı fonksiyonel gruplarla, kolaylıkla reaksiyona girebilir [12]. PEG, belirli formülasyonlara eklendikten sonra, formülasyonun yavaş salınmasına izin verir, böylece kontrollü salınım sağlar. Ayrıca ABD Gıda ve İlaç

Dairesi (FDA) tarafından insanlarda kullanımı için onaylanmış bir kimyasal grubudur [14].

Hidrofobik bileşik ile hidrofilik polimerin birbirini dışlaması nedeniyle, hidrofilik hidrojellere hidrofobik bileşiği yüklemek ve salınımlarını kontrol etmek zordur. Bu sebeple, hidrofilik olan CMC temelli hidrojellere, hidrofilik bileşiklerin yüklenmesi tercih edilir. Bu tip hazırlanacak olan hidrojellere, hidrofobik bileşikler yüklenmek istenildiğinde ise, çözünürlüğü artırıcı siklodekstrin ve türevleri polimer çözeltilerine ilave edilir. Siklodekstrinler, toksik olmayan α -D-gluko piranoz monomerlerinden oluşan siklikoligo-sakkaritlerdir. Siklodekstrinler, hidrofobik bileşik moleküllerinin suda çözünürlüğünün artırılması ve inklüzyon komplekslerinin oluşturulması için farmasötik alanda yaygın kullanım alanına sahiptir [15-17]. Siklodekstrinler suda çözünebilme özelliğine sahip iken, siklodekstrin kompleksleri oldukça kararlı yapılar olup, sulu çözeltilerde çözünürlükleri azalmakta ve böylece kristalizasyonla ortamdan kolaylıkla ayrılmaktadırlar. 2-hidroksipropil- β -siklodekstrin (HP β CD), β -siklodekstrin türevidir ve suda çözünürlüğü az olan konuk moleküllerle inklüzyon kompleksi oluşturmak amacıyla, yaygın bir kullanım alanına sahiptir. 2-HP β CD, ilaç endüstrisinde en çok kullanılan türevlerdir ve toksisiteleri düşük, çözünürlükleri yüksektir. Ayrıca, oral ve parental uygulamalar için uygundur [16].

Şişme, polimerik ağ yapılarının karakteristik bir özelliğidir. Bu ağ yapısı, çapraz bağlanma miktarına göre bozulmadan yüksek miktarda sıvı absorbe edebilir. Şişme, polimer çözeltilesindeki polimer zincirleri ile çözücü arasındaki etkileşimle gerçekleşen bir durumdur. Hidrojellerin karakterizasyonu için, en temel yöntemlerden birisi şişme davranışının belirlenmesidir. Denge şişme değerleri, hidrojelin karakterizasyonu ve endüstriyel kullanımı için çok önemlidir. Çapraz bağlı polimerler uygun çözücü ortamında, çözücünün polimerik yapıya girmesi ile şişmeye başlar. Belirli bir süre sonra çözücünün jele girme hızı ile jelden salınım hızı birbirine eşit olur. Bu durum, en büyük şişme değerine ulaşıldığı denge durumudur. Su içeriklerine göre hidrojeller; doğal, düşük şişme dereceli (20-50%), orta şişme dereceli (50-90%), yüksek şişme dereceli (90-99,5%) ve süper absorbent (>99,5%) hidrojeller olarak sınıflandırılmaktadır [18].

Jelin yapısındaki hidrofilik gruplar, su ile etkileştiğinde hidrojen bağları oluştururlar. Bu gruplar ile, jelin kütlesi ve hacmi artarak şişmeye başlar. Jel yapısında hidrofilik grup sayısı arttıkça şişme de artar [19]. Şişme derecesi (%), Eşitlik 1 ile hesaplanır.

$$\% \text{ Şişme} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \quad (1)$$

Eşitlikteki W_t ; t süre sonra şişmiş jel kütlelerini, W_0 : başlangıçtaki kuru jel kütlelerini ifade etmektedir.

Hazırlanan hidrojelde temel bileşen miktarının belirlenmesi ve maksimum şişme kapasitesine ulaşmak amacıyla çoğunlukla deneme yanılma yöntemi kullanılmaktadır. Bu tip çalışmalar, kullanılan kimyasalların pahalı, uygulanan yöntemin de çok zaman alması nedeniyle, oldukça maliyetlidir. Ayrıca, deneme yanılma yoluyla belirlenen optimum miktarların en iyi şişme sonucunu verebileceği de kesin değildir. Bu nedenle, deney sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi, tasarlanması ve en az sayıda deneyle optimum miktarların belirlenmesi için planlanan ve sonuçların istatistiksel analizle belirlenmesini sağlayan deneysel tasarım metodları, günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Deneyde, etkinliği belirli değişkenler belirlendikten sonra bir tasarım seçimi yapılmalıdır.

Bu çalışmada, seçilen her bir faktörün yüksek, düşük, orta ve alfa olarak bilinen seviyelerde bulunduğu bir merkezi kompozit deney tasarımı oluşturulmuştur. Merkezi kompozit tasarım deneylerinin analizinde, varyans analizi (ANOVA) ve regresyon analizi kullanılmaktadır. Varyans analizi, hangi proses üzerinde hangi faktörlerin ne derecede önemli olduklarını istatistiksel olarak açıklamaktadır [20]. Regresyon analizi, sebep (bağımsız girdi değişkeni) ve sonuç (bağımlı çıktı değişkeni) arasında net bir matematiksel ilişkinin varlığını tespit etmek için kullanılır [21].

Sunulan bu çalışmada merkezi kompozit tasarım ile NaCMC, sitrik asit ve polietilen glikol 6000/10000 değişkenlerinin miktarlarına göre maksimum su emme kapasitesine sahip karboksimetil selüloz temelli hidrojelın sentezi amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, hidrojelın sentezinde yer alan değişkenlerin ana etkisi ve birbirleriyle olan etkileşimlerin etkisi de incelenmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Deneysel çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve cihazlar

Hidrojellerin sentezlenmesi için kullanılan kimyasal maddeler ve cihazlar, Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Hidrojellerin sentezinde ve şişme testi için kullanılan kimyasal maddeler ve özellikleri

Kimyasalın Adı	Molekül Kütle	Safılığı	Temin Edilen Firma Adı
Karboksimetil selüloz sodyum tuzu	262,19 g/mol (DS= 0.7)	≥99,5%	Acros Organics
2-hidroksipropil-β-siklodekstrin	1180,05 g/mol	97,0%	Acros Organics

Polietilen glikol-6000	5400 g/mol	≥99,0%	Merck
Polietilen glikol -10000	10000 g/mol	≥99,0%	Honeywell / Fluka
Sitrik asit	192,12 g/mol	≥99,5%	Riedel de Haën
Sodyum asetat	82,03 g/mol	99,0%	Panreac
Asetik asit	60,05 g/mol	100%	Sigma-Aldrich
Sodyum karbonat	105,99 g/mol	≥99,0%	Tekkim
Sodyum bikarbonat	84,01 g/mol	≥99,0%	Tekkim

Tablo 2. Hidrojellerin sentezinde kullanılan cihazlar

Cihazın Adı	Firma /Model Adı
Hassas Analitik Terazı	Precisa LS 320A SCS
Saf Su Cihazı	Millipore Direct Q3-UV
Vakum Etüvü	CLS CLVO-27T
Isıtıcı Manyetik Karıştırıcı	JSR JSHS-18
Mikro Pipet	Nichipet EXII Vol. 1000-5000 µL
pH metre	Mettler Toledo S 220 seven compact

2.2. Çapraz bağlı hidrojelın hazırlanması

Hidrojel 10 mL polimer çözeltisi ile hazırlanmıştır. Bu çalışmada, deney sonuçlarını etkileyebilecek faktörler belirlenerek (NaCMC, sitrik asit, PEG-6000/PEG-10000) seçilen deneysel tasarım için, 6 tekrar deneyi ile birlikte 20 adet deney yapılmıştır. NaCMC, sitrik asit, PEG-6000/PEG-10000'den oluşan polimer karışımında, bileşiklerin hacimde ağırlıkça yüzdeleri kullanılmıştır. Bu çözelti ortamına katılacak olan HPβCD miktarı, monomer miktarı toplamda 0,350 gramda sabit tutulduğunda, NaCMC'nin miktarına göre değişiklik göstermektedir. Bunun için, her bir deneyde öncelikle tartılması gereken NaCMC, 10 mL saf suda manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözülmüştür. Sonra, tasarımdaki miktarlar kullanılarak, PEG 6000, HPβCD ve sitrik asit sırasıyla çözelti ortamına ilave edilmiş ve hava kabarcığı kalmayınca kadar manyetik karıştırıcı ile oda sıcaklığında 300 rpm'de karıştırılmıştır. Karışım, silikon kaba ilave edilmiş ve bir gece boyunca buzdolabında +4°C'de bekletilmiştir. Silikon kaptaki hidrojeller, vakum etüvü kullanılarak kurutulmuştur. Kurutma işlemi, sırasıyla; 50°C ve 25 kPa vakum sınırında 80 dakika, sitrik asidin siklik anhidrite dönüşmesi için 90°C ve 25 kPa vakum sınırında 5 dakikada gerçekleştirilmiştir. Polimerik çözeltinin oluşumunda, reaksiyona girmeyen reaktiflerin uzaklaştırılması için, çözelti +4°C'de 4 saat bekletilmiştir. Bu hidrojeller önce oda sıcaklığında, daha sonra da 40°C vakum etüvünde sabit tartıma gelene kadar kurutulmuştur. Sentezlenen hidrojeller, şişme testi yapıncaya kadar, hidrojellerin hava ile etkileşiminin önlenmesi amacıyla, cam şişelere konulup vakum desikatöründe saklanmıştır. Bu işlemlerin aynısı, PEG-10000 içinde üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

2.3. Merkezi kompozit tasarım tekniğiyle optimum miktarların belirlenmesi

Daha az sayıda deneyle sadece etkisi incelenmek istenen faktörlerin cevap değeri üzerindeki etkileri, tasarımın ön gördüğü deneysel koşullar ile belirlenir. Hidrojelin hazırlanması aşamasında, reaksiyon sıcaklığı ve süresi sabit tutulduğunda, en önemli faktörler NaCMC, sitrik asit, PEG-6000/PEG-10000'dir.

Hidrojelin hazırlanması aşamasında reaksiyon sıcaklığı ve süresi sabit tutularak maksimum şişme derecesine, NaCMC, sitrik asit, PEG-6000/PEG-10000'nin birleştirilmiş etkisi, merkezi kompozit tasarım metodu ile incelenmiştir. Seçilen üç parametre için oluşturulan merkezi kompozit dizayn, merkez noktasında yapılan altı tekrarla birlikte, 20 farklı deney gerektirmektedir. Seçilen parametrelerin alt, orta, üst ve alfa (α) sınırları, Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Merkezi kompozit dizayn metodunda kullanılan parametrelerin alt, orta, üst ve alfa (α) sınırları

Bağımsız parametreler	($-\alpha$)	Alt nokta (-)	Orta nokta (0)	Üst nokta (+)	($+\alpha$)
NaCMC (% w/v)	0.173	0.200	0.240	0.280	0.307
Sitrik Asit (% w/v)	0.050	0.060	0.075	0.090	0.100
PEG-6000/PEG-10000 (% w/v)	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027

Parametre olarak PEG 6000'in kullanıldığı dizayndaki aynı koşullar, PEG-10000 için de uygulanmıştır.

Bu çalışmada, seçilen deneysel tasarım için 6 tekrar deneyi ile birlikte 20 adet deney yapılmış ve bu tasarımdaki bileşikler kullanılarak, sabit sıcaklık, vakum sınırı ve sürede, HP β CD-CMC hidrojel sentezlenmiştir (Tablo 4). Monomer miktarı toplamda 0,350 gramda sabit tutulduğunda, çözelti ortamına katılacak olan HP β CD miktarı, NaCMC'nin miktarına göre değişiklik göstermiştir. Minitab 17 programı [22] kullanılarak oluşturulan merkezi kompozit tasarım, Tablo 4'de verilmiştir. Yapılan her bir deneysel çalışma, üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4. Merkezi kompozit tasarım verileri

Deney No	NaCMC (%w/v)	Sitrik asit (%w/v)	PEG-6000/PEG-10000 (%w/v)
1	0.200	0.060	0.020
2	0.280	0.060	0.020
3	0.200	0.090	0.020
4	0.280	0.090	0.020
5	0.200	0.060	0.025
6	0.280	0.060	0.025

7	0.200	0.090	0.025
8	0.280	0.090	0.025
9	0.173	0.075	0.023
10	0.307	0.075	0.023
11	0.240	0.050	0.023
12	0.240	0.100	0.023
13	0.240	0.075	0.018
14	0.240	0.075	0.027
15	0.240	0.075	0.023
16	0.240	0.075	0.023
17	0.240	0.075	0.023
18	0.240	0.075	0.023
19	0.240	0.075	0.023
20	0.240	0.075	0.023

2.4. Şişme Deneyleri

Hidrojellerin şişme derecesini incelemek amacıyla, oda sıcaklığında şişme testleri uygulanmıştır. Şişme testlerinde, merkezi kompozit tasarım ile belirlenen deneylerdeki faktörlerin miktarlarına göre hazırlanan polimerler ve farklı gözenek oluşturucu ajan kullanıldığında (PEG-6000/PEG-10000), bu parametre değişikliğinin şişme derecesine etkisi araştırılmıştır. Elde edilen veriler yardımıyla hidrojellerin şişme derecesi, Eşitlik 1 ile hesaplanmıştır.

Hidrojellerin kuru kütleleri, $\pm 0,0001$ duyarlılıkta tartım yapan terazide tartılmıştır. Tartılan hidrojeller, içerisinde 50 mL saf su bulunan beherlere bırakılmıştır. Hidrojellerin çözücülere bırakılma zamanı $t=0$ dakika olarak alınmıştır. Belirli zaman aralıklarında (10., 20., 30., 45., 60., 70., 80. ve 90. dakika) içinde çözücü bulunan beherlerden alınan hidrojellerin yüzeyindeki su hafifçe kurulandıktan sonra tartılmış ve kütle artışları izlenmiştir. Şişmesi izlenen jel örneklerinde, belli bir süre sonra değişmeyen kütle değerleri görülmüş, jelin denge şişme değerine eriştiği varsayılarak, deney sonlandırılmıştır.

Tasarıma göre, optimum miktarlar belirlendikten sonra üretilen hidrojeller için, saf suda ve farklı pH'lardaki asetik asit-sodyum asetat (pH 5,5), sodyum karbonat-sodyum bikarbonat (pH 9,0) tampon çözeltileri ortamında, şişme testleri gerçekleştirilmiştir.

3. Bulgular

HP β CD-CMC hidrojel filmleri, çapraz bağlama maddesi olarak sitrik asidin kullanıldığı, çapraz bağlama metodu ile hazırlanmıştır. Hidrojelin sentezlenmesinde yüksek molekül ağırlıklı polietilen glikol [PEG(6000) ve PEG(10000)], gözenek oluşturucu ajan olarak kullanılmıştır. Hidrojelin oluşumu için muhtemel reaksiyon mekanizması, Şekil 1'de verilmiştir.

Sitrik asit ile çapraz bağlanma, NaCMC ve PEG kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Monomer başına, üç

hidroksil grubu içeren CMC ve PEG, hidroksillenmiş uç gruplara sahiptir. NaCMC veya PEG'in serbest hidroksil grupları ile reaksiyona giren siklik anhidrit ara maddesi, sitrik asidin yüksek sıcaklıklara (80°C'nin üzerine) ısıtılıp, yapıdan suyun uzaklaşması sonucu oluşur. Sitrik anhidrit, NaCMC veya PEG'in bitişik polimer zincirlerinin reaktif OH gruplarını esterleştirerek, ester çapraz bağlantılarının oluşumuna yol açar. CMC'nin yapısındaki 6 nolu karbona bağlı hidroksil grupları (Anhidroglukoz ünitesinin C6'sına bağlı OH grubu) ve PEG'in uç kısmındaki serbest OH grupları oldukça reaktiftir ve CMC-PEG hidrojellerini oluşturan sitrik asitle esterifikasyon reaksiyonuna kolaylıkla katılabilir. Bu çalışmada, kullanılan CMC'nin ikame derecesi 0,7'dir. CMC'nin 2 ve 3 nolu karbona bağlı OH gruplarının esterifikasyon reaksiyonuna katılım olasılığı yüksektir. Şekil 2'de, CMC-PEG hidrojel filminin oluşumu için muhtemel reaksiyon mekanizması verilmiştir [13].

Demitri ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, sitrik asidin diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) analizi, sıcaklık 60°C'nin üzerine çıktığında anhidritin oluştuğunu göstermektedir [11,23]. Sitrik asidin tamamen bozunması, yaklaşık 160 °C'de başlar. Buna karşılık, katı NaCMC'un DSC analizi, 100°C'nin üzerinde olası bir bozunma göstermektedir [7]. Bu nedenle NaCMC, 100°C'nin altında termal olarak kararlıdır. Sonuç olarak sentez sıcaklığı, NaCMC tuzunu bozmadan, siklik anhidrit ara maddesini oluşturarak sitrik asit çapraz bağlanmasını sağlamak için 50°C ve 80°C olarak seçilmiştir. Ancak yapılan denemelerde, 80°C'de hazırlanan hidrojeller çok kısa sürede kurduğundan, şişme testlerinde bu hidrojeller denge şişme oranına ulaşmadan çok kısa sürede parçalandığı gözlemlenmiştir. Bunun için optimum kurutma sıcaklığı 50°C olarak belirlenmiştir.

HPBCD-CMC hidrojelinin sentezlenmesinde, deneysel değişkenleri optimize ederek veya değiştirerek, maksimum şişme kapasitesine sahip hidrojel hazırlanabilir. Genellikle, hidrojel hazırlanırken çalışmacılar tarafından şişme derecesine etkisi olduğu bilinen parametreler tek tek değiştirilerek, çeşitli kombinasyonlarda elde edilen hidrojellerden en çok şişme değerine sahip olan elde edilmeye çalışılır. Fakat bu yöntem, hem çok zaman kaybettirir hem de hidrojelin oluşturulması için birçok parametrenin etkisi olduğu düşünüldüğünde, tam anlamıyla kontrol sağlanamaz. Bu nedenle bu çalışmada, birden fazla parametrenin tek bir cevap değeri üzerine etkisini değerlendirmemize olanak

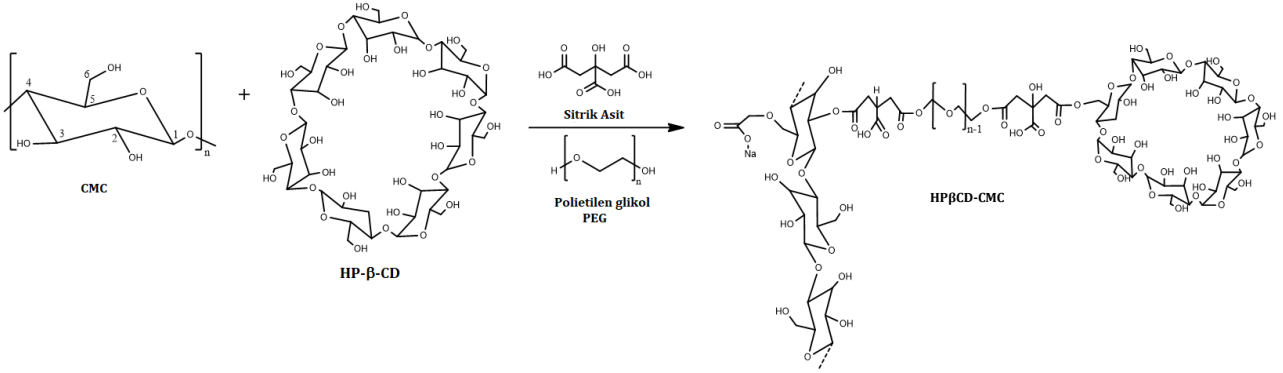
sağlayan deneysel tasarım metodu olan, merkezi kompozit dizayn tekniği kullanılmıştır. Materyal ve yöntem kısmında anlatıldığı gibi 20 adet deneysel çalışmaya göre hidrojeller hazırlanmış, vakum etüvünde kurutulmuş ve belirtilen sürede sabit tartıma getirilmiştir. Şişme derecesi, bu hidrojeller için ayrı ayrı saf su ortamında belirlenmiştir. Her bir hidrojel için 10., 20., 30., 45., 60., 70., 80. ve 90. dakikadaki şişme dereceleri belirlenmiştir. Oluşturulan tasarımlarda kullanılan bileşiklerin miktarları ve bu parametrelere göre elde edilmiş cevap değerleri, Tablo 5 ve 6'da verilmiştir. Elde edilen cevap faktörü (% şişme derecesi) ve parametreler arasındaki ilişki, Minitab 17 [22] programı ile çözümlenmiştir.

Bu parametre/parametrelerden etkin olanlar, varyansların homojenliği esas alınarak ANOVA testi ile belirlenmiştir (p<0,05). Farklı deneysel çalışma altında toplanan orijinal veriler üç değişkenle ve değişkenlerin etkileşimleriyle ilişkilendirilmiş ve matematiksel modeller oluşturulmuştur. Matematiksel modeller, istatistiksel bir program Minitab 17 programı kullanılarak tahmin edilmiştir. Böyle bir tasarımda, cevap değişkenleri aşağıdaki denklemle modellenmiştir:

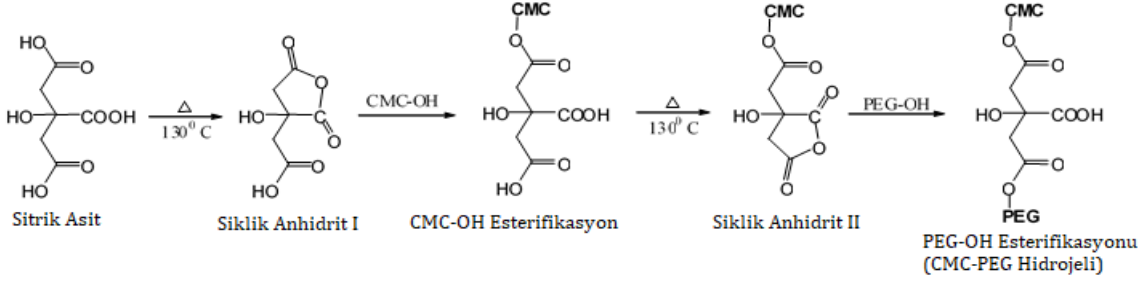
$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{33}x_3^2 \quad (2)$$

Burada, y ölçülen yanıtın seviyesi, b_0 kesim değeri, $b_1, b_2, b_3, b_{12}, b_{13}, b_{23}, b_{11}, b_{22}, b_{33}$ regresyon katsayıları, x_1, x_2, x_3 ana etkiler, x_1x_2, x_1x_3, x_2x_3 ana etkiler arasındaki iki yönlü etkileşimlerdir. Verilerin işlenmesi ve cevap faktörü değerleri ile ilgili çok değişkenli regresyonun bağımsız parametrelerle gerçekleştirilmesi için Minitab 17 programı kullanılmıştır. Bu denklemler, faktör alanı içindeki herhangi bir noktada % şişme değerini tahmin etmeyi sağlar.

Deneyler sonucunda elde edilen cevap değerleri ile gerçekleştirilen çoklu regresyon analizi sonucu elde edilen regresyon denklemiyle tahmin edilen cevap değerleri, Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir. Deneysel olarak elde edilen cevap değerleri ve bu değerler arasındaki uyum, Şekil 3'de verilmiştir. Şekil 3'e göre, deneysel cevap değerlerine karşı regresyon denklemiyle teorik olarak hesaplanan cevap değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrusal fonksiyonun eğiminin 1, kesim değerinin de 0'a yakınlığı, belirlenen analiz için seçilen dizaynın yeterliliğini ifade etmektedir.



Şekil 1. HPβCD-CMC hidrojelinin sentez reaksiyonu



Şekil 2. CMC-PEG hidrojel filmin oluşumunda reaksiyon mekanizması [13]

İlk adımda ana faktör ve ana faktörlerin ikili etkileşimlerinin cevap değeri olarak belirlenen 10., 30., 60. ve 90. dakikalarda, dengedeki % şişme değerlerini etkileyip etkilemediğini, etkiliyorsa ne ölçüde etkilediğini tespit etmek üzere ikili etkileşimler de deneye dahil edilerek analizler yapılmıştır. Deneyler sonucunda elde edilen cevap değerleri ile çoklu regresyon analizi yapılmıştır. Regresyon analizi PEG-6000 kullanılarak hazırlanan hidrojel için, Tablo 7’de ve PEG-10000 kullanılarak hazırlanan hidrojel için, Tablo 8’de verilmiştir.

Tablolarda belirtilen p değerleri, %95 güven seviyesinde, ilgili oldukları parametrenin cevap değerleri üzerine etkisini belirtmektedir. Buna göre p değerlerinin 0,05’den küçük olması parametrenin cevap değerleri üzerindeki etkisinin önemli olduğunu, 0,05’den büyük olması, o parametrenin cevap değeri üzerine etkisinin önemsiz olduğunu ifade etmektedir. Faktör etkilerinin de negatif ya da pozitif olması, ilgili olduğu parametrenin cevap değeri üzerine etkisinin, azaltıcı veya arttırıcı yönde olduğunu ifade etmektedir. Tablolarda belirtilen model uygunsuzluğu (Lack of Fit) değeri, deneysel olarak elde edilen değerler ile regresyon analizi sonucu elde edilen denklemden hesaplanan cevap değerleri arasındaki uygunsuzluğu ifade etmektedir. Bu değer 0,05 değerinden küçük olması, deneysel olarak elde edilen değerler ile regresyon denklemi ile hesaplanan değerler arasındaki uygunsuzluğun önemli olduğunu, 0,05 değerinden büyük olması, deneysel olarak elde edilen değerler ile regresyon denklemi ile hesaplanan değerler arasındaki uygunsuzluğun önemsiz olduğunu ifade etmektedir.

Tablolarda verilen p değerleri, faktör etki değerleri ve model uyumsuzluğu değerlerine göre; deneysel tasarımda parametre olarak seçilen NaCMC’nin, sitrik asitin ve PEG-6000/10000’in cevap değeri olarak seçilen şişme değerleri üzerine etkisinin önemli, parametrelerin ikili etkileşimlerinin şişme değeri üzerine etkisinin önemsiz olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, model uygunsuzluğu değerinin 0,05’den büyük olması, merkezi kompozit tasarım aracılığıyla deneysel olarak elde edilen değerler ile çoklu regresyon analizi sonucu elde edilen regresyon denklemiyle tahmin edilen şişme değerleri arasındaki uygunsuzluğun, önemsiz olduğunu ifade etmektedir.

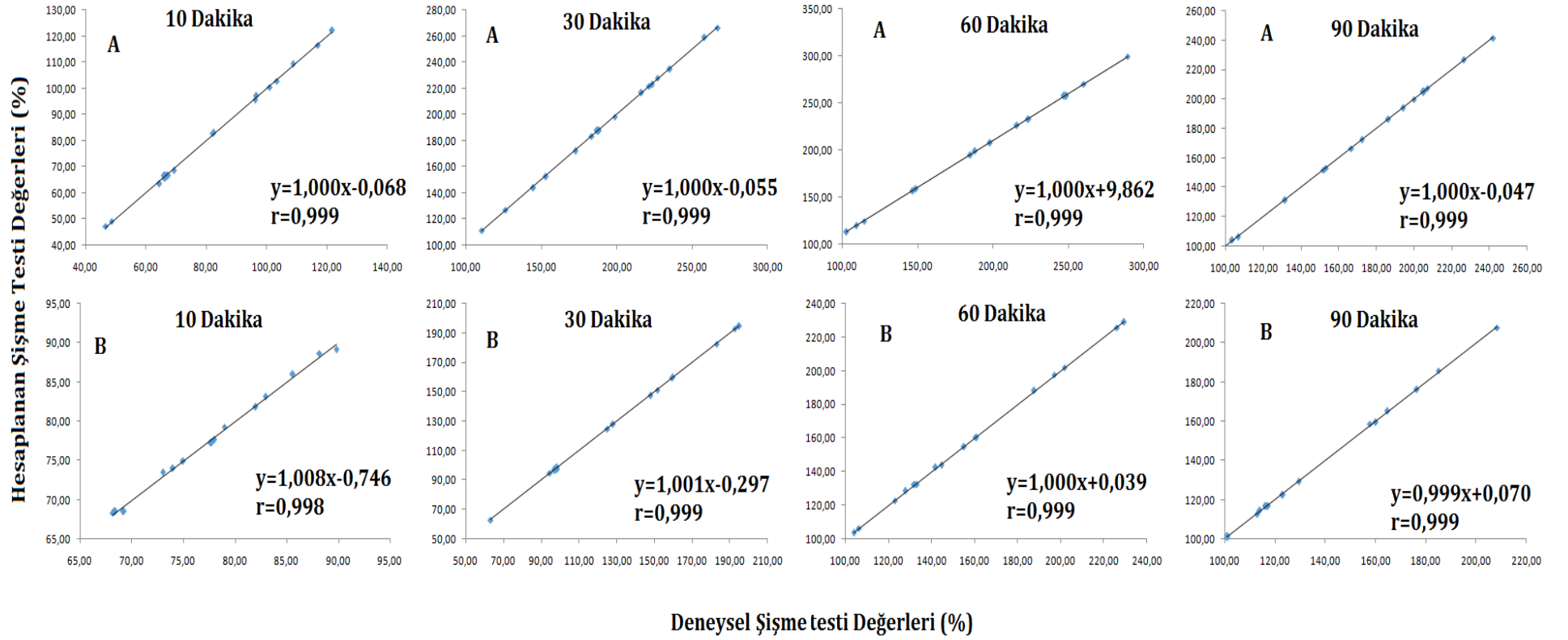
Merkezi kompozit dizaynda birden fazla parametrenin ve deneyin olduğu durumlarda, bu değerlerden optimum koşula karar vermek zaman alıcı ve zor bir iştir. Bu zorluğu aşmak için, istenebilirlik fonksiyonundan (desirability function) faydalanılır. İstenebilirlik fonksiyonu yaklaşımında her bir cevap değeri belirlenen hedeflere göre 0 ile 1 arasında değişen özel bir cevap değerine dönüştürülür (d). Belirlenen hedeflerde, elde edilen değer istenebilirlik fonksiyonunda 1 ile gösterilirken, belirlenen hedeften ne kadar uzaklaşırsa, istenebilirlik fonksiyonu değeri de 1’den 0 kadar uzaklaşır. Belirlenen hedefin gerçekleşmesinin imkânsız olduğu durumda, istenebilirlik fonksiyonu 0 değerini alır. Daha sonra, bu d değerlerinden toplam istenebilirlik fonksiyonu elde edilir. Böylece, bütün cevap değerleri tek bir cevap değerine dönüştürülmüş olur.

Tablo 5. PEG-6000 kullanıldığında belirtilen sürelerde elde edilen deneysel ve parametre seviyeleri kullanılarak hesaplanan % şişme verileri

Deney No	NaCMC (% w/v)	Sitrik Asit (% w/v)	PEG-6000 (% w/v)	Deneysel Değerler				Teorik Değerler			
				10 dakika	30 dakika	60 dakika	90 dakika	10 dakika	30 dakika	60 dakika	90 dakika
1	0.200	0.060	0.020	82.349	183.270	137.607	153.290	83.043	183.478	138.393	153.232
2	0.280	0.060	0.020	103.390	235.280	185.003	166.620	102.876	234.858	194.610	166.599
3	0.200	0.090	0.020	96.200	198.872	198.000	194.145	95.569	198.285	207.928	193.780
4	0.280	0.090	0.020	117.040	267.000	289.300	242.000	116.605	266.452	299.671	241.539
5	0.200	0.060	0.025	46.670	126.460	114.600	103.640	47.300	127.003	124.510	103.989
6	0.280	0.060	0.025	48.628	110.890	103.000	97.100	49.254	111.473	113.353	97.353
7	0.200	0.090	0.025	96.586	221.410	188.198	172.290	97.295	221.829	198.872	172.199
8	0.280	0.090	0.025	100.950	223.300	223.745	200.010	100.452	223.087	233.240	199.955
9	0.173	0.075	0.023	64.370	172.610	148.930	151.950	63.602	172.308	158.478	151.873
10	0.307	0.075	0.023	82.190	216.180	215.820	186.470	82.935	216.571	226.243	186.452
11	0.240	0.050	0.023	69.290	152.991	109.400	106.759	68.642	152.467	119.297	106.260
12	0.240	0.100	0.023	121.600	258.161	260.100	226.230	122.228	258.774	270.173	226.634
13	0.240	0.075	0.018	108.700	227.080	222.800	207.124	109.334	227.919	232.707	207.484
14	0.240	0.075	0.027	66.350	144.714	146.700	131.563	65.695	143.964	156.763	131.108
15	0.240	0.075	0.023	67.100	187.300	248.000	205.200	66.557	187.516	247.765	204.914
16	0.240	0.075	0.023	66.400	188.100	248.100	204.600	66.557	187.516	247.765	204.914
17	0.240	0.075	0.023	66.000	187.200	247.200	205.100	66.557	187.516	247.765	204.914
18	0.240	0.075	0.023	67.300	188.200	247.100	204.500	66.557	187.516	247.765	204.914
19	0.240	0.075	0.023	67.100	187.200	248.400	205.300	66.557	187.516	247.765	204.914
20	0.240	0.075	0.023	66.200	188.100	247.300	205.100	66.557	187.516	247.765	204.914

Tablo 6. PEG-10000 kullanıldığında belirtilen sürelerde elde edilen deneysel ve parametre seviyeleri kullanılarak hesaplanan % şişme verileri

Deney No	NaCMC (% w/v)	Sitrik Asit (% w/v)	PEG-10000 (% w/v)	Deneysel Değerler				Teorik değerler			
				10 dakika	30 dakika	60 dakika	90 dakika	10 dakika	30 dakika	60 dakika	90 dakika
1	0.200	0.060	0.020	73.961	128.000	144.605	123.020	74.000	127.845	143.996	122.483
2	0.280	0.060	0.020	82.920	151.670	160.780	160.100	83.162	151.294	160.415	159.432
3	0.200	0.090	0.020	78.970	183.000	226.150	129.510	79.272	182.629	225.789	129.210
4	0.280	0.090	0.020	89.800	195.000	229.380	208.400	89.172	194.834	229.011	207.786
5	0.200	0.060	0.025	73.000	63.280	104.000	101.000	73.507	62.899	103.800	100.771
6	0.280	0.060	0.025	77.652	125.000	155.000	123.100	77.230	124.823	154.791	122.557
7	0.200	0.090	0.025	77.740	97.000	123.000	112.856	77.378	96.828	122.796	112.681
8	0.280	0.090	0.025	82.000	147.900	160.550	176.400	81.840	147.508	160.590	176.094
9	0.173	0.075	0.023	77.608	96.778	141.940	101.069	77.243	97.187	142.533	101.459
10	0.307	0.075	0.023	88.185	159.089	187.740	185.000	88.699	159.521	188.121	185.853
11	0.240	0.050	0.023	77.970	94.451	127.853	113.769	77.700	94.837	128.464	114.548
12	0.240	0.100	0.023	85.590	159.526	201.760	164.755	86.009	159.981	202.120	165.223
13	0.240	0.075	0.018	74.968	192.668	197.000	157.920	74.920	193.068	197.823	158.799
14	0.240	0.075	0.027	68.143	98.218	106.340	113.523	68.339	98.659	106.487	113.892
15	0.240	0.075	0.023	69.100	98.100	133.000	117.000	68.491	97.491	132.508	116.644
16	0.240	0.075	0.023	68.400	97.600	132.000	117.000	68.491	97.491	132.508	116.644
17	0.240	0.075	0.023	69.200	98.200	133.000	116.000	68.491	97.491	132.508	116.644
18	0.240	0.075	0.023	68.300	97.400	132.000	116.000	68.491	97.491	132.508	116.644
19	0.240	0.075	0.023	69.100	97.400	132.000	117.000	68.491	97.491	132.508	116.644
20	0.240	0.075	0.023	68.400	98.200	133.000	117.000	68.491	97.491	132.508	116.644



Şekil 3. Elde edilen regresyon denkleminde hesaplanan teorik ve deneysel % şişme değerleri arasındaki ilişki, PEG-6000 (A) ve PEG-10000 (B) kullanılarak hazırlanan hidrojel

Tablo 7. PEG-6000 kullanılarak hazırlanan hidrojel için kodlanmış katsayılar ile regresyon analizi sonuçları

Faktörler	Faktör etkileri	10 dakika	p	Faktör etkileri	30 dakika	p	Faktör etkileri	60 dakika	p	Faktör etkileri	90 dakika	p
Sabit		66.504	0.000		137.681	0.000		257.689	0.000		204.966	0.000
NaCMC	11.477	5.739	0.040	26.321	13.161	0.021	40.293	20.147	0.039	20.564	10.282	0.008
Sitrik Asit	31.854	15.927	0.005	63.200	31.600	0.002	89.695	44.848	0.000	71.571	35.786	0.003
PEG-6000	-25.946	-12.973	0.042	-49.921	-24.961	0.041	-45.157	-22.579	0.022	-45.412	-22.706	0.020
NaCMC*NaCMC	4.747	2.373	0.190	4.771	2.385	0.823	-46.248	-23.124	0.022	-25.280	-12.640	0.125
Sitrik Asit*Sitrik Asit	20.420	10.210	0.190	12.677	6.339	0.823	-44.569	-22.284	0.022	-27.200	-13.600	0.125
PEG-6000*PEG-6000	14.819	7.410	0.190	-1.238	-0.619	0.823	-44.569	-22.284	0.022	-25.186	-12.593	0.125
NaCMC*Sitrik Asit	0.601	0.301	0.719	8.395	4.197	0.923	22.763	11.381	0.443	17.196	8.598	0.930
NaCMC*PEG-6000	-8.940	-4.470	0.342	-33.454	-16.727	0.154	-28.687	-14.344	0.152	-10.001	-5.001	0.529
Sitrik Asit*PEG-60	18.734	9.367	0.293	40.010	20.005	0.146	7.413	3.707	0.674	13.831	6.916	0.475
Model Uygunsuzluğu (Lack of Fit)		0.093		0.116			0.365			0.193		

Tablo 8. PEG-10000 kullanılarak hazırlanan hidrojel için kodlanmış katsayılar ile regresyon analizi sonuçları

Faktörler	Faktör etkileri	10 dakika	p	Faktör etkileri	30 dakika	p	Faktör etkileri	60 dakika	p	Faktör etkileri	90 dakika	p
Sabit		68.495	0.000		97.477	0.000		132.474	0.000		116.632	0.000
NaCMC	6.808	3.404	0.046	37.063	18.532	0.043	27.090	13.545	0.033	50.197	25.099	0.001
Sitrik Asit	4.949	2.474	0.020	38.719	19.360	0.025	43.786	21.893	0.006	30.123	15.062	0.041
PEG-10000	-3.916	-1.958	0.003	-56.138	-28.069	0.017	-54.308	-27.154	0.000	-26.703	-13.352	0.035
NaCMC*NaCMC	10.239	5.119	0.333	21.824	10.912	0.203	23.205	11.603	0.202	19.102	9.551	0.224
Sitrik Asit*Sitrik Asit	9.449	4.725	0.220	21.155	10.578	0.203	23.182	11.591	0.202	16.435	8.217	0.224
PEG-10000*PEG 10000	2.220	1.110	0.333	34.205	17.102	0.203	13.893	6.946	0.202	13.931	6.966	0.224
NaCMC*Sitrik Asit	0.370	0.185	0.697	-5.622	-2.811	0.666	-6.599	-3.299	0.681	20.814	10.407	0.137
NaCMC*PEG-10000	-2.719	-1.360	0.167	19.238	9.619	0.344	17.286	8.643	0.167	-7.581	-3.791	0.789
Sitrik Asit*PEG-10000	-0.700	-0.350	0.873	-10.428	-5.214	0.595	-31.399	-15.699	0.019	2.592	1.296	0.835
Model Uygunsuzluğu (Lack of Fit)		0.418		0.435			0.284			0.113		

Bu çalışmada, belirlenen istenebilirlik fonksiyonunun hedefi, cevap olarak belirlenen şişme değerini maksimum yapan değer olarak belirlenmiştir. Bu hedef doğrultusunda, deneysel tasarımlarda cevap değeri olan 10., 30., 60. ve 90. dakikalardaki şişme derecesi değerleri, d değerine dönüştürülmüştür. Elde edilen veriler, Tablo 9'da verilmiştir.

Buna göre istenebilirlik fonksiyonuyla yapılan değerlendirme neticesinde, hem PEG-6000 hem de PEG-10000'in parametre olarak kullanıldığı deneysel tasarım için 10., 30., 60. ve 90. dakikalardaki şişme derecesi değerlerine göre optimum miktarlar, 0,307 g NaCMC; 0,100 g Sitrik asit ve 0,018 g PEG-6000/PEG-10000 olarak belirlenmiştir. Bu polimer çözelti ortamına 0,043 g HPβCD ilave edilmiştir. Ayrıca, elde edilen optimum miktarlar 3D yüzey diyagramlarında da görülmektedir. 3D'ye göre çizilen yüzey diyagramları, Şekil 4 ve Şekil 5'de verilmiştir.

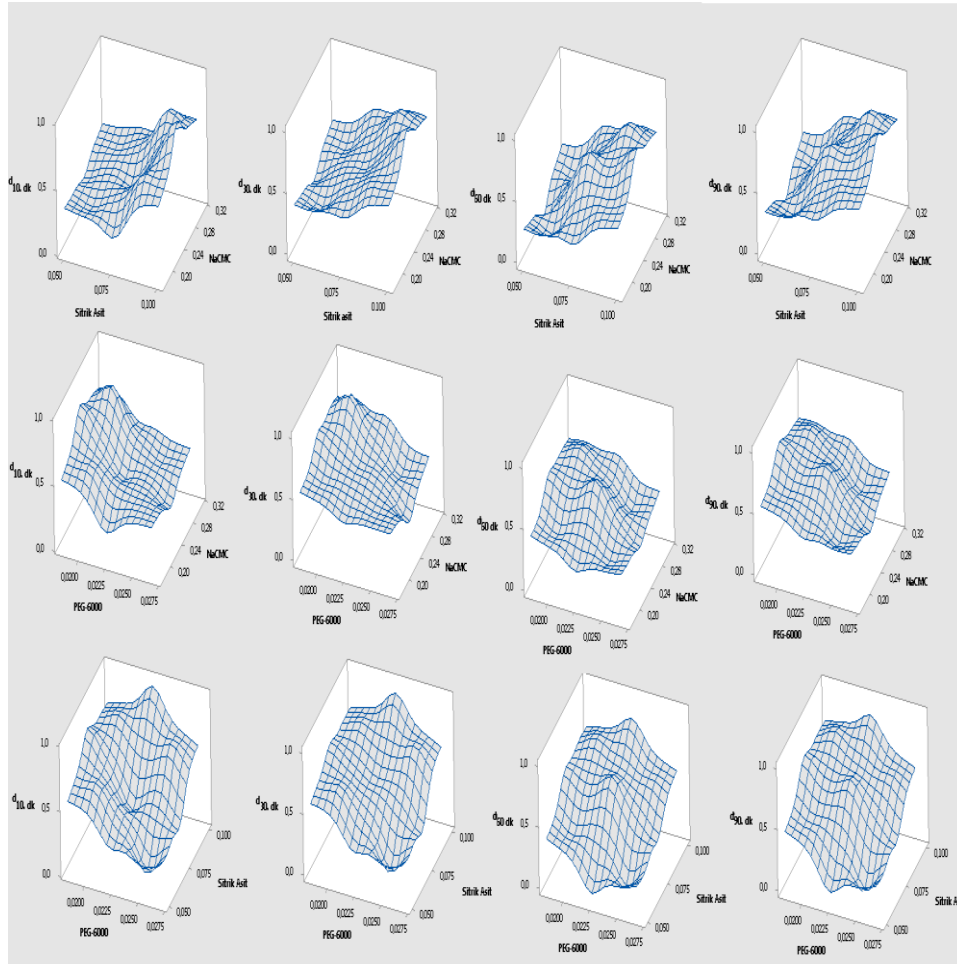
Sabit reaksiyon sıcaklığı ve süresi, vakum sınırı değerlerinde hazırlanan PEG-6000 ve PEG-10000 içeren hidrojel, merkezi kompozit dizayn tasarımına göre belirlenmiş optimum miktarlarda hazırlanmıştır. Hazırlanan hidrojel, saf suda ve farklı pH'lardaki (pH 5,5; pH 9,0) tampon çözelti

ortamlarında, oda sıcaklığında şişme testlerine tabi tutulmuştur. Eşitlik 1 kullanılarak hidrojelilerin % şişme değerleri hesaplanmıştır. Bu optimum miktarlar kullanarak elde edilen veriler, Şekil 6'da verilmiştir.

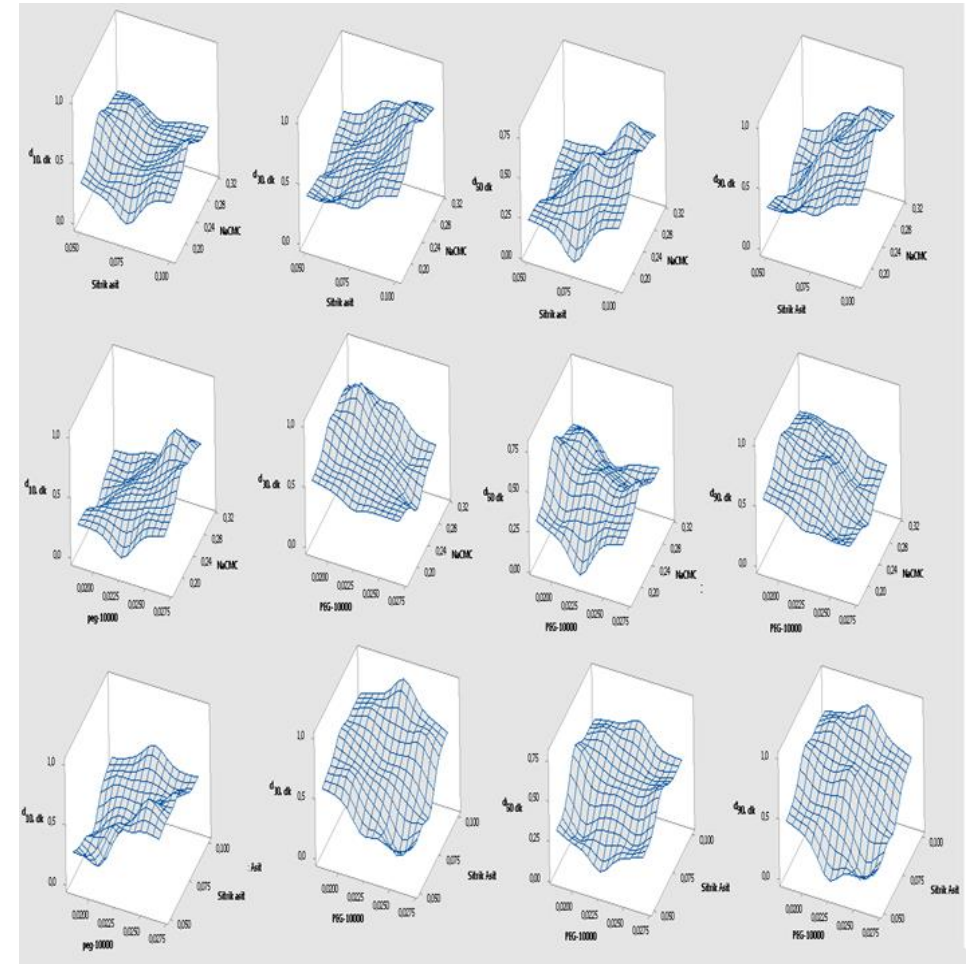
Belirlenen optimum miktarlarda PEG 6000 ile hazırlanan hidrojelilerin, PEG 10000 de hazırlanan hidrojelere göre, üç farklı miktarda da daha yüksek şişme oranına sahip olduğu görülmektedir. Gözenek oluşturucu ajanın molekül ağırlığı artınca, hidrojelilerin suyu absorplama kapasitesinin de artması beklenirken, az da olsa bir düşüş gözlenmiştir. Tüm jellerin yaklaşık olarak 60. dakikada dengeye ulaştıkları, Şekil 6'da görülmektedir. Grafiklerden görüldüğü gibi, PEG 6000 ile PEG 10000 hidrojelilerinin saf suda ve asidik ortamda da yapılan deneylerde % şişme değerleri, birbirine yakındır. PEG 6000/ PEG 10000 ile hazırlanan hidrojelilerde, bazik ortamda yapılan şişme testi verileri, saf su ve asidik ortamda yapılan şişme testi verilerine göre, daha yüksektir. Bazik ortamda, moleküller arasındaki hidrojen bağı sayısı azaldığı için, yapının gevşediği ve daha çok şiştiği düşünülmektedir.

Tablo 9. Cevap değerlerinin istenebilirlik skalasına göre karşılıkları

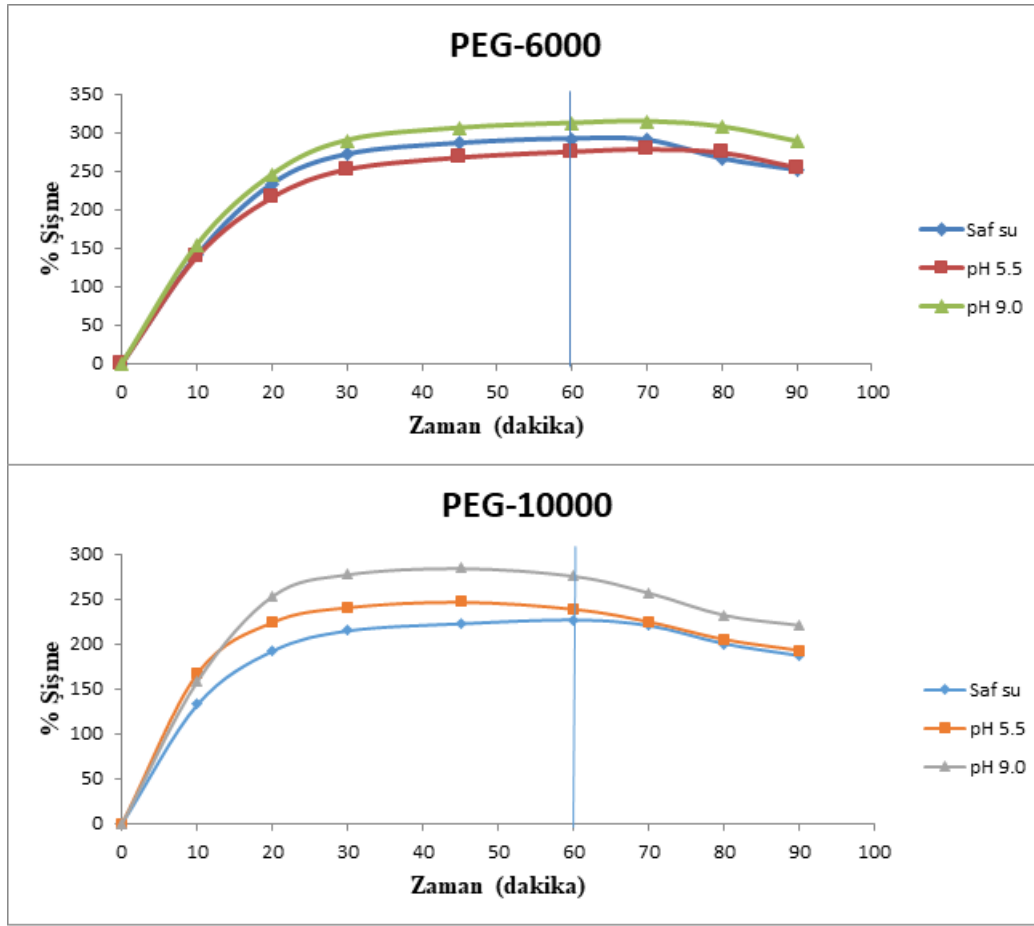
Deney No	NaCMC (% w/v)	Sitrik Asit (% w/v)	PEG-6000 (% w/v)	PEG-6000				PEG-10000			
				$d_{10.dakika}$	$d_{30.dakika}$	$d_{60.dakika}$	$d_{90.dakika}$	$d_{10.dakika}$	$d_{30.dakika}$	$d_{60.dakika}$	$d_{90.dakika}$
1	0.200	0.060	0.020	0.485	0.465	0.190	0.388	0.000	0.311	0.093	0.045
2	0.280	0.060	0.020	0.749	0.794	0.438	0.480	0.102	0.565	0.278	0.237
3	0.200	0.090	0.020	0.654	0.560	0.509	0.668	0.560	0.176	0.372	0.577
4	0.280	0.090	0.020	0.933	0.996	0.995	0.997	0.289	0.209	0.779	0.115
5	0.200	0.060	0.025	0.075	0.103	0.061	0.048	0.482	0.430	0.313	0.590
6	0.280	0.060	0.025	0.034	0.004	0.002	0.002	0.998	0.294	0.156	0.770
7	0.200	0.090	0.025	0.675	0.711	0.461	0.519	0.312	0.279	0.349	0.482
8	0.280	0.090	0.025	0.717	0.719	0.645	0.710	0.478	0.294	0.435	0.009
9	0.173	0.075	0.023	0.226	0.393	0.245	0.379	0.093	0.069	0.051	0.332
10	0.307	0.075	0.023	0.483	0.677	0.608	0.617	0.334	0.295	0.261	0.095
11	0.240	0.050	0.023	0.289	0.267	0.043	0.072	0.595	0.632	0.128	0.632
12	0.240	0.100	0.023	0.950	0.944	0.845	0.895	0.612	0.206	0.593	0.442
13	0.240	0.075	0.018	0.815	0.744	0.654	0.768	0.086	0.475	0.594	0.093
14	0.240	0.075	0.027	0.247	0.219	0.256	0.254	0.651	0.641	0.492	0.452
15	0.240	0.075	0.023								
16	0.240	0.075	0.023								
17	0.240	0.075	0.023								
18	0.240	0.075	0.023	0.267	0.492	0.777	0.744	0.281	0.663	0.493	0.195
19	0.240	0.075	0.023								
20	0.240	0.075	0.023								



Şekil 4. PEG-6000 kullanılarak hazırlanan hidrojelın 10., 30., 60. ve 90. dakikalardaki şişme değerlerine göre çizilen 3D grafikleri

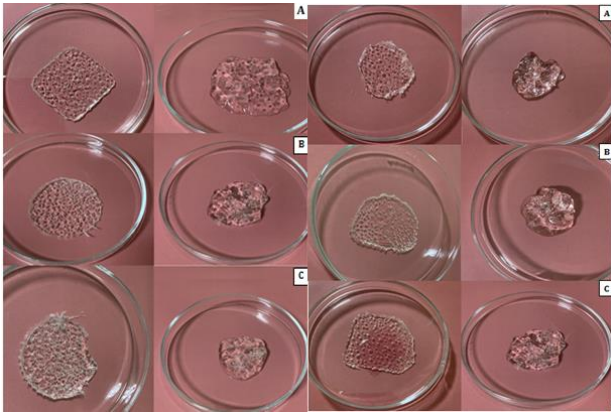


Şekil 5. PEG-10000 kullanılarak hazırlanan hidrojelın 10., 30., 60. ve 90. dakikalardaki şişme değerlerine göre çizilen 3D grafikleri



Şekil 6. Optimum miktarlar kullanarak hazırlanan hidrojellerin % şişme verileri

Optimum miktarlar kullanılarak, PEG 6000 ve PEG 10000 ile hazırlanan HP β CD-CMC hidrojellerin görüntüsü, Şekil 7’de verilmiştir.



Şekil 7. PEG 6000 ve PEG 10000 ile hazırlanan hidrojellerin görüntüsü (Soldaki kuru jel, sağdaki ıslak jel) A) saf su, B) pH 5,5, C) pH 9,0

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, sodyum karboksimetil selüloz, sitrik asit ve polietilen glikol 6000/10000 farklı miktarlarda kullanılarak karboksimetil selüloz temelli hidrojin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, hidrojin sentezlenmesi sırasında, çözelti ortamına 2-

hidroksipropil- β -siklodekstrinde ilave edilmiştir. β -siklodekstrin türevi olan bu büyük moleküllü bileşik, sentezlenen hidrojin etkinliğini ve uygulanabilirliğini arttırmaktadır. Hidrofobik bileşik ve hidrofilik polimerin birbirini dışlaması nedeniyle, bu tür hidrojelere, hidrofobik bileşik yüklemek ve salınımlarını kontrol etmek zordur. Bu sebeple, hidrofilik olan CMC temelli hidrojelere, hidrofobik bileşiği yükmeden önce, bu hidrojellerin yapılarında siklodekstrin türevlerinin bulunması tercih edilir. Literatürde, karboksimetil selüloz kullanılarak hazırlanmış hidrojel bulunmektedir. Bu tip hidrojel farklı metotlarla hazırlandığı için, içerisinde bulunan çapraz bağlayıcı, başlatıcı, gözenek oluşturuculara farklı bileşikler kullanılmaktadır. Capanema ve ark, (2018) tarafından yapılan çalışmada, NaCMC, sitrik asit ve gözenek oluşturucu olarak da polietilen glikol (Mw: 1521 g/mol) kullanılmıştır [12]. Polymer çözeltisinde kullanılan oranlar, deneme yanılma yöntemiyle bulunmuş ve herhangi bir optimizasyon çalışması yapılmamıştır. Kono ve ark, (2013) tarafından yapılan çalışmada β -siklodekstrin-karboksimetil selüloz içeren bir hidrojel hazırlanmıştır [24]. Çapraz bağlayıcı olarak, etilen glikol diglisidil eter kullanılmıştır. Bu çalışmada da herhangi bir optimizasyon çalışması bulunmamaktadır. Ghorpade ve ark, (2017) Sitrik asit çapraz bağlı β -siklodekstrin-karboksimetilselüloz (β CD-CMC) hidrojel filmleri hazırlanmıştır. Hazırlanan hidrojele

suda az çözünen bir bileşik olan, ketokonazol eklenerek bu ilaç etken maddenin kontrollü salınımı belirlenmiştir [13]. Çalışma şartları ve kullanılan kimyasalların miktarları, deneme yanılma metoduyla bulunmuştur. Malik ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan çalışmada, ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesinde polimerlerin potansiyel rolünü araştırmak için, β -siklodekstrin, karboksimetil selüloz, akrilik asit ve N’N’-metilenbis-akrilamid kullanılarak sentezlenen hidrojele, suda az çözünen asiklovir yüklenerek bileşiğin kontrollü salınımı sağlanmıştır [25]. Bu çalışmada da herhangi bir optimizasyon işlemi bulunmamaktadır. Sonuç olarak, çalışmamızda sentezlenen hidrojelin, maksimum su emme kapasitesi ile sentezde yer alan faktörlerin ana etkisini ve etkileşim etkisi merkezi kompozit dizayn metodu kullanılarak belirlenmiştir. Yüksek şişme kapasitesine sahip sentezlenen bu hidrojel, hidrofobik bileşiklerin kontrollü salınımı için hazırlanmıştır.

Teşekkür

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, Isparta, Türkiye'den FDK-2020-8125 nolu proje ile finansal olarak desteklenmiştir.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

- [1] Ahmed, E. M. 2015. Hydrogel: Preparation, Characterization, And Applications, Journal of Advanced Research, 6, 105-121.
- [2] Maitra, J., Shukla, K. V. 2014. Cross-linking in Hydrogels, American Journal of Polymer Science, 4(2), 25-31.
- [3] Guilherme, M. R., Aouada, F. A., Fajardo, A. R., Martins, A. F., Paulino, A. T., Davi, M. F. T., Rubira, A. F., Muniz, E. C. 2015. Super Absorbent Hydrogels Based On Polysaccharides For Application in Agriculture As Soil Conditioner And Nutrient Carrier: A Review, European Polymer Journal, 72, 365-385.
- [4] Olayide, S., Lawal, Y. M., Fukae, R., Nishinari, K. 2011. Microporous Hydrogels Of Cellulose Ether Cross-Linked With Di- Or Polyfunctional Glycidyl Ether Made For The Delivery Of Bioactive Substances, Colloid and Polymer Science, 289, 1261-1272.
- [5] Sannino, A., Demitri, C., Madaghiele, M. 2009. Biodegradable Cellulose-Based Hydrogels: Design And Applications, Materials, 2(2), 353-373.
- [6] Bao, Y., Ma, J., Li, N. 2011. Synthesis And Swelling Behaviors of Sodium Carboxymethyl Cellulose-g-Poly(AA-co-AM-co-AMPS)/MMT Superabsorbent Hydrogel, Carbohydrate Polymers, 84 (1), 76-82.
- [7] Kono, H. 2014. Characterization And Properties of Carboxymethyl Cellulose Hydrogels Crosslinked by Polyethylene Glycol, Carbohydrate Polymers, 106, 84-93.
- [8] Barbucci, R., Magnani, A., Consumi, M. 2000. Swelling Behavior of Carboxymethylcellulose Hydrogels in Relation to Cross-Linking, pH, and Charge Density, Macromolecules, 33(20), 7475-7480.
- [9] Chen, Y., Cui, G., Dan, N., Huang, Y., Bai, Z., Yang, C., Dan, W. 2019. Preparation And Characterization of Dopamine-Sodium Carboxymethyl Cellulose Hydrogel, SN Applied Sciences, 1, 609-618.
- [10] Rimmer, S. 2011. Biomedical Hydrogels: Biochemistry, Manufacture And Medical Applications, Materials. 1st, edition. Woodhead Publishing Limited, Cambridge, UK, 288s.
- [11] Demitri, C., Sole, R. D., Scalera, F., Sannino, A., Vasapollo, G., Maffezzoli, A., Nicolais, L. 2008. Novel Superabsorbent Cellulose-Based Hydrogels Crosslinked with Citric Acid. Journal of Applied Polymer Science, 110, 2453-2460.
- [12] Capanema, N. S. V., Mansur, A. A. P., de Jesus, A. C., Carvalho, S. M., de Oliveira, L. C., Mansur, H. S. 2018. Super Absorbent Crosslinked Carboxymethyl Cellulose-PEG Hydrogels For Potential Wound Dressing Applications, International Journal of Biological Macromolecules, 106, 1218-1234.
- [13] Ghorpade, V. S., Yadav, A. V., Dias, R. J. 2017. Citric Acid Crosslinked B-Cyclodextrin/Carboxymethylcellulose Hydrogel Films For Controlled Delivery of Poorly Soluble Drugs, Carbohydrate Polymers, 164, 339-348.
- [14] Khurma, J. R., Nand, A. V. 2008. Temperature and pH Sensitive Hydrogels Composed of Chitosan And Poly(Ethyleneglycol), Polymer Bulletin, 59, 805-812.
- [15] Thompson, D. O. 1997. Cyclodextrins-Enabling Excipients: Their Present And Future Use in Pharmaceuticals, Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems, 14, 1-104.
- [16] Loftsson, T., Brewster, M. E. 1996. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins, I: Drug Solubilization And Stabilization, Journal of Pharmaceutical Sciences, 85, 1017-1025.
- [17] Challa, R., Alka, A., Javed, A., Khar, R. K. 2005. Cyclodextrins in Drug Delivery: An Updated Review, An Official Journal of the American

- Association of Pharmaceutical Scientists, 6, 329-357.
- [18] Peppas, N. A., Mikos, A. G. 1986. Preparation Methods and Structure of Hydrogels, Hydrogels in Medicine and Pharmacy, CRC Press Florida, 1, 1-20.
- [19] Ratner, B. D. 1986. Hydrogels in Medicine and Pharmacy, Hydrogels Surfaces, CRC Press Florida, 1, 85-93.
- [20] Uyanık, A. ed. 2008. Analitik Kimyacılar için İstatistik ve Kemometri. İlke Yayınevi, Ankara, 312s.
- [21] Lazic, Z. R. 2004. Design of Experiments in Chemical Engineering a Practical Guide. 1st, edition. Wiley-VCH, Weinheim, 620s.
- [22] Minitab 17 program. 2021. <https://www.minitab.com/en-us/products/minitab/> (Erişim Tarihi: 10.03.2021).
- [23] Demitri, C. 2013. Potential of Cellulose-Based Super Absorbent Hydrogels as Water Reservoir in Agriculture, International Journal of Polymer Science, 28, 622-625.
- [24] Kono, H., Onishi, K., Nakamura, T. 2013. Characterization and Bisphenol A Adsorption Capacity of β -Cyclodextrin-Carboxymethylcellulose-Based Hydrogels, Carbohydrate Polymers, 98, 784-792.
- [25] Malik, N. S., Ahmad, M., Minhas, M. U. 2017. Cross-Linked β -Cyclodextrin And Carboxymethyl Cellulose Hydrogels For Controlled Drug Delivery Of Acyclovir, Plos One, 12(2), 1-17.