

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MALEİKANHİDRİT KOPOLİMERİNİN PARASETAMOL İLE KİMYASAL
MODİFİKASYONU VE KONTROLLÜ SALIMININ İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Burhan KESKİN**

Anabilim Dalı : Kimya

Programı : Kimya

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Oya ATICI

OCAK 2009

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MALEİKANHİDRİT KOPOLİMERİNİN PARASETAMOL İLE KİMYASAL
MODİFİKASYONU VE KONTROLLÜ SALIMININ İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Burhan KESKİN
(509061207)**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 29 Aralık 2008
Tezin Savunulduğu Tarih : 22 Ocak 2009**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Oya ATICI (İTÜ)
Diğer Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Naciye TALINLI (İTÜ)
Yrd. Doç. Dr. Fatma Neşe KÖK (İTÜ)**

OCAK 2009

ÖNSÖZ

Bu Yüksek Lisans tez çalışması, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya programında gerçekleştirilmiştir.

Yüksek Lisans çalışmam süresince, aktarmış olduğu teorik bilgiler ve deneysel katkılar ile göstermiş olduğu yakın ilgi, destek ve anlayışla bu çalışmanın tamamlanmasında büyük emeği bulunan tez danışmanım Prof.Dr.Oya GALİOĞLU ATICI'ya,

Bu çalışma esnasında laboratuvarlarında bulunan IR cihazını kullanmama imkan tanıyan Prof.Dr.Ahmet AKAR'a; laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan Araş.Gör. Cüneyt ÜNLÜ'ye,

Manevi destekleri ile yanımda olan arkadaşlarım Erdem TEZCAN, Beril ÇOLAK, Nurhan KADAK ve Ömer Faruk VURUR'a,

Yaşantım boyunca hem maddi hem de manevi olarak hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen çok sevgili anneme, babama ve ablama,

Teşekkürü bir borç bilirim.

Ocak 2009

Burhan KESKİN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xiii
SUMMARY.....	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. TEORİK KISIM.....	3
2.1 Polimer Bilgisi.....	3
2.1.1 Polimerlerin tanımlanması ve yapılarına göre sınıflandırılması.....	3
2.1.2 Polimerizasyon reaksiyonları.....	5
2.1.2.1 Kondensasyon polimerizasyonu.....	5
2.1.2.2 Katılma Polimerizasyonu.....	5
2.1.3 Kompleks model (Yük transfer kompleksi).....	10
2.1.4 Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit).....	13
2.2 Kontrollü Salım Sağlayan Sistemler.....	18
2.2.1 Kontrollü salım yapan polimerik sistemlerin sınıflandırılması.....	21
2.2.1.1 Difüzyon kontrollü sistemler.....	21
2.2.1.2 Kimyasal olarak kontrollü sistemler.....	22
2.2.1.3 Çözücünün harekete geçirdiği sistemler.....	23
2.2.1.4 Ayarlanabilen sistemler.....	24
2.3 Parasetamol.....	25
3. DENEYSEL KISIM.....	29
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	29
3.2 Kullanılan Cihazlar.....	30
3.3 Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit) sentezi.....	31
3.4 Parasetamol Modifiye Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit) Sentezi.....	31
3.4.1 Saf kopolimerin modifikasyonu.....	31
3.4.1.1 Bazik ortamda modifikasyon.....	31
3.4.1.2 Asidik ortamda modifikasyon.....	31
3.5 Parasetamol Modifiye Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit)'in Kontrollü Salımı.....	32
4. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME.....	33
4.1 Poli (N-vinil-2-prolidon-ko-maleik anhidrit) Sentezi ve Karakterizasyonu	33
4.2 Parasetamol Modifiye Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	37
4.2.1 Bazik ortamda modifikasyon.....	38
4.2.2 Asidik ortamda modifikasyon.....	42
4.3 Termal Analizler.....	45

4.3.1 DSC analizleri.....	45
4.3.2 TGA analizleri.....	47
4.4 Elektroforez.....	49
4.5 Parasetamol Modifiye Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit)'in Kontrollü Salımı.....	52
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	61

KISALTMALAR

ADA	: Adenozin deaminaz
AIBN	: α,α' -azobisisobutironitril
BP	: Benzoil Peroksit
CTC	: Yük transfer kompleksi
DMF	: Dimetil formamid
DMSO	: Dimetil sülfoksit
D₂O	: Döteryum oksit
MAN	: Maleik anhidrit
NVP	: N-vinilpirolidon
PVP	: Polivinilpirolidon
P(VP-ko-MA)	: Poli (N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit)
P(VP-ko-MAN)	: Poli (N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit)
TAE	: Tris Asetikasit Edta
PA	: Parasetamol
PAMP	: Parasetamol modifiye poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit)
COX	: Siklooksijenaz enzimi
NAPQI	: N-asetil-p-benzokinonimin
SMA	: Poli(stiren-ko-maleik asit/anhidrit)
NCS	: Neocarcinostatin
SMANCS	: Neocarcinostatin modifiye poli(stiren-ko-maleik asit/anhidrit)

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa No

Çizelge 2.1 : Serbest radikal polimerizasyon başlatıcıları.....	7
Çizelge 2.2 : Yük transfer kompleksi oluşturabilen donör ve akseptörler.....	11
Çizelge 4.1 : Çeşitli koşullarda çözücü olarak toluen kullanılarak $76\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de ve 2 saat reaksiyon süresinde P(VP-ko-MAN) sentezi.....	34
Çizelge 4.2 : Çeşitli polimerlerin FT-IR spektrumları.....	36
Çizelge 4.3 : (4.2)'de gösterilen protonların kimyasal kayması.....	36
Çizelge 4.4 : Çeşitli koşullarda PAMP sentezi.....	39
Çizelge 4.5 : Çeşitli PAMP'ların FT-IR spektrumları.....	40
Çizelge 4.6 : Çıkış bileşiklerine ve modifikasyon ürünlerine ait TGA ve DSC sonuçları.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1 : Monomer çeşitlerine göre polimerlerin sınıflandırılması.....	4
Şekil 2.2 : İlaç alımının ardından kandaki ilaç düzeyinin değişimi.....	19
Şekil 2.3 : Polimerik zardan ilaç difüzyonu.....	22
Şekil 2.4 : Polimer ilaç konjugatları.....	23
Şekil 2.5 : Oros'un şematik gösterimi.....	24
Şekil 4.1 : PVP ve P(VP-ko-MAN)'ın FT-IR spektrumu.....	35
Şekil 4.2 : P(VP-ko-MAN)'ın ¹ H-NMR spektrumu.....	37
Şekil 4.3 : Bazik ortamda gerçekleştirilen reaksiyonun akım şeması.....	38
Şekil 4.4 : PAMP2'nin FT-IR spektrumu.....	40
Şekil 4.5 : PAMP2'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.6 : Asidik ortamda gerçekleştirilen reaksiyonun akım şeması.....	42
Şekil 4.7 : PAMP6'nın FT-IR spektrumu.....	43
Şekil 4.8 : PAMP6'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.9 : P(VP-ko-MA)'ya ait DSC eğrisi.....	45
Şekil 4.10 : P(VP-ko-MAN)'ın DSC eğrisi.....	46
Şekil 4.11 : PAMP6 ve P(VP-ko-MA)'nın DSC eğrileri.....	46
Şekil 4.12 : P(VP-ko-MAN) ve P(VP-ko-MA)'ya ait TGA eğrileri.....	47
Şekil 4.13 : PAMP6 ve P(VP-ko-MA)'nın TGA eğrileri (a), pik maksimumları (b) türevden elde edilmiştir.....	48
Şekil 4.14 : Polimer, parasetamol ve PAMP'ların elektroforezi.....	50
Şekil 4.15 : Polimer, parasetamol ve PAMP6'nın pH: 7.4'te kontrollü salımı.....	53
Şekil 4.16 : PAMP6'nın pH: 2.1, pH: 7.4 ve pH: 9.0'da kontrollü salımı.....	54

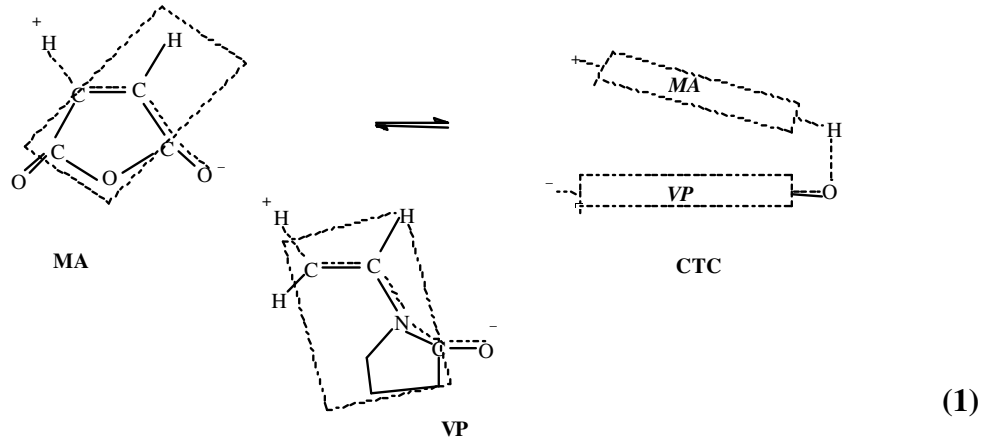
MALEİKANHİDRİT KOPOLİMERİNİN PARASETAMOL İLE KİMYASAL MODİFİKASYONU VE KONTROLLÜ SALIMININ İNCELENMESİ

ÖZET

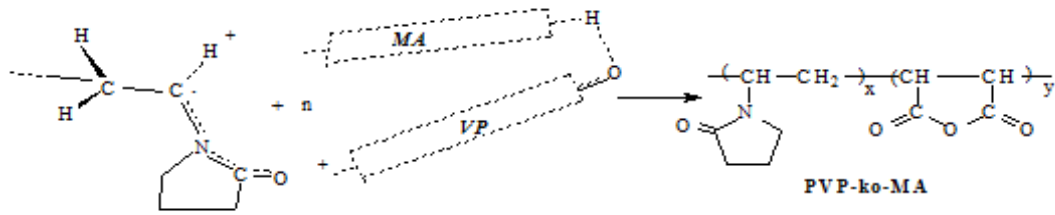
Kontrollü salım sistemleri ilaçların hedef bölgeye yönlendirilmesi, hedef bölgede kontrollü olarak salımı ve ilacın kandaki çözünürlüğünün artırılmasını amaçlayan sistemlerdir. Bu sistemlerde ilaçları hedef bölgeye taşıyacak gruplar olarak katı nano partiküller ve nano süspansiyonlar gibi çeşitli taşıyıcı sistemler kullanılabilir. Ayrıca suda çözünebilir, biyouyumlu ve biyoyıkılır özelliklere sahip polimerler de kullanılabilir.

Bu çalışmada, taşıyıcı grup olarak poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit), tercih edilen koşul ve hızda salımının inceleneceği aktif madde olarak ise parasetamolün kullanılması hedeflendi.

Biyouyumlu ve biyoyıkılır özelliklerine sahip olan poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit) kopolimeri yük transfer kompleksi (CTC) üzerinden, α,α' -azobisisobutirontril (AIBN) serbest radikal başlatıcı kullanılarak, $76\pm 1^\circ\text{C}$ reaksiyon sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Monomerlerin katılmasından bir süre sonra çözeltide kırmızıya dönük olarak gözlenen renk değişmesi, yük transfer kompleksinin oluştuğunu göstermektedir (1).



Oluşan kompleks sayesinde, vinilpirolidon ve maleik anhidrit monomerleri polimerizasyona 1:1 oranında katılır ve alternatif poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit) kopolimerini meydana getirir (2).



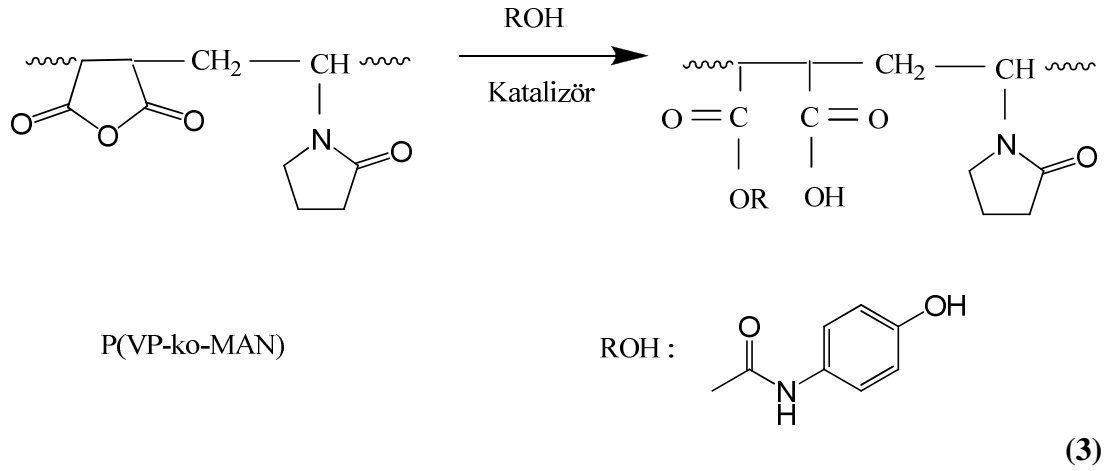
(2)

Tüm kopolimerlerin FT-IR spektrumunda maleik anhidrite ait $1850-1780\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen karakteristik anhidrit karbonil bantları, polivinilpirolidon'da bulunan 1670 cm^{-1} 'de görülen karakteristik laktam karbonil bandı, 1372 cm^{-1} 'de laktam halkasındaki siklik CH_2 'nin C-N deforming bandı ve siklik C-O-C'lere ait 935 ve 1090 cm^{-1} civarlarında görülen ikili bantların varlığı kopolimer oluşumunu desteklemektedir.

Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait D_2O çözeltisindeki $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $2-2.3\text{ ppm}$ 'deki proton pikleri ana zincir üzerindeki metilen grupları ile vinilpirolidon halkasındaki merkez metilen gruplarına aittir. $2.4-2.6\text{ ppm}$ 'deki geniş pikler vinilpirolidon halkasındaki diğer protonlara aittir. $3.4-3.7\text{ ppm}$ arasındaki piklerse maleik anhidritin CH gruplarındaki protonlara aittir. Ana zincir üzerindeki azota komşu CH grubundaki proton piklerinin de 4.6 ppm 'de çoklu olarak görülmesi yapıyı desteklemektedir.

En yüksek verime sahip polimer sentezi, BP serbest radikal başlatıcı kullanılarak, $76\pm 1^\circ\text{C}$ reaksiyon sıcaklığında, vinil prolidon:maleik anhidrit oranı 1:1 olan ve VP'nin eklenmesi ile başlayan VP-MAN karışımının yük transfer kompleksi oluşum süresinin 23 dakika olarak seçilmesi ile elde edildi.

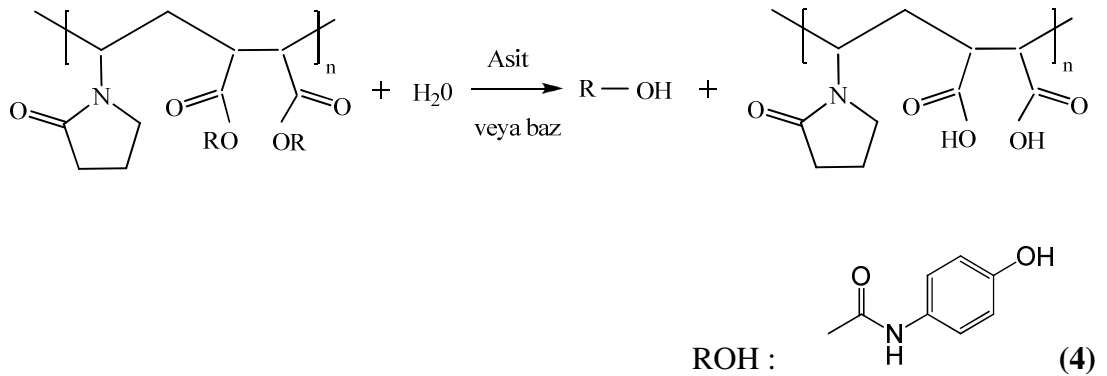
Kopolimerdeki anhidrit gruplarıyla parasetamolün dimetilformamid (veya dioksan) çözücülerile 60°C sıcaklığında, difenilamin (veya trietilamin) gibi bazik katalizör veya H_2SO_4 (veya HCl) gibi asidik katalizör kullanılarak ve farklı reaksiyon sürelerinde esterleşmeleri sonucunda parasetamol modifiye kopolimerler elde edildi (3).



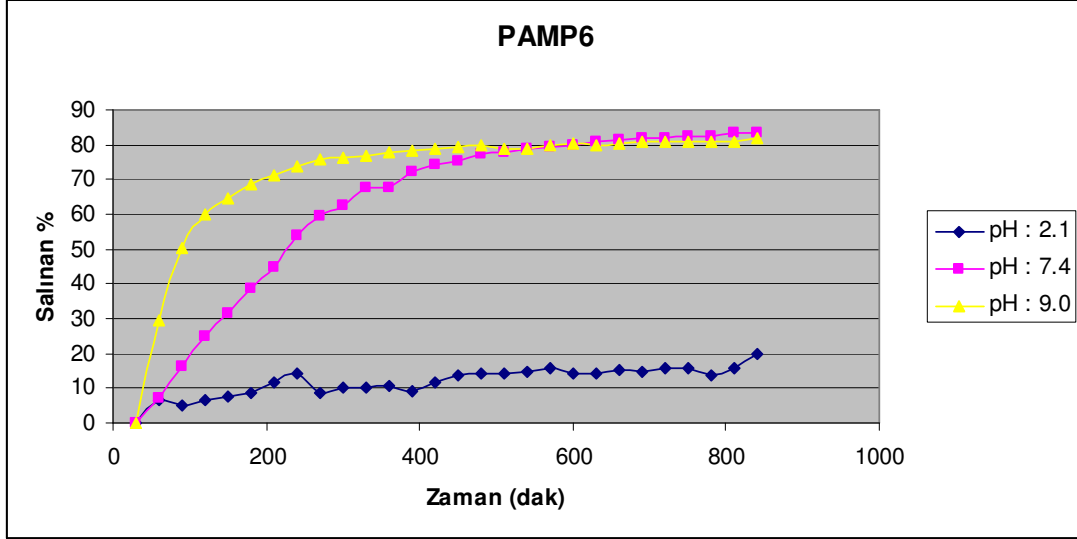
Poli(N-vinil-2-prolidon-ko-maleik anhidrit)'in, parasetamol ile esterleşmesinden elde edilen modifiye polimerlerin FT-IR spektrumlarında, 3126 cm^{-1} 'de görülen aromatik halkaya ait bantların oluşması, 1728 cm^{-1} 'de görülen ester gerilme bandının varlığı, anhidrit bantlarının yok olması, 1290 cm^{-1} 'de amid C-N gerilme bandı, 1630 cm^{-1} 'de amid gerilme bandı ve 1512 cm^{-1} 'de amid NH eğilme bandı kopolimerde ester oluşumunu desteklemektedir. DMSO-d₆ çözeltisindeki ¹H-NMR spektrumunda ise, kopolimerden farklı olarak 2.08 δppm'de amid karboniline komşu CH₃ grubundaki proton pikleri, 7.34 δppm civarında aromatik halkaya ait proton pikleri, 8.7 δppm'de amid karboniline komşu azota bağlı proton piki ve 12 δppm'de maleik asitin asit grubundaki proton piki görülmektedir.

Parasetamol modifiye polimerin sentezinde en iyi sonuçlar, 1,4-dioksan çözücüsünde, asidik ortamda H₂SO₄ katalizörü varlığında, yüksek katalizör miktarında ve reaksiyon süresi 20 saat seçilerek elde edildi.

Parasetamolün kontrollü salımı, parasetamol modifiye poli(N-vinil-2-prolidon-ko-maleik anhidrit) kopolimerindeki ester gruplarının mide, kan ve bağırsak ortamı gibi çeşitli koşullardaki hidroliz reaksiyonları in vitro olarak incelenmiştir (4).



Parasetamol modifiye polimer, polimer ve parasetamolün pH 2.1, pH 7.4 ve pH 9.0 fosfat çözeltilerinde 400 ppm'lik çözeltileri hazırlanarak floresans spektroskopi cihazında absorbanları ölçölüp kalibrasyon eğrisi çizildi. pH 7.4 ve pH 9.0'da parasetamol modifiye polimerden parasetamol salımı gerçekleşmekte fakat pH 2.1'de parasetamol salınmamaktadır (Şekil 1).



Şekil 1 : PAMP6'nın pH: 2.1, pH: 7.4 ve pH: 9.0'da kontrollü salımı

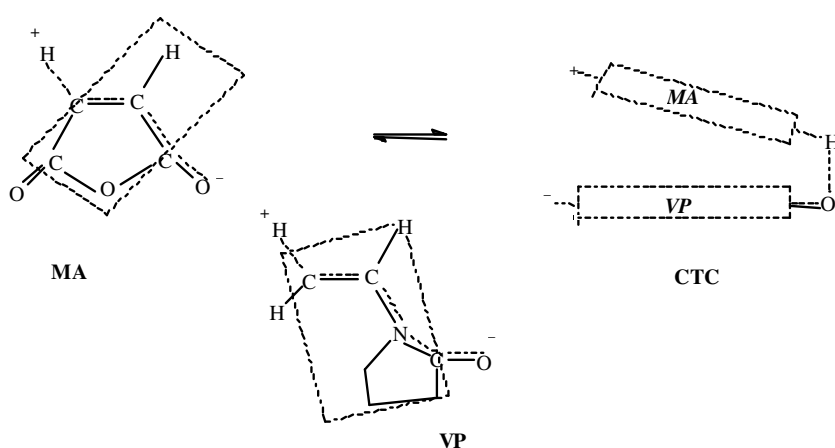
PARACETAMOLE MODIFICATION OF MALEIC ANHYDRIDE COPOLYMER AND INVESTIGATION OF CONTROLLED RELEASE

SUMMARY

Controlled release systems are systems for directing drugs to the right place of the body where they will be released and for increasing their solubility in blood. These systems need a carrier. Solid nanoparticulates and nanosuspensions can be used as carrier molecules. Moreover, polymers having water solubility, biocompatibility and biodegradability properties can be used as carrier molecules.

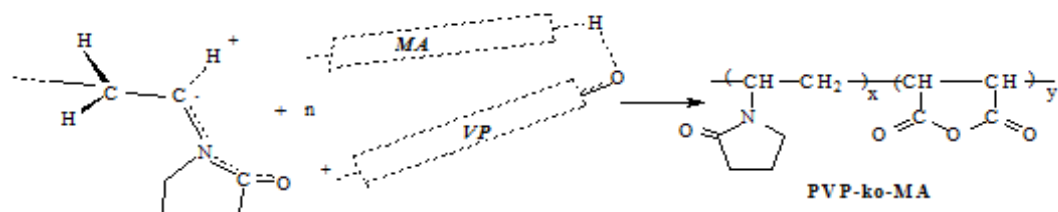
In the present study, the aim is that, as a transfer group poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-co-maleic anhydride) and the release of active substance paracetamole is studied in the chosen conditions and speed.

Poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-co-maleic anhydride) that has biodegradable and biocompatible properties, is synthesized in the toluen as a solvent, and by the charge transfer complex mechanism at $76\pm 1^{\circ}\text{C}$ reaction temperature and started with the radicalic way by using AIBN. The red color observed after the addition of monomers is the clue that the CTC has been formed (1).



(1)

Copolymerization of maleic anhydride with vinylpyrrolidone in ratio of 1:1 is carried out through the charge transfer complex to give poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-co-maleic anhydride), an alternative copolymer (2).



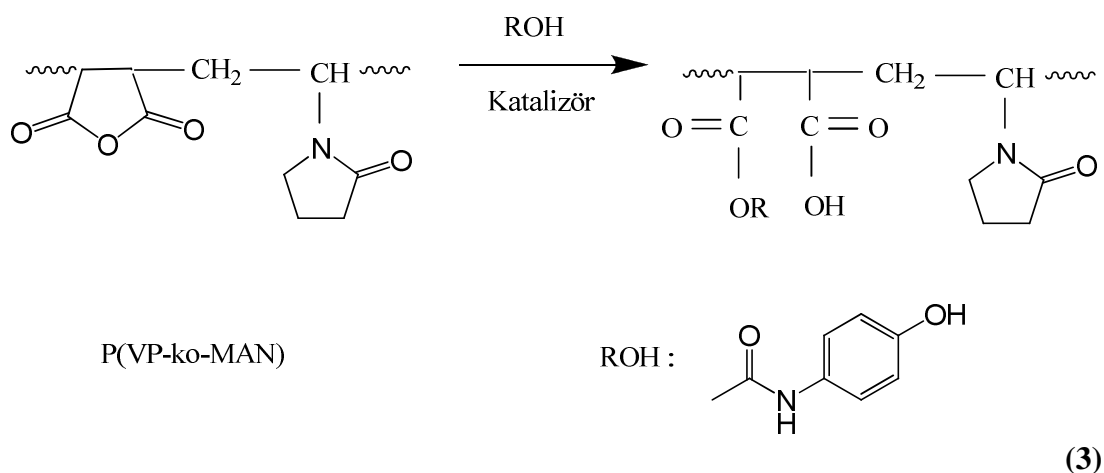
(2)

In the all FT-IR spectrums, the spectrum of copolymer is supported by the characteristic peaks of anhydrid carbonyl bands at $1850-1780\text{ cm}^{-1}$ due to maleic anhydrid and the characteristic bands of amide carbonyl at 1670 cm^{-1} due to polyvinylpyrrolidone, C-N peak at 1372 cm^{-1} and cyclic C-O-C bands at $935-1090\text{ cm}^{-1}$.

In the $^1\text{H-NMR}$ spectrum of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-co-maleic anhydride) in D_2O solution, there are proton peaks between $2-2.3\text{ }\delta\text{ppm}$ belong to, methylene groups in the main chain and center methylene groups in the vinylpyrrolidone cycle. The wide peaks between $2.4-2.6\text{ }\delta\text{ppm}$ belong to other protons of vinylpyrrolidone cycle. The peaks between $3.4-3.7\text{ }\delta\text{ppm}$ comes from the protons of CH groups of maleic anhydride. Finally, the polymer structure is confirmed with the proton peak at $4.6\text{ }\delta\text{ppm}$ which belongs to main chain CH groups neighbouring to nitrogen atom.

The highest yield was obtained when BP is used as free radical initiator, at $76\pm 1^\circ\text{C}$ temperature, at VP : MAN ratio of 1:1, and at charge transfer complex formation for 23 minutes.

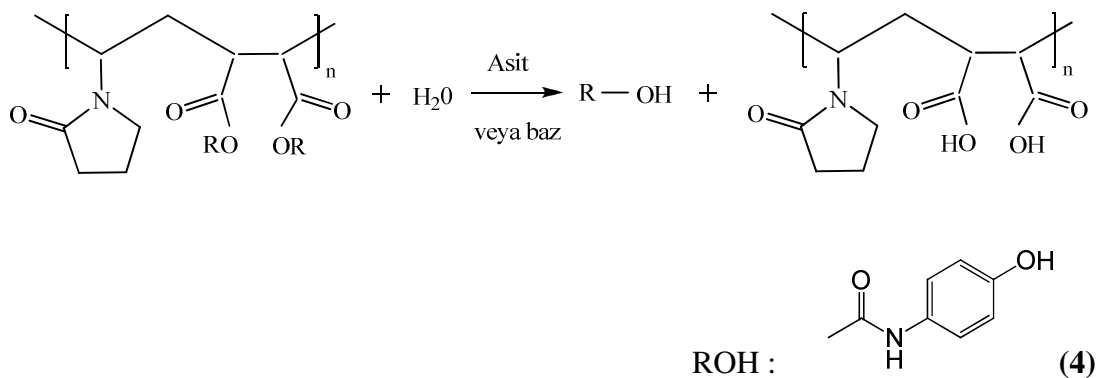
Paracetamol modified copolymers were synthesized by esterification of anhydride groups of copolymer with paractamol in dimethylformamide or dioxane solvents at 60°C in different reaction times with either basic catalysis such as diphenylamine and triethylamine, or acidic catalysis such as H_2SO_4 and HCl (3).



In the FT-IR of modified polymers formed by esterification of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-co-maleic anhydride) with paracetamol, presence of ester band at 1728 cm^{-1} , the absence of anhydride bands, presence of aromatic cycle bands at 3126 cm^{-1} , presence of amide stretching bands at 1630 cm^{-1} , presence of N-H bending band at 1512 cm^{-1} , all support the ester formation in copolymer. Moreover, in the $^1\text{H-NMR}$ spectrum of modified polymers in DMSO- d_6 solution, there are proton peak of CH_3 group neighbouring to amide carbonyl at $2.08\text{ }\delta\text{ppm}$, proton peaks of aromatic group at around $7.34\text{ }\delta\text{ppm}$, proton peak of N-H group neighbouring to amide carbonyl at $8.7\text{ }\delta\text{ppm}$ and proton peak of acid groups of maleic acid at $12\text{ }\delta\text{ppm}$. Existence of these extra peaks only at modified polymers proves the modification reaction.

The best results were obtained in 1,4 dioxane solvent, in the presence of high amounts of H_2SO_4 acidic catalysis and at the reaction time of 20 hours.

Controlled release of paracetamol was carried out by hydrolysis of ester groups of paracetamol modified poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-co-maleic anhydride) in several environments such as stomach, blood and intestines (4).



400 ppm solutions of free paracetamol, paracetamol modified polymer and free polymer were prepared in pH 2.1, pH 7.4 and pH 9.0 phosphate buffers and calibration curves were drawn after measuring their absorbances with fluorescence spectrophotometer. Paracetamol release was observed in pH 7.4 and pH 9.0 but not observed in pH 2.1 (Figure 1).

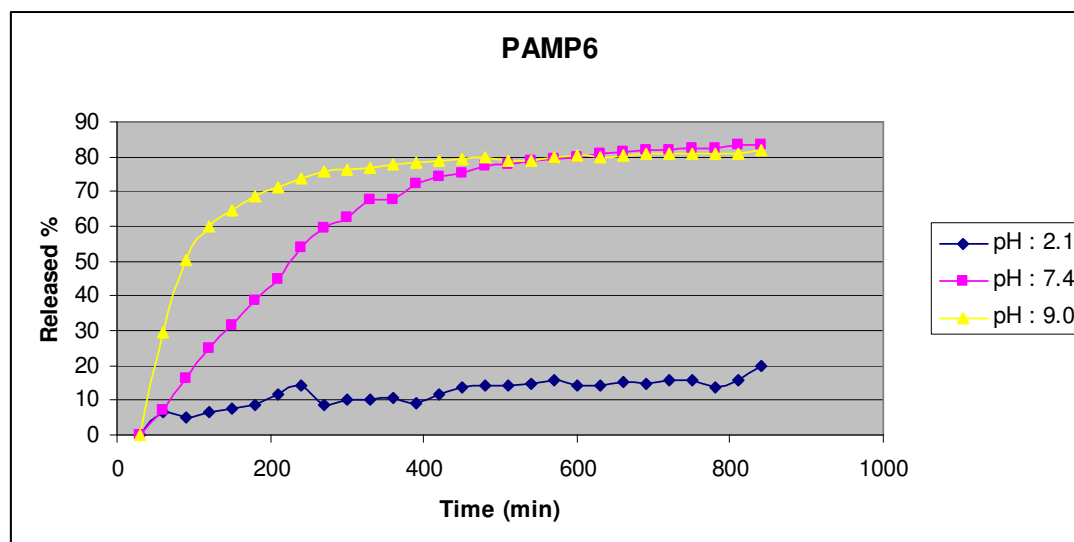


Figure 1 : Controlled release of PAMP6 at pH: 2.1, pH: 7.4 and pH: 9.0

1. GİRİŞ

Kontrollü salım sistemleri özellikle son yıllarda pekçok alanda kullanılmaktadır. Bu alanların başlıcaları; ilaç sanayi, tıp, kozmetik ve çevredir. Bu sistemler, aktif maddenin tercih edilen koşul ve hızda salımını mümkün kılmaktadır [1]. Kontrollü salım sistemleri, uygulanacak yer ve amaca göre seçilecek olan doğal veya sentetik polimerlerle kullanılabilir. Seçilecek aktif maddelerin uygun polimerlerle etkileşimi sağlanıp, bu maddelerin polimer üzerinden salımları çeşitli yöntemlerle kontrol edilebilmektedir [2,3]. Polimerlerin seçiminde, polimeri iyi karakterize etmek, uygulama alanlarını ve salım koşullarını iyi belirlemek gerekir.

Bu çalışmanın amacı, ağrı kesici olarak oldukça yaygın bir şekilde emniyetle kullanılan, ancak aşırı dozda kullanıldığında tehlikeli olan ve üzerinde hala kontrollü salım çalışmaları yapılan parasetamol aktif maddesinin, makromoleküler bir taşıyıcıda ve değişik pH değerlerinde kontrollü salımın incelenmesidir. Kontrollü salım sistemlerinde kullanılmak üzere poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit) polimeri seçildi. Alternatif bir yapıya sahip olan ve sentezi yük transfer kompleksi üzerinden yürüyen bu polimer [4], fizyolojik olarak vücut ile uyumludur. Polimerde bulunan anhidrit gruplarının fonksiyonelliği, polimerin esterleşme ve amidasyon gibi reaksiyonlarla modifikasyonunu sağlayabilir. Parasetamol –OH grubu içerir. Bu sayede zincir üzerindeki anhidrit gruplarıyla esterleşme reaksiyonuna girerek kopolimerin yapısına bağlanabilir ve hidroliz reaksiyonu ile de kopolimer üzerinden tekrar salımı gerçekleştirilebilir [5].

2. TEORİK KISIM

2.1 Polimer Bilgisi

2.1.1 Polimerlerin tanımlanması ve yapılarına göre sınıflandırılması

Polimerler, çok sayıda monomerin kimyasal bağlarla düzenli bir şekilde bağlanarak oluşturdukları yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir

Başlangıçta kullanılan küçük moleküllü organik maddelere monomer denir. Bazı çift bağlı bileşikler, hidroksil amin, karboksilik asit gibi iki fonksiyonlu grup içeren maddeler ve tetrahidrofuran, pirol, karbazol gibi heteroatomlu bileşikler monomer olarak kullanılabilirler.

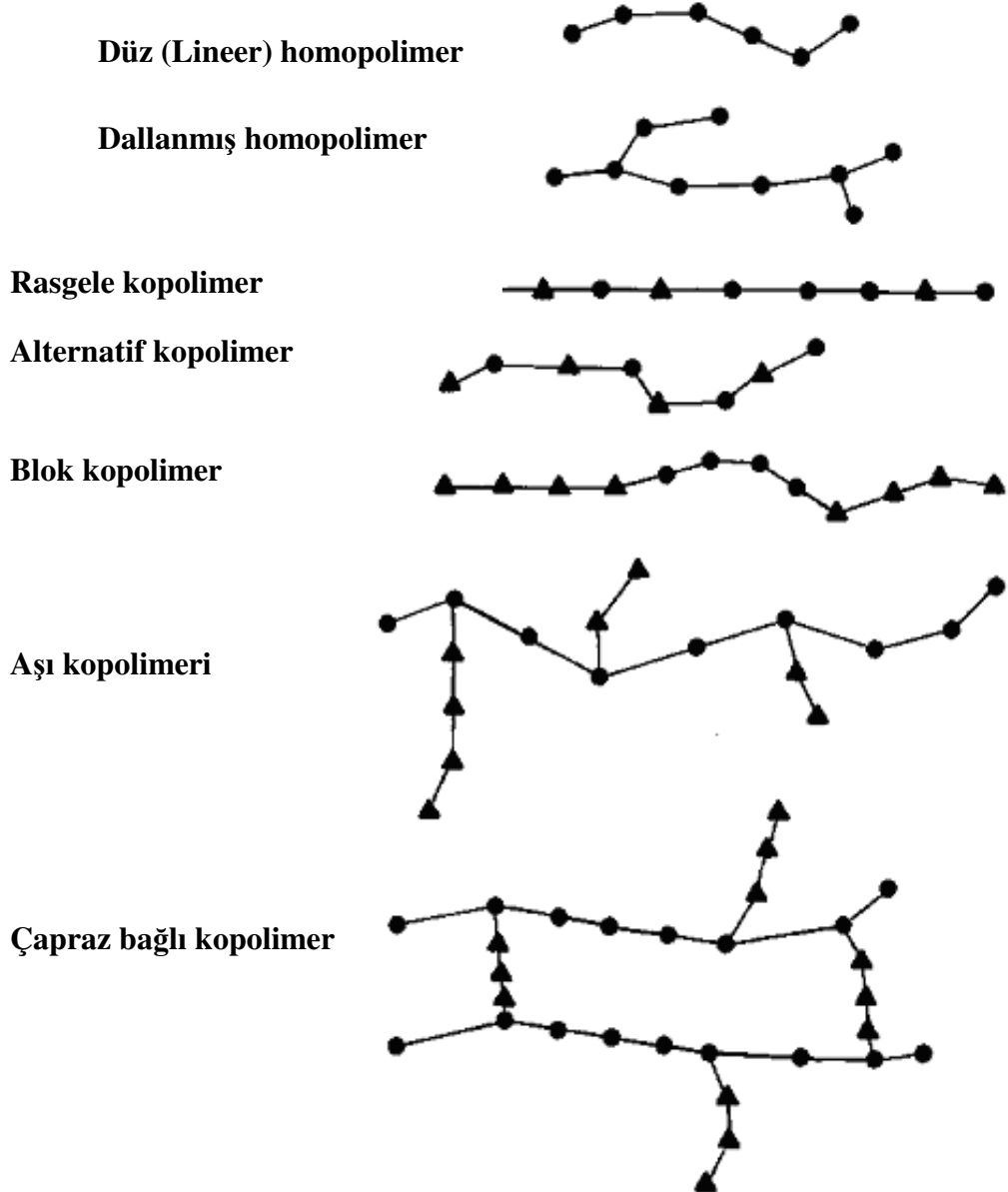
Polimerler yapılarında bulundurdıkları monomer çeşitlerine göre homopolimer ve kopolimerler olmak üzere sınıflandırılırlar:

Polimer zincirinde yer alan monomerler aynı cins ise polimer zinciri homopolimer olarak adlandırılır. Homopolimerler; doğrusal, dallanmış yada çapraz bağlı yapıda olabilirler (Şekil 2.1).

Yapısında birden fazla monomer türü bulunduran polimer zincirine kopolimer denir. Kopolimerlerin fiziksel özellikleri homopolimerlerden farklıdır ve bu farkın ölçüsü kopolimerin bileşimine bağlıdır. Tek bir kopolimer molekülünde ya da molekülün değişik kısımlarında, birbirlerine kimyasal bağlarla bağlı olan monomerlerin oranları farklı olabilir. Bu tip monomerlerin segmentleri polimer zincirleri boyunca düzensiz yerleşmiş olup, kopolimer düzenli bir şekle sahip değildir. Bu nedenle de pek çok kopolimer amorfudur. Bununla birlikte taktisite yada segmentlerin yerlerinin etkisiyle alternatif kopolimerdeki gibi yeterince düzenlilik sağlanırsa kristalize kopolimerler hazırlanabilir.

Kopolimerler; rasgele, alternatif, blok, aş ve çapraz bağlı olmak üzere sınıflandırılabilirler (Şekil 2.1). Rasgele kopolimerler, genellikle tek basamaklı kinetik bir mekanizma üzerinden oluşurlar. Alternatif kopolimerlerde ise monomerler tercihli olarak birbiri ardına polimere katılırlar. Blok ve aş kopolimerler ana zincir

ya da yan zincirler boyunca tek bir monomerin uzun dizilimlerinden oluşurlar ve genellikle çok basamaklı adımları içerirler. Genelde rasgele ve alterantif kopolimerler, kendilerini oluşturan monomerlerin homopolimerlerinin özelliklerine sahiplerken, blok ve aşırı kopolimerler ise kendilerini oluşturan monomerlerin homopolimerlerinden farklı özellik gösterirler.



▲ ve ● farklı iki monomer cinsini göstermektedir.

Şekil 2.1: Monomer çeşitlerine göre polimerlerin sınıflandırılması

2.1.2 Polimerizasyon reaksiyonları

Monomerleri polimerlere dönüştürme işlemine polimerleştirme reaksiyonları denir. Polimerleştirme reaksiyonları kondensasyon ve katılma polimerleşmesi olmak üzere iki ana bölümde sınıflandırılır.

2.1.2.1 Kondensasyon polimerizasyonu

İki veya daha fazla fonksiyonlu grupları bulunan moleküller kondensasyon reaksiyonları ile bağlanarak daha büyük molekülleri oluşturular. Reaksiyon sonunda çoğu kez su molekülü gibi küçük moleküller açığa çıkar. Polimerdeki yinelenen birim, reaksiyona giren monomerlerin fonksiyonalitesine bağlıdır. Fonksiyonalite, monomer molekülü başına düşen fonksiyonel grup sayısıdır. Fonksiyonalite ikiden küçükse düşük molekül ağırlıklı kondensasyon ürünü, ikiye eşitse düz zincir yapıda polimer, ikiden büyükse çapraz bağlı ağ yapısında polimerler elde edilir.

Kondensasyon polimerizasyonlarının genel özelliklerini şöyle sıralayabiliriz[6,7]:

- Ortamda bulunan herhangi iki molekül türü reaksiyona girebilir.
- Monomer konsantrasyonu reaksiyon başlangıcından itibaren hızla düşer.
- Reaksiyon süresince polimer molekülünün ağırlığı sürekli artar
- Yüksek molekül ağırlıklı polimerler elde etmek için uzun reaksiyon süreleri gerekir.
- Kullanılan monomerlerin saflığı yüksek olmalıdır.
- Denge reaksiyonu oldukları için kontrol edilebilmeleri kolaydır[8.].
- Reaksiyonun herhangi bir aşamasında ortamda çok farklı molekül ağırlığı dağılımı olan moleküllerin bir karışımı bulunur.

2.1.2.2 Katılma Polimerizasyonu

Zincir reaksiyonları ile monomerlerin doğrudan doğruya polimer moleküllerine girmeleri ile oluşur. Katılma polimerleşmesi, genel olarak formülü $CH_2=CR_1R_2$ olan monomerler kullanılarak gerçekleşir. Bu monomerlere vinil monomerleri denir.

Polimerizasyon mekanizması, çift bağların açılması sonucu oluşan aktif merkezlere yeni monomerlerin katılması esasına dayanır. Aktif merkez bir kation veya anyon olabildiği gibi çiftleşmemiş bir elektronu bulunan ve serbest radikal adı verilen bir

ara ürün de olabilir. Aktif merkez, ortamdaki bir vinil monomerinin çift bağı ile reaksiyona girerek monomere katılır ve çok kısa bir sürede çok sayıda monomer molekülü, büyümekte olan zincire katılır. En sonunda, büyümekte olan iki aktif merkez birbiri ile reaksiyona girerek zincir büyüme reaksiyonu sonlanır ve polimer molekülleri oluşur.

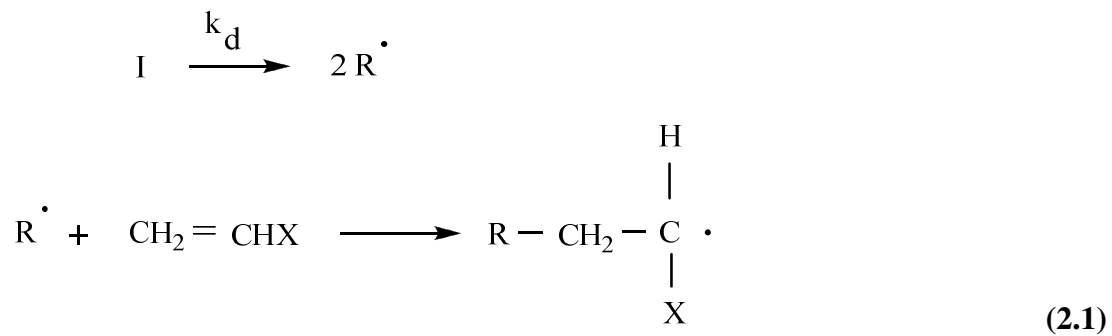
Katılma Polimerizasyonunun genel özelliklerini şöyle sıralayabiliriz[6,7]:

- Reaksiyon süresi uzatılırsa verimde artış gözlenir, fakat molekül ağırlığı pek değişmez.
- Monomer birimleri sadece büyüme reaksiyonunda zincire katılır.
- Monomer konsantrasyonu reaksiyon süresince giderek azalır.
- Yüksek molekül ağırlığına sahip makromoleküller bir anda oluşurlar. Polimerlerin molekül ağırlığı reaksiyon süresince çok az değişir.

Bu çalışmada yapılan polimer, serbest radikal polimerizasyonu ile gerçekleştirilmektedir. Serbest radikal polimerizasyonu katılma polimerizasyonları içinde en yaygın kullanılanıdır. Genel formülü $\text{CH}_2=\text{CR}_1\text{R}_2$ yapısında olan monomerlerin polimerleştirilmesinde kullanılır.

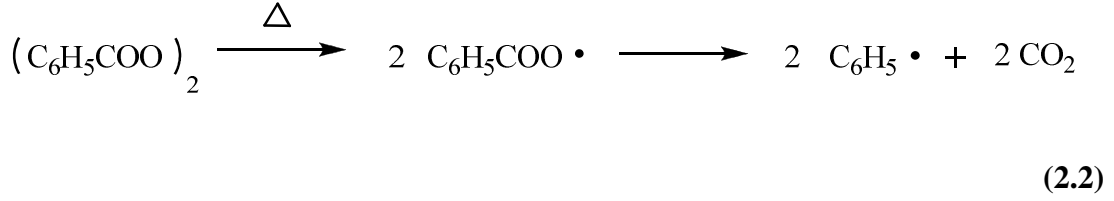
Polimerleşme başlama, ilerleme ve sonlanma olmak üzere üç ayrı aşamada gerçekleşir [6,9,10].

Başlama aşamasında başlatıcının homolitik parçalanmasıyla, bir çift serbest radikal meydana gelir. Daha sonra radikaller, monomerlerle reaksiyona girerek monomerik radikalleri oluştururlar (2.1).



Serbest radikaller termal bozunma, fotoliz ve redoks reaksiyonu olmak üzere 3 ayrı yöntem ile üretilirler.

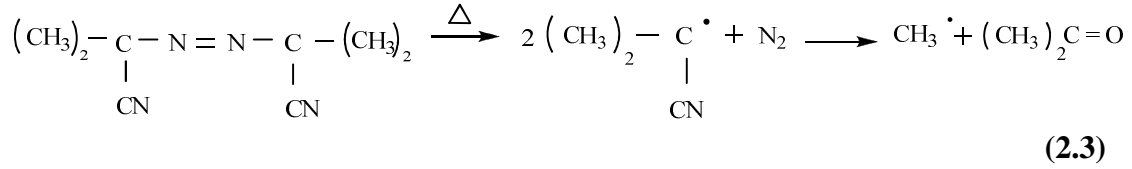
Termal bozunma yöntemi organik peroksitlere, azo, diazo bileşiklerine ve hidroperoksitlere uygulanır (Çizelge 2.1). Benzoil peroksit ısıtıldığı zaman karbondioksit açığa çıkar ve fenil radikali oluşur (2.2).



Çizelge 2.1: Serbest radikal polimerizasyon başlatıcıları [11]

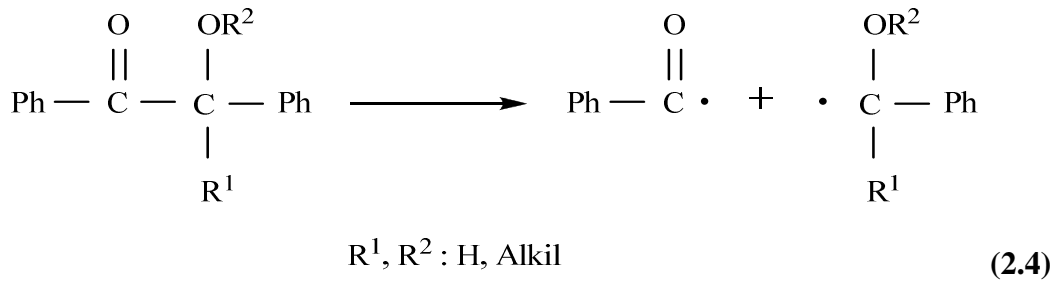
Başlatıcı	Kimyasal yapı	Reaksiyon Sıcaklığı (°C)
Potasyum Persülfat	$K_2S_2O_8$	40-70
Hidrojen Peroksit	H_2O_2	40-60
Amonyum Persülfat	$ \begin{array}{c} O \qquad \qquad O \\ \qquad \qquad \\ H_2N - O - S - O - O - S - O - NH_2 \\ \qquad \qquad \\ O \qquad \qquad O \end{array} $	40-70
α, α' -azobisisobutironitril	$ \begin{array}{c} CH_3 \qquad \qquad CH_3 \\ \qquad \qquad \\ CH_3 - C - N=N - C - CH_3 \\ \qquad \qquad \\ CN \qquad \qquad CN \end{array} $	50-70
Kumen Peroksit	$ \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ C_6H_5 - C - OOH \\ \\ CH_3 \end{array} $	50-120
t-butil hidroperoksit	$ \begin{array}{c} CH_3 \\ CH_3 \\ \\ CH_3 - C - OOH \\ \\ CH_3 \end{array} $	60-80

Benzer şekilde α, α' -azobisisobutironitril (AIBN)'de (Çizelge 2.1) termal yolla parçalanarak siyanopropil radikali verir (2.3). İleri yarımla ile metil radikali ve aseton oluşur.

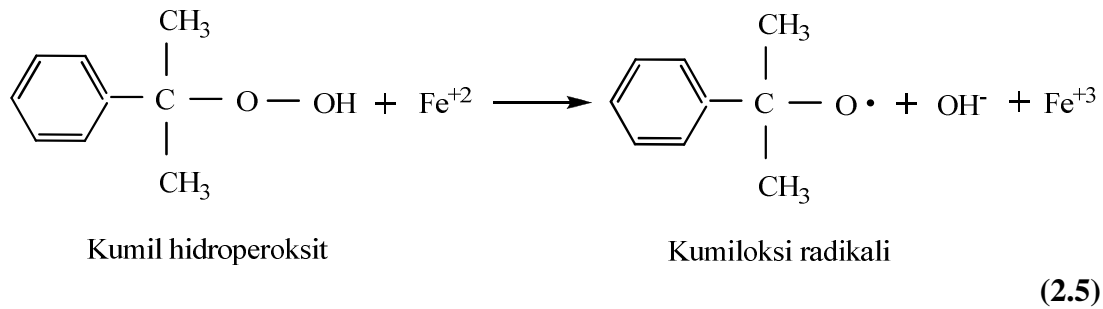


Fotoliz yöntemi çeşitli fonksiyonel grup içeren aromatik karbonil bileşiklerine uygulanır ve bu bileşikler elektromanyetik ışınların (özellikle UV) etkisiyle radikal vermek üzere doğrudan fotoparçalanmaya uğrarlar. Fonksiyonel grubun yapısına ve moleküldeki yerine göre parçalanma, karbonil grubunun yanındaki bağdan (α -yarılması) veya karbonil grubuna göre β pozisyonundaki bağdan (β -yarılması) gerçekleşir. Örnek olarak, benzoin ve benzoin alkil eterler verilebilir. Bu bileşiklerin maksimum absorpsiyon spektralleri $\lambda_{\text{max}} = 320 \text{ nm}$ 'dir.

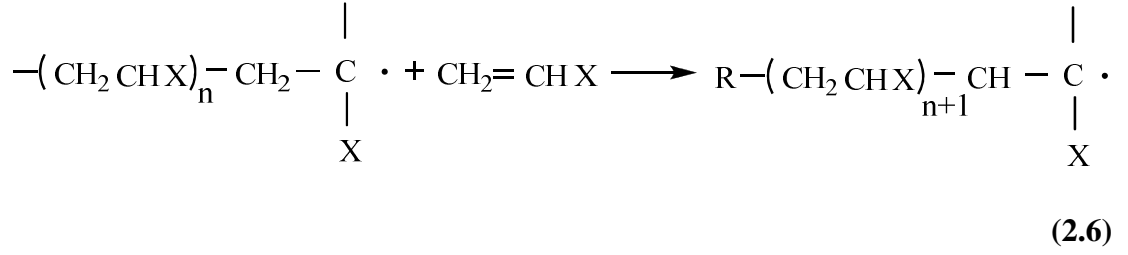
Vinil monomerinin yokluğunda benzoin ve benzoin alkil eterlerin fotolizi benzoil ve α -alkoksi benzil radikalini vermiştir (2.4). Benzoil radikalinin hidrojen ayrılması ve dimerizasyon reaksiyonları ile benzaldehit ve benzil gibi yan ürünler görülmüştür.



Redoks reaksiyonları genellikle düşük sıcaklıkta gerçekleştirilen polimerizasyonlarda tercih edilir (2.5).

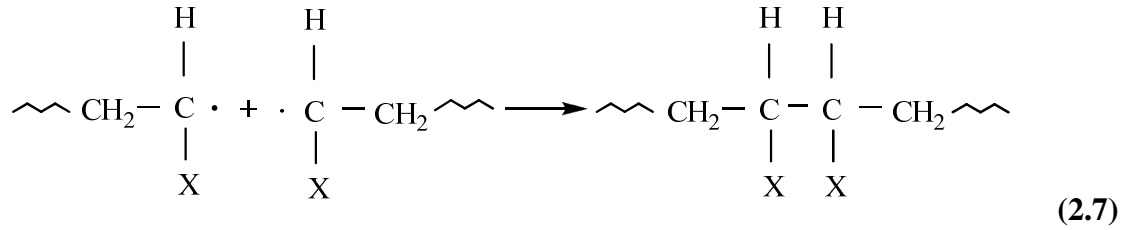


Büyüme aşamasında oluşan aktif monomerik radikallerin, monomer molekülleriyle reaksiyona girmesiyle, reaksiyon süresince büyüme devam eder (2.6). Büyüme aşamasında yüzlerce bazen binlerce monomer birimi zincire katılabilir.

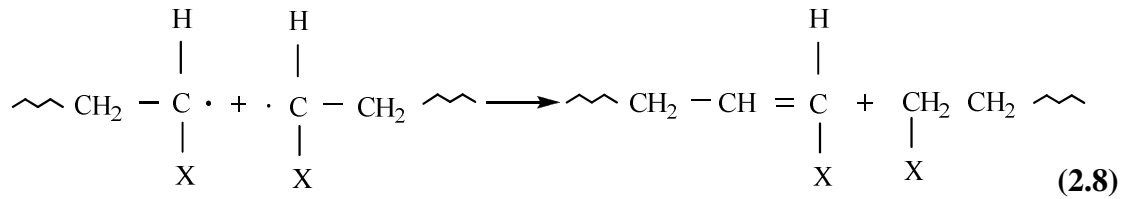


Sonlanma aşamaları, büyüme aşamasındaki tüm monomer tükenene kadar devam edecektir. Fakat özellikle reaktif tanecikler olan serbest radikaller, aktif olmayan kovalent bağlar yapmaya eğilimlidirler. Bu sebepten radikal konsantrasyonu çok yüksek olduğu zaman kısa zincirler elde edilir. Başlıca sonlanma reaksiyonları aşağıdaki gibi gösterilebilir:

- Birleşme ile sonlanma: İki zincir sonu bir uzun zincir oluşturmak için birleşirler (2.7).



- Orantısız Sonlanma: Bir zincir ucundan hidrojen ayrılması ile bir doymamış grup içeren iki ölü polimer zincirinin oluşması (2.8).

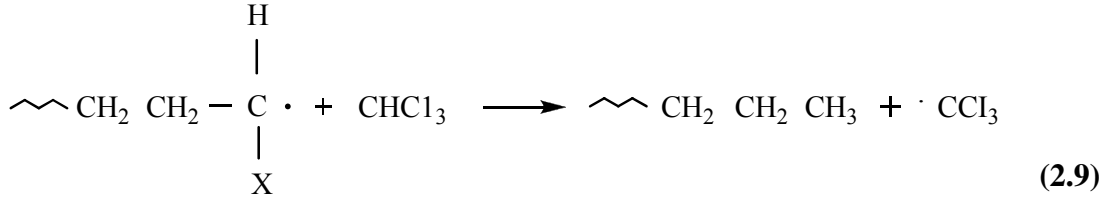


Monomerin cinsine göre ve polimerleşme koşullarına göre bir sistemde sonlanma proseslerinin biri veya her ikisi de geçerli olabilir [12,13].

Sonlanmanın cinsi genel olarak oluşan polimerin molekül ağırlığını etkiler. Orantısız sonlanma ile oluşan radikal polimerleşmesinden, birleşme ile sonlanana göre molekül ağırlığı daha da düşük polimer elde edilir.

- Transfer Reaksiyonları: Zincir transferi başlatıcıya, polimere ve monomere olabildiği gibi çözücüye de olabilir (2.9). Transfer reaksiyonu ile zincirin büyümesi

dururken yeni bir radikal üretilmiş olur. Eğer oluşan radikal yeterince aktif ise, yeni bir polimer zincirinin oluşumu başlatılabilir.



2.1.3. Kompleks model (Yük transfer kompleksi)

Kopolimerizasyon oluşum modelleri; Terminal Model, Penultimate Model ve Kompleks Model olarak sıralanabilir.

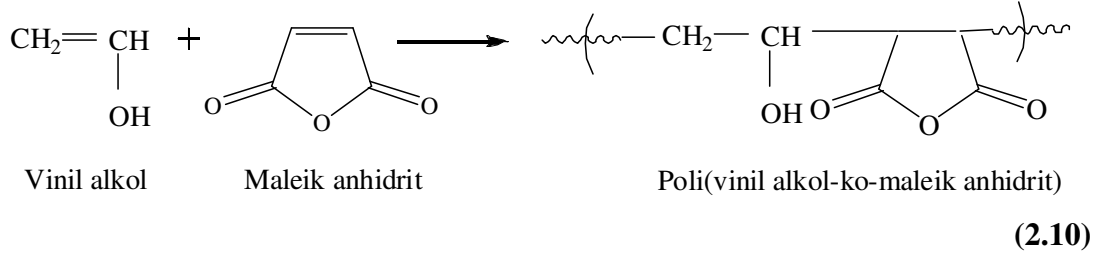
Terminal model, büyüyen bir polimer zincirinin kimyasal reaktivliğinin, zincirin yapısı yada büyüklüğünden etkilenmediğini ve sadece aktif uç gruplara bağlı olduğunu ifade eden bir modeldir. Penultimate modele göre büyüyen polimer zincirlerinde, terminal reaktif radikallerin reaktivliği, penultimate monomerlerden etkilenir. Büyüyen zincirdeki penultimate grubun tam yapısı bu etkinin derecesini belirler. Kompleks modele göre serbest monomerler reaksiyonun kinetiğinde rol almaz, polimer zincirleri komonomer komplekslerinin kafa-kuyruk homopolimerizasyonu ile büyürler. Bu modele göre gerçekleşen kopolimerizasyon mekanizması öncelikle yüksek oranda oluşan alternatif kopolimeri açıklamaya yardımcı olur [4,14,15].

Yapmış olduğumuz çalışmada kopolimer oluşumu, kompleks model olarak adlandırılan yük transfer kompleksi üzerindendir ve bu tez çalışmasında kompleks model'den bahsedilecektir.

İki monomerin çift bağlarının arasında çok büyük polarite farkı olduğunda elde edilen kopolimer alternatif kopolimer olur. Örneğin –CN veya –COOH gibi elektron çekici gruplar bağlı çift bağa sahip bir monomer ile –OR veya –CO₂Me gibi elektron verici gruplara bağlı çift bağa sahip bir monomer, alternatif kopolimer oluşturur.

Cowie J.M.G tarafından yapılan bir çalışma ile kompleks kopolimerizasyon modeli çok sayıda elektron donör-akseptör çiftlerine uygulanmıştır [16]. Yapılan bu çalışma sonucunda elektron veren vinil alkol, dien, heterosiklik dien, stiren, stil benzen, vinil benzen, vinil ester, vinil eterler ve vinil sülfid gibi monomerler, elektron çeken maleik anhidrit, maleimid, akrilat ester, akrilonitril, sülfür dioksit, siyano etilen ve fumarat ester gibi monomerler ile yük transfer kompleksi üzerinden kopolimer

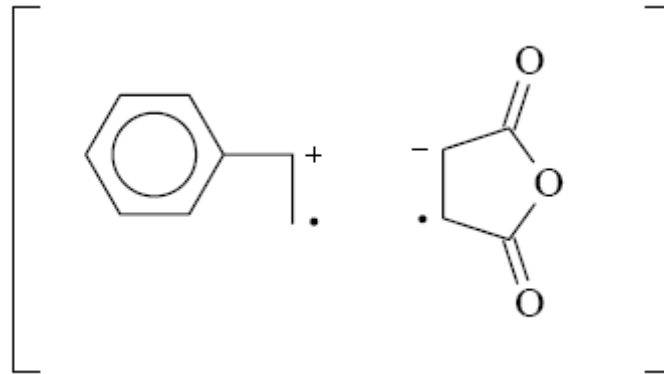
oluşturduğu belirlenmiştir (Çizelge 2.2). Elektron veren vinil alkol, elektron çeken maleik anhidrit ile yük transfer kompleksi üzerinden poli(vinil alkol-ko-maleik anhidrit) kopolimerini oluşturur (2.10).



Çizelge 2.2 : Yük transfer kompleksi oluşturabilen donör ve akseptörler

Donörler	Akseptörler
Stiren	Maleik anhidrit
Fenil asetilen	Metil maleat
Vinil piridin	Dietil maleat
Stilbenzen	Maleimid
Vinil naftalen	N-fenil maleimid
Bütadien	Sülfür dioksit
İsopropen	Dietil maleat
Siklopenten	Metil akrilat
Akrilonitril	Akrilonitril
Furan	Viniliden siyanür
Tiofen	
Metil metakrilat	
N-vinilpirolidon	
Vinil klorür	
Alkil vinil sülfidler	
Fenil vinil eterler	

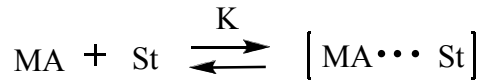
Cais ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile stiren ve maleik anhidrit arasında oluşan yük transfer kompleksinin (2.11), CTC için önerilen en ideal yapı olduğu belirlenmiştir [17].



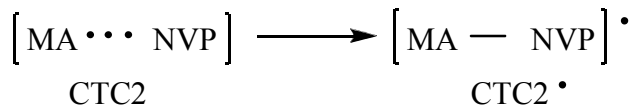
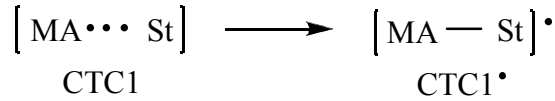
(2.11)

Belirli komonomer çiftleri arasındaki kompleksin varlığı spektroskopik yöntemlerle ispatlanabilmektedir. Monomer çiftleri arasındaki donör-akseptör ilişkisi, oldukça renkli komplekslerin oluşumuna olanak sağlar ve bu yapılar yeni absorpsiyon bantları olarak UV-visible spektrumda gözlenebilir [18]. Ayrıca yük transfer kompleksleri, NMR spektrumlarındaki küçük kaymalarla da karakterize edilebilir [19].

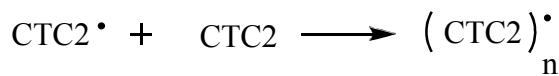
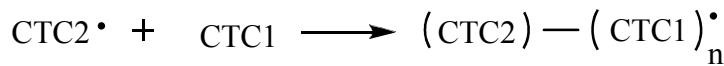
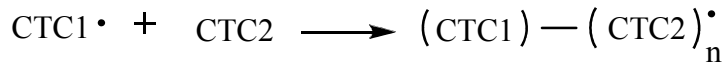
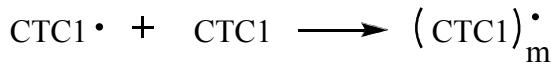
Stiren-MAN-NVP (donör-akseptör-donör) monomerlerinin terpolimerizasyon reaksiyonları incelenmiş, MAN-St ve MAN-NVP donör akseptör çiftlerinin kompleks oluşturma eğilimleri ve MAN monomerlerinin terpolimerizasyon koşullarında homopolimerizasyona uğramadığı belirlenmiştir [20]. Stiren ve NVP arasında kopolimerizasyon reaksiyonunun meydana gelmesi oldukça zordur. Aynı zamanda MAN-St ve MAN-NVP komplekslerinin oluşumu (2.12) stiren ve NVP'nin homopolimerizasyonunu engellemektedir. Terpolimerizasyon reaksiyonu St-MAN ve MAN-NVP komplekslerinin kopolimerizasyonu sonucu meydana gelmektedir.



Başlama :



Büyüme :



(2.12)

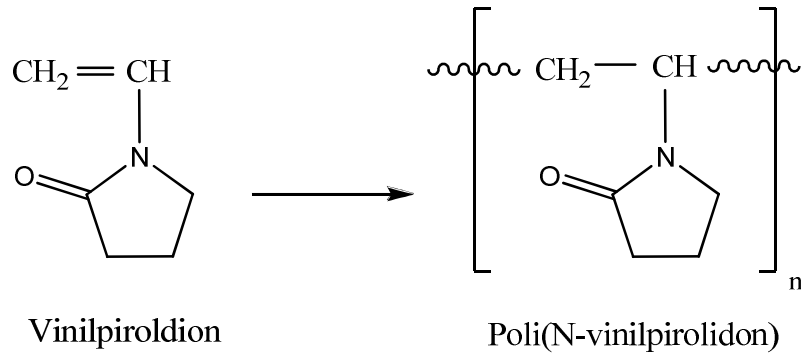
2.1.4 Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit)

Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit) polimeri, N-vinil pirolidon (NVP) ve maleik anhidritin (MAN) monomerlerinin polimerizasyonu sonucu elde edilir.

NVP, kaynama noktası 96°C, donma noktası 13.5°C, molekül ağırlığı 111.16 g/mol, viskozitesi 2.07 cP olan nem çekici bir maddedir. Parlak ve renksiz bir sıvıdır. Su, benzen, toluen, aseton ve kloroform gibi çözücülerde çözünür. Su ve organik çözücülerde her oranda karışabilir.

NVP'nin çift bağı oldukça reaktiftir ve çift bağdaki elektron boşluğu çeşitli katılma reaksiyonlarına neden olur. NVP'nin çift bağı, peroksit veya azo başlatıcıların bulunduğu ortamda radikalik olarak, BF₃ gibi bir katalizörle katyonik olarak, potasyum amid gibi bir katalizörle anyonik olarak polimerize olur. Saf vinilpirolidon, başlatıcının olmadığı ortamlarda oda sıcaklığında ve karanlıkta oldukça karardır, yüksek sıcaklıklarda ışık etkisiyle polimerizasyon gerçekleşir.

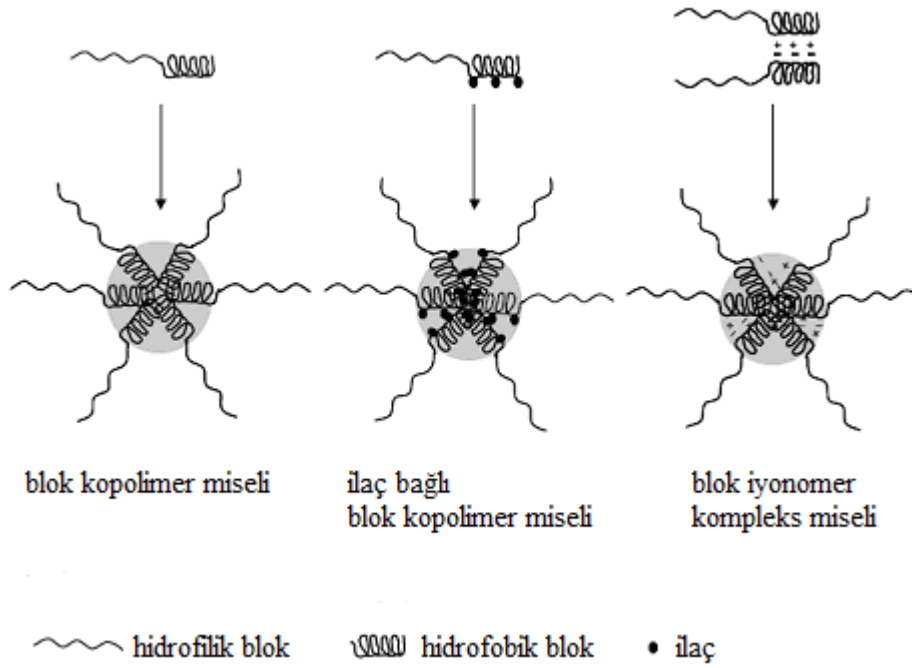
Polivinilpirolidon (PVP), NVP'nin homopolimerizasyon ürünüdür (2.13). PVP beyaz veya hafif sarımsı, hidroskopik, sert film teşkil eden toz yapıları bir polimerdir. Vinil grubundaki çift bağdan dolayı NVP zehirli bir monomerdır fakat polimerizasyon sırasında çift bağın tek bağa dönüşmesinden dolayı PVP zehirli değildir [21]. PVP'deki NVP kalıntısının içeriği NVP'nin zehirliliğinden ve kokusundan dolayı oldukça önemlidir [22].



(2.13)

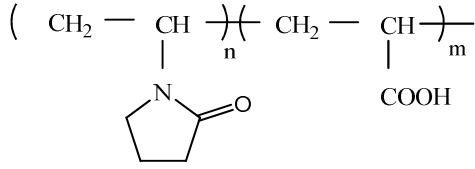
Biyouyumlu ve yüksek derecede hidrofilik olmasından dolayı, PVP eczacılıkta ilaç taşıyıcı olarak kullanılan biyoyıkılır bir polimerdir. [23,24]. PVP ve polivinilpirolidon-poliakrilik asit kopolimerinin ilaç taşıyıcı olarak kullanıldığı çalışmada (2.14) parasetamol ve aspirinin polimerden pH 2, 6.8 ve 9'daki salımı

incelenmiş ve parasetamol ve aspirinin polimer sistemlerinde farklı pH koşullarındaki davranışları kıyaslanmıştır [25].

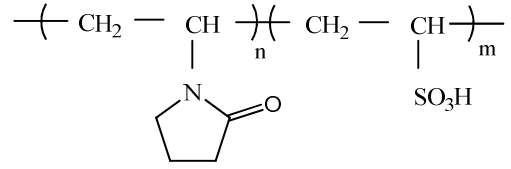


(2.14)

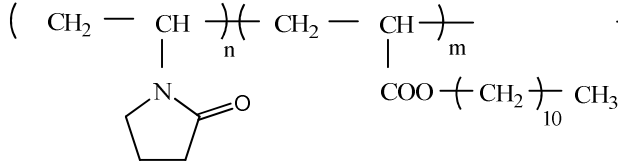
PVP özellikle organik çözücülerde ve sudaki iyi çözünürlüğü, hem hidrofilik hem hidrofobik maddelerle güçlü kompleksleşmesi, seçkin kimyasal kararlılığı gibi fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı oldukça çok kullanılan özel polimerlerden biridir. Kimyasal yapı ve elektriksel uyarı polimer-ilac konjugatlarının biyodağılımını etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada PVP'nin türevleri hazırlanmış ve PVP'nin kan tarafından tutulduğu ve böbreklerde toplanmak yerine yavaş yavaş idrar ile atıldığı belirlenmiştir. Karboksilli PVP [poli(vinilpirolidon-ko-akrilik asit)] (2.15) etkili bir şekilde böbrekte toplanırken, sülfonatlı PVP [poli(vinilpirolidon-ko-vinilsülfonik asit)] (2.15) hızlı bir şekilde idrar ile atılmaktadır. Karboksilli PVP'nin böbrekteki miktarı sülfonatlı PVP'ye göre yaklaşık 5 kat daha yüksektir. Hidrofobik ilaçların çözünürlüğünü arttırmak için iyi çözünür polimerler kullanılır. Hidrofobik PVP türevi olan poli(vinilpirolidon-ko-stiren) (2.15) ve poli(vinilpirolidon-ko-vinil laurat) (2.15) radikalik polimerizasyonla sentezlenir ve poli(vinilpirolidon-ko-stiren) dalakta toplanırken poli(vinilpirolidon-ko-vinil laurat) karaciğerde toplanır [26].



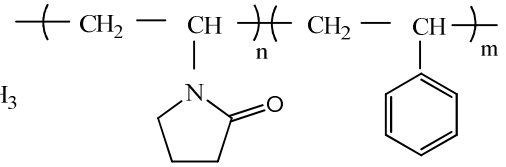
Poli(vinilpirolidon-ko-akrilik asit)



Poli(vinilpirolidon-ko-vinilsülfonik asit)



Poli(vinilpirolidon-ko-vinil laurat)



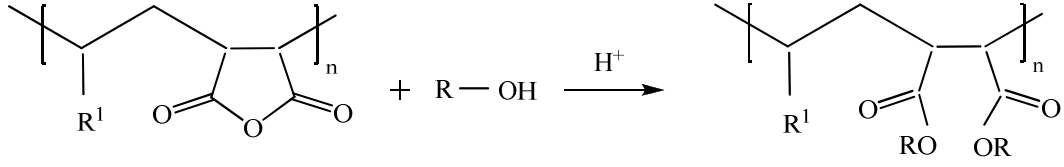
Poli(vinilpirolidon-ko-stiren)

(2.15)

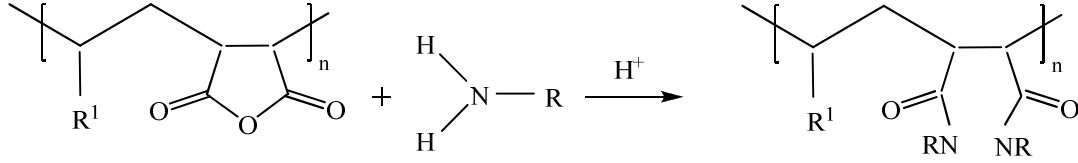
PVP mükemmel yapışkan özelliğiyle cama, plastiğe ve sert metal yüzeylere yapışır [22]. Suya dayanıklı tekstil yapımında katkı maddesi, sağlamlık ayarlama, leke serbest bırakma etkeni, büzülme ve matlaştırma önleyicisi olarak tekstil sektöründe geniş kullanım alanına sahiptir. Kağıt, yapıştırıcı, plastik, kozmetik, deterjan, seramik, tıp, eczacılık, elektrokimya ve fotokimya endüstrilerinde PVP kullanılmaktadır. PVP'nin diğer uygulama alanları arasında; atık su işlemleri, benzinin uzaklaştırılması, silikon dioksit damlalı filtrelerin kaplanması, boyaların uzaklaştırılması, petrol sızıntılarının giderilmesi sayılabilir. Ayrıca kuru piller için kaplama, katot ışın tüpleri ve televizyon görüntü tüplerinde de PVP kullanılmaktadır.

Maleik anhidrit, kaynama noktası 202°C, erime noktası 52.8°C, molekül ağırlığı 98 g/mol olan beyaz renkli, keskin kokulu, nem kapıcı bir maddedir. Aseton, kloroform, toluen, benzen ve dioksanda çözünür. Maleik anhidrit, yüzey kaplama, yapıştırıcı, plastikleştirici, kopolimerler ve tarıma ait kimyasallar için en önemli monomerlerdendir [27]. Ayrıca maleik anhidrit polimerleri, deterjan katkısı, ağır metallerin şelatlarını oluşturarak ortamdan uzaklaştırıcı, kaynama noktası düzenleyici ve korozyon önleyici olarak kullanılır.

Maleik anhidrit kopolimerleri, amidasyon ve esterleşme reaksiyonları ile ilaçları bağlayabilme, hidroliz ile ilacı salıverme özelliklerine sahip olmalarından dolayı kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılırlar [5]. Maleik anhidrit kopolimerindeki anhidrit grupları asit katalizörü varlığında alkollerle esterleşme reaksiyonu (2.16), aminlerle amidasyon reaksiyonu verirler (2.17).

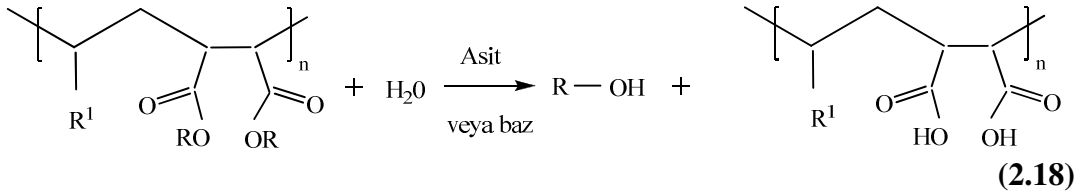


(2.16)

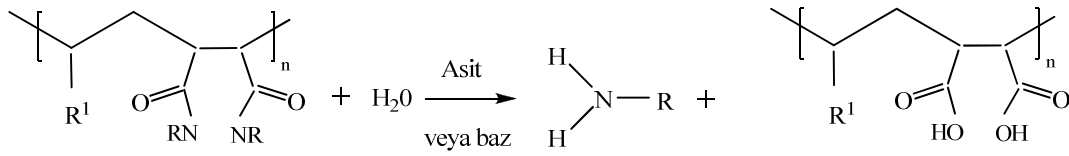


(2.17)

Polimer-ilaç konjugatı sayesinde ilaç, vücut içerisinde hedeflenen bölgeye direkt olarak ulaşabildiği gibi [28, 39], ilacın hedeflenen bölgeye ulaşamaması da mümkündür [30]. Polimer-ilaç konjugatı vücut içerisinde asidik veya bazik ortama ulaştığı zaman yapısında alkol grubu (2.18) veya amin grubu (2.19) bulunan ilaçlar hidroliz ile salınır [31].



(2.18)

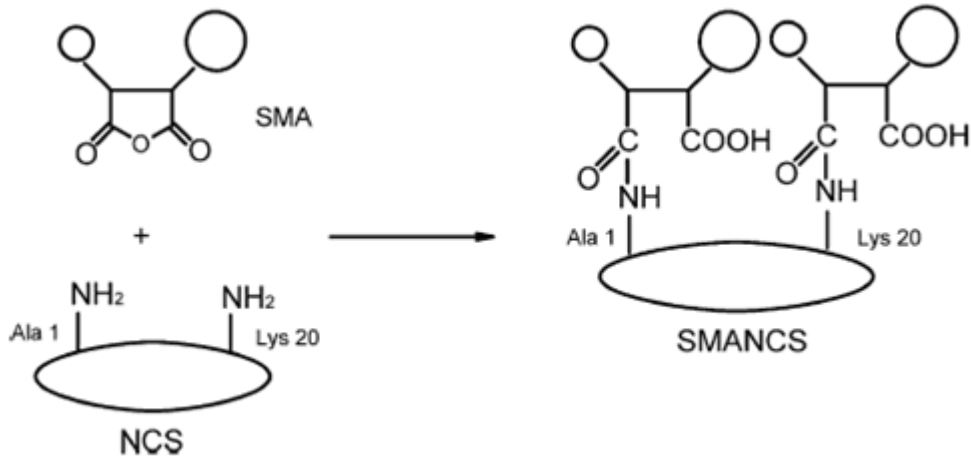


(2.19)

Hidroliz aynı zamanda ester ve amid gruplarının daha hidrofilik olan dikarboksilik asitlere dönüşmesine neden olur [32].

Vinil monomerlerin ilaç dağılımı sistemlerinde kullanımına bir diğer kanıt poli(stiren ko-maleik asit/anhidrit) (SMA)'dır. Japonyada yapılan bir çalışmada

SMA'ya antitümör proteini neocarcinostatin (NCS) bağlanması sonucunda elde edilen ürün (2.20) karaciğerdeki tümörü tedavi etmek için piyasaya sürülmüş [26].



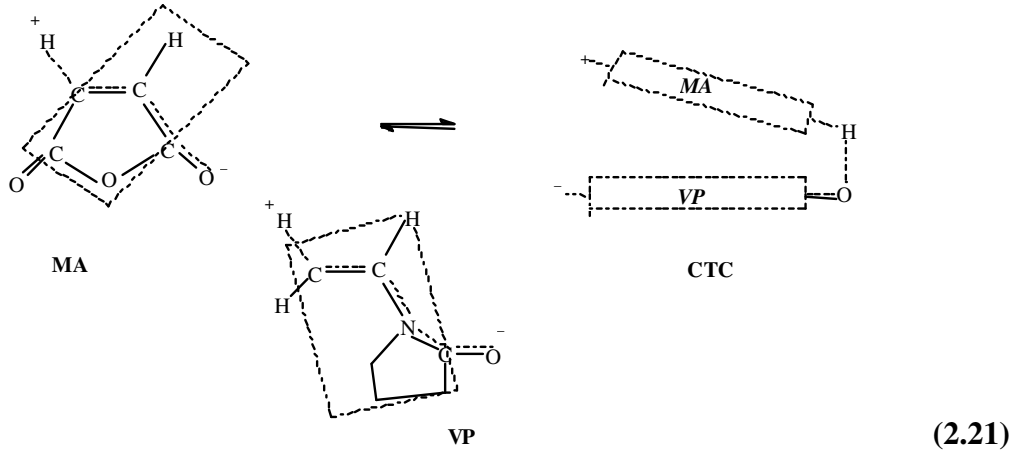
(2.20)

Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit) antimikrobiyel özelliklere sahip bir polimerdir [33]. Mikroorganizmalar insanlara çeşitli yollarla kirlenmiş polimerik materyaller tarafından direkt veya dolaylı olarak bulaştırılabilirler ve çeşitli bulaşıcı hastalıklara ve zehirlenmelere neden olurlar. Mikrobiyel kirliliklerden korunmanın bir yolu antimikrobiyel özelliklere sahip polimerik materyaller geliştirmektir ve bu polimerik materyaller buharlaşma, fotolitik bozunma ve çözünmeye bağlı olan antimikrobiyel etkinin kaybını önemli bir şekilde azaltmaktadır. Polimerik materyallerin diğer önemli yararları seçiciliği ve kullanım güvenliğidir [33]. P(VP-ko-MAN) ve onun polietilen-imin makrokomplekslerinin bazı gram pozitif (*L.monocytogen* ve *S.aureus*) ve gram negatif (*Salmonella enteritidis* ve *E.coli*) bakterilerine karşı davranışları incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda –COOH gruplarının sayısındaki artışın elektrostatik etkileşimden dolayı *S.aureus* hücrelerinin dağılma ve parçalanmasına neden olduğu saptanmış ve bu polimerlerin heterosiklik quaterner amonyum parçası içeren uzun alkilen yan zincirlerine göre *S.aureus* ve *E.coli*'ye karşı daha yüksek antimikrobiyel özellik gösterdiği tespit edilmiştir. Bu materyallerin özellikle tıp ve gıda endüstrisinde kullanılması hedeflenmektedir.

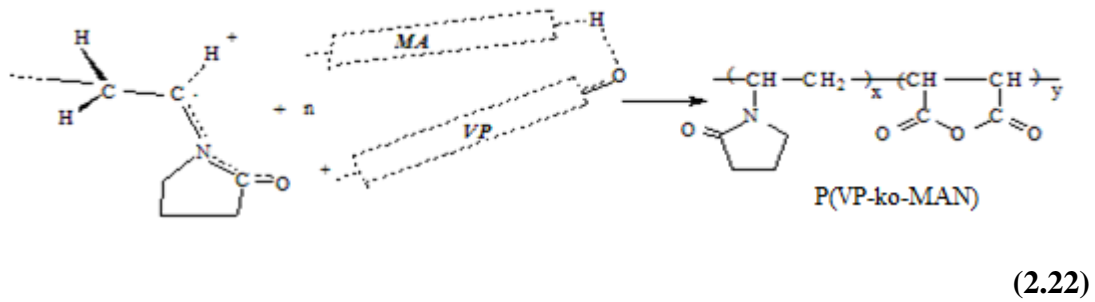
Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit) polimerinde kopolimerizasyon oluşumu, kompleks model olarak adlandırılan yük transfer kompleksi üzerindendir [4].

Vinilpirolidon-maleik anhidrit gibi güçlü donör-akseptör (elektron veren-elektron çeken) çiftleri alternatif kopolimer oluşturur.

N-vinilpirolidon-maleik anhidrit sistemi için düşünülen ideal CTC yapısı (2.21)'de gösterilmiştir [4]



Elektronca zengin ve fakir olan monomerlerin oluşturduğu yük transfer kompleks (CTC) yapıların polimerleşmesiyle kopolimerler oluşur (2.22). Oluşan kopolimerler serbest monomerlere göre çok daha reaktiftirler ve bunun sonucu olarak zincirlere monomer çiftleri olarak katılır ve alternatif dizilimleri oluştururlar [4].

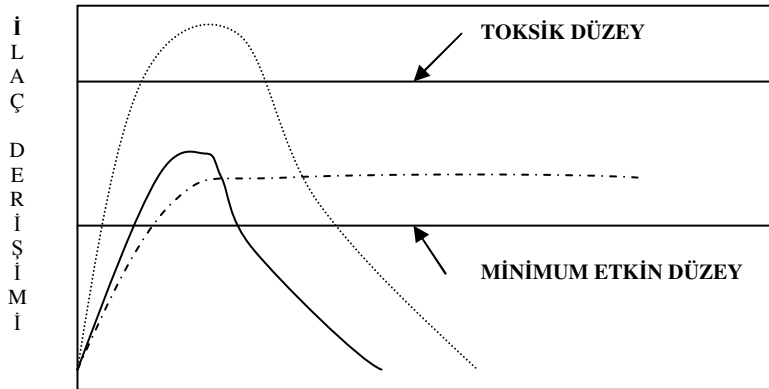


2.2 Kontrollü Salım Sağlayan Sistemler

İlaç salınım sistemleri ilaçların, hedef bölgeye yönlendirilmesi, hedef bölgede kontrollü olarak salınması ve ilacın kandaki çözünürlüğünün artırılmasını sağlayan sistemlerdir. Bu sistemlerde ilaçları taşıyacak bir taşıyıcıya ihtiyaç vardır. Taşıyıcı grup olarak, katı nano partiküller ve nano süspansiyonlar gibi çeşitli taşıyıcı sistemlerin yanısıra suda çözünebilir, biyouyumlu ve biyoyıkılır özelliklere sahip polimerik taşıyıcı sistemler'de kullanılabilir [34-35].

İlaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi; ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmak olmuştur. Bu alanda kimya, polimer bilimi, mühendislik ve temel sağlık bilimleri arasında işbirliğinin gerekliliği ortaya konulmuştur. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler ‘kontrollü salım sistemleri’dir.

İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet ya da kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklindedir; ve bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarda ilaç alımını gerektiriyorlar. Kandaki ilaç düzeyinin zamanla değişimini gösteren Şekil 2.2 incelendiğinde ilaç alımını takiben kandaki ilaç derişiminin başlangıçta bir süre arttığı, daha sonra çok kısa bir süre için sabit kalarak hızla azaldığı dikkati çekiyor. Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. İlacın kan plazmasındaki derişimi, etkin düzeyin altına düşebilir ya da toksik bölgeye çıkabilir. Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler boşa harcanmış ilaç miktarlarını ifade eder. Ayrıca, ilaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi ya da toksik düzeyin üzerine çıkması hastada istenmeyen yan etkilere neden olabilir.



Şekil 2.2 : İlaç alımının ardından kandaki ilaç düzeyinin değişimi

İlaç, bir polimere ya da bir lipide (yağa) bağlandığı ya da kapsül şekline getirildiğinde, ilaç güvenliği ve ilacın istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği büyük oranda arttırılabilir ve yeni tedaviler mümkün olur.

Kontrollü ilaç salımının yararlarını şu şekilde sıralayabiliriz :

- Tedavi edici oranda ilaç düzeyinin sürekli korunması,

- Salımın belirli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi nedeniyle zararlı etkilerin azaltılması,
- Gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi,
- Önerilen ilaç rejimine hastanın uyumunu geliştirecek şekilde dozaj miktarının azaltılabilmesi,
- Kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar (örneğin proteinler ve peptid ilaçlar) için ilaç yönetiminin kolaylaştırılması

İlaç salımı, kovalent bağların kimyasal ya da enzimatik yolla kopması sonucu gerçekleşebilir. İlaçların suda çözünebilen polimerlere kimyasal olarak bağlanması, ilaçlara “dokuya hedefleme” ve “bağışıklık eksikliğinin azaltılması” gibi yeni özellikler sağlar. Örneğin, adenoazin deaminaz (ADA) ve asparajinaz gibi yüksek molekül ağırlıklı proteinler poli(etilen glikol)’e bağlanarak hem biyolojik yarı ömürleri uzatılmış, hem de bağışıklık eksiklikleri azaltılmıştır. Bu cihazlar akut lösemi ve ADA eksikliği ile ilgili bağışıklık sistemi hastalıkları için yeni tedaviler sunar. Polimerik ilaç konjugantlarının herhangi bir hastalıklı dokuya (örneğin tümör) hedeflendiği uygulamalarda, ilaçlar böbrek tarafından parçalanıp yok edilebilen suda çözünebilir, biyoyoumlu polimerlere kimyasal olarak bağlanır ve hedefe ulaşıldığında zincirden kopar. Bu yaklaşım çok sayıda kanser kemoterapisinde kullanılmış bulunuyor ve “pasif hedefleme” olarak adlandırılıyor. İlaçların belirli dokulara aktif olarak hedeflenmesi, polimerik ilaç konjugantının dokudaki hücre-yüzey almaçları tarafından tanınacak bir molekülle (antikor, karbonhidrat gibi) birleştirilmesiyle sağlanır.

Vücut içerisinde bozularak zararsız, küçük moleküllere dönüşebilen polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı “biyobozunan sistemler”, rezervuar ya da monolitik sistemlere benzer olarak tasarlanabilirler; en büyük fark ilacı çevreleyen zarın ya da ilacın dağıldığı kalıbın biyobozunur olmasıdır. Bu tür sistemlerde polimer bozundukça salım gerçekleşir, ya da salım bittikten sonra polimer bozularak vücuttan uzaklaşır. Biyobozunur sistemlerin en önemli avantajı, uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahalenin gerekli olmayışıdır.

Uzun süren çalışmalar neticesinde klasik ilaç şekillerinin kullanımında görülen bazı aksaklıkların giderilmesi için araştırmalar ve çalışmalar yapılmış, hastaya daha az

miktarda etkin madde verilerek ve daha uzun aralıklarla ilaç salımı sağlayarak tedavilerin gerçekleştirilmesine çalışılmış ve bu alanda çok önemli adımlar atılmıştır.

Konvansiyonel ilaç şekilleri, etkin maddeyi aniden salıveren sistemlerdir. Bu ilaç şekilleri kısa zamanda maksimum kan derişimi düzeyine ulaşır ve hemen plazma düzeyine düşmeye başlar. Bu kısa zaman etken maddenin metabolize edilme, parçalanma veya etki alanından uzaklaşma hızına da bağlıdır. Bu yüzden geleneksel ilaçların ilacın yarı ömrüne bağlı olarak sık aralıklarla uygulanması gerekir. Bu şekilde hastanın günde birkaç kez ilaç alma gereksinimi, ilacın toksik düzeylere ulaşması ile bir takım yan etkilere karşı etkiyi, ilacı daha az sıklıkta ve daha az dozda alarak sağlamak üzere etken maddenin serbestleştirilmesinin yavaşlatılması yoluna gidilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda geliştirilen farmasötik şekillere “Kontrollü Salım Yapan Sistemler” olarak adlandırılmıştır.

Genelde kontrollü salım yapan sistemlerde şu özelliklerin bulunması gereklidir:

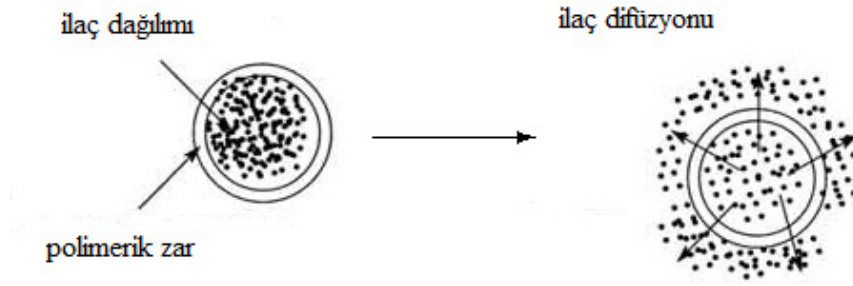
- Sabit etkin madde düzeyi ve buna bağlı olarak ilacın etkisinin sürekli olabilmesi için, önceden belirlenen hızda, istenilen süre kadar etkin madde salımı gerçekleştirilebilmelidir.
- İlacın etkisini lokalize etmek için, kontrollü salım yapan sistemlerin hastalıklı dokuya yerleştirilebilir olması gerekebilir.
- Uygun taşıyıcıların kullanımı ile etkin maddenin hedef bölgelere ulaştırılması söz konusu olabilir.

2.2.1 Kontrollü salım yapan polimerik sistemlerin sınıflandırılması

Bu sistemler uygulama yerine ve etkin madde salım mekanizmalarına göre sınıflandırılabilirler. Etkin madde salım mekanizmalarına göre difüzyon kontrollü sistemler, kimyasal olarak kontrollü sistemler, çözücünün harekete geçirdiği sistemler ve ayarlanabilen sistemler olmak üzere dört alt bölümde incelenebilirler.

2.2.1.1 Difüzyon kontrollü sistemler

Rezervuar ya da zar-kontrollü olarak adlandırılan ilaç salım cihazları, ilacın ince bir polimerik zar (membran) ile çevrelendiği bir çekirdek görünümündeler. İlaç salımı, zardan difüzyonla (yayılma, sızma) [36, 37] gerçekleşir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Polimerik zardan ilaç difüzyonu

Bu tür sistemlerin çok sayıda ticari ürünü piyasada mevcuttur [38]. Ocusert® adıyla bilinen ürün, glokom hastalığının (körlüğe neden olan bir göz hastalığı) tedavisinde kullanılmak üzere pilokarpin isimli bir ilacı salan rezervuar sistemden ibarettir. Gözün alt boşluğuna yerleştirilerek kullanılan Ocusert, uzun süreli olarak sabit hızda pilokarpin salar. Rahim içerisine yerleştirilen Progestasert® ve kolun üst kısmına yerleştirilen Norplant® isimli cihazlar da doğum kontrol ilaçlarının salımını gerçekleştirirler. Norplant® herbiri 20x2 mm boyutundaki 6 adet silikon tüpten oluşur. Bu tüplerin içerisinde gebeliği önleyici levonorgestrel isimli bir hormon bulunur. Sistem, 5 yıldan daha uzun bir sürede difüzyon yoluyla hormonu salmakta ve etkin bir biçimde kullanılmaktadır.

Rezervuar sistemler vücut içerisine yerleştirilerek kullanılmalarının yanısıra, deri üzerine yapıştırılarak da başarılı bir şekilde kullanılırlar. Deri üzerine yapıştırılarak kullanım, “transdermal (deri geçişli) sistem” olarak adlandırılır ve bu tür cihazlarda, ilaç deri boyunca salınarak dolaşım sistemine karışır.

2.2.1.2 Kimyasal olarak kontrollü sistemler

Kimyasal olarak kontrollü sistemler vücutta aşınan sistemler ve zincire takılı sistemler olmak üzere iki kısma ayrılır.

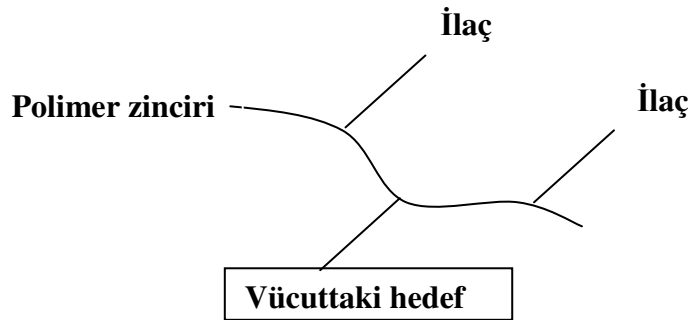
Vücutta aşınan sistemlerde etkin madde polimer içinde homojen olarak dağıtılmıştır.

Etkin madde difüzyon ile salınırken polimer faz kütlesi erozyon nedeniyle azalmaktadır. Eğer polimerin biyolojik olarak parçalanma tepkimesinin kinetikleri biliniyorsa, bu sistemler için matematiksel eşitlikler elde edilebilmektedir. Etkin madde salımının oluşması için tek bir faktör olarak yüzey (heterojen) erozyonu

sağlanabilirse, bu durum ideal durum olarak belirtilmektedir. Ancak pratikte bu durum nadiren gözlenmektedir. Çoğunlukla homojen (bulk) erozyon oluşmaktadır.

Ayrıca erozyon işlemine ilaveten difüzyon ile de etkin madde salımının olması, yorumu güçleştirmektedir

Zincire takılı sistemlerde ise etkin madde polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmıştır ve aradaki bağın hidrolitik ya da enzimatik olarak kopması sonucunda etkin madde salınmaktadır (Şekil 2.4). Şekilde, polimer zincirine bağlı ilaç etkin maddesinin vücut içerisindeki hedefe yönelmesi gösterilmiştir.



Şekil 2.4: Polimer ilaç konjugatları

Toksisiteyi azaltabilmek, terapötik etkinliği arttırabilmek veya spesifik hücre ya da organlara hedefleme sağlayabilmek amacıyla polimer-etkin madde komplekslerinin tasarlanması, kısa süreli kullanıma yöneliktir. Kontrollü etkin madde salımı açısından, bu sistemlerin kullanımı pek fazla çalışılmamıştır

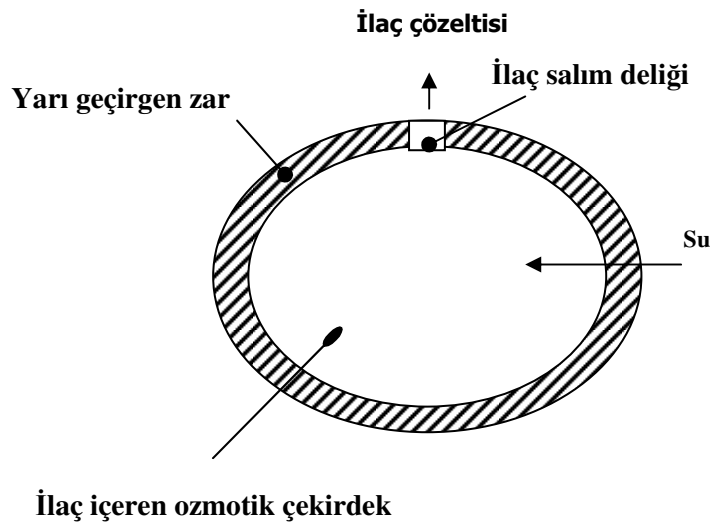
2.2.1.3 Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler şişme kontrollü sistemler ve ozmotik kontrollü sistemler olmak üzere iki kısımda incelenir.

Şişme kontrollü sistemlerde etkin maddelerin şişme kontrollü salımı, polimerlerin camsı/kauçuğumsu geçişlerini ve bu geçişle birlikte gevşemelerini kullanarak sağlanmaktadır. Bu sistemlerde etkin madde polimer çözeltisi içinde çözülmüş ya da disperse edilmiştir; çözücü uçurulduktan sonra kalan madde, camsı geçiş sıcaklığı (T_g) deney sıcaklığının altına düşmektedir. Dolayısıyla şişen polimer, kauçuk benzeri yapısı nedeniyle etkin maddenin dışarıya difüzyonuna olanak sağlamaktadır. Polimerin şişmesi sonucunda makromoleküler gevşeme artar, bu olay jel benzeri bölgede gözlenmektedir. Bu sistemlerde oluşan makromoleküllerdeki gevşemeler ve

polimer içindeki çözünme ortamı derişimi, etkin maddelerin salım davranışlarını kontrol etmektedir

Ozmotik kontrollü sistemlerde ise etkin madde yarıgeçirgen bir membran içindedir ve genellikle derişimi, doygunluk sınırının üstündedir. Sistemde çoğunlukla ozmotik işlemi yürüten bir tuz bulunur. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarıgeçirgen membranın gözeneklerinden içeriye girmekte ve böylece etkin madde çözünmektedir. Etkin madde, bu membrandan difüze olamayacağı için lazer ile açılmış olan delikten salıverilmektedir [39-41]. Şu ana kadar piyasaya sürülmüş iki tip ozmotik cihaz mevcuttur. Bunlardan ilki Oros® olarak adlandırılan cihazdır (Şekil 2.5). Ağızdan kullanımlar için düşünülmüştür. Cihaz, ilacı bir tablet içerisine



Şekil 2.5: Oros'un şematik görünümü

sıkıştırıp, yarıgeçirgen bir zarla kaplayarak ve lazerle bir çıkış deliği açarak hazırlanmıştır [38]. İkinci tip ise Osmet® olarak bilinen, yaklaşık 2.5 cm uzunluğunda ve 0.6 cm çapında bir kapsül şeklinde olup, hayvan dokusuna yerleştirilerek, seçilen bir ilacı kontrollü hızlarda salar.

2.2.1.4 Ayarlanabilen Sistemler

Ayarlanabilen sistemler, dışarıdan ayarlanan ve kendi kendine ayarlanabilen sistemler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mekanik pompalar dışarıdan ayarlanan sistemlerin en gelişmiş olanıdır. Bu pompalar rezervuar bir sistemden (depodan) bir

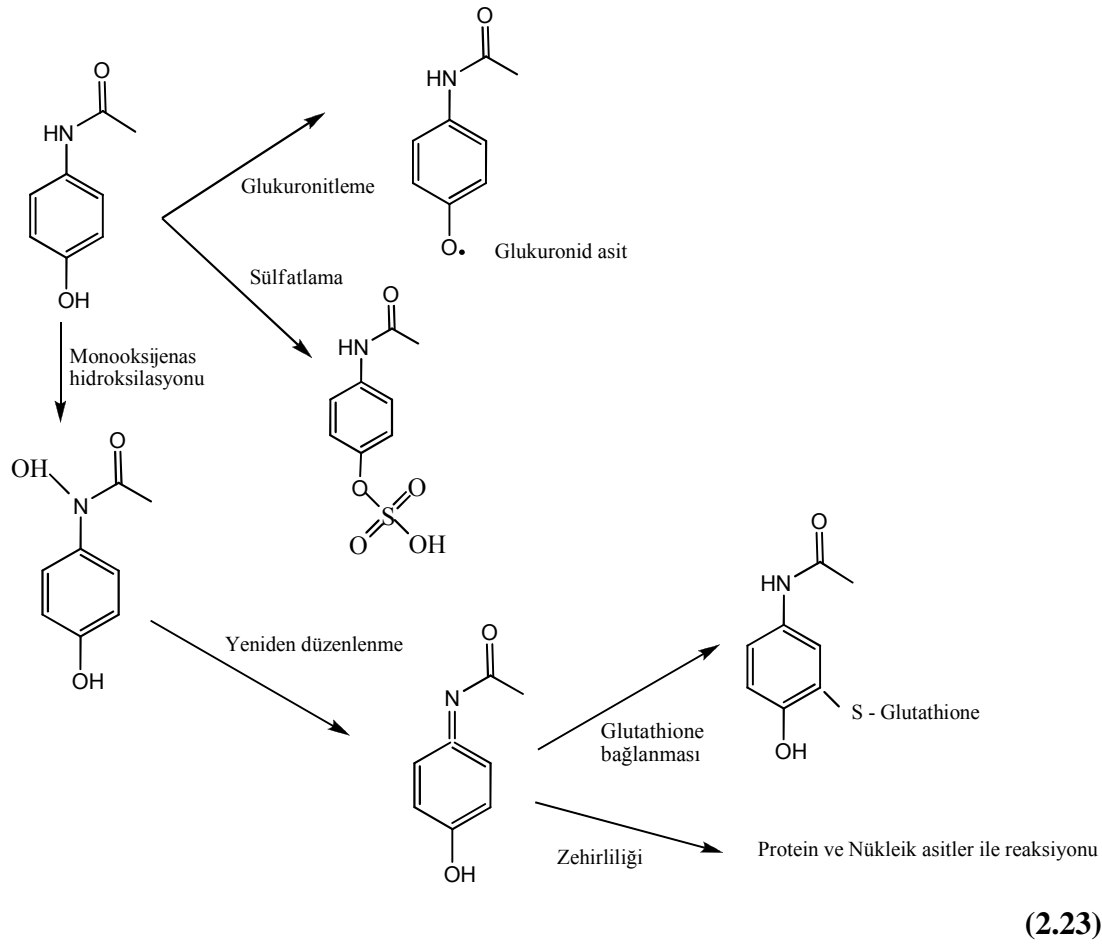
sondaj yardımıyla ilacı vücuda dağıtırlar. Pompalar vücut dışında taşınabilir ya da vücutun uygun bir bölgesine yerleştirilebilir. Şeker hastalarında, kandaki glikoz seviyesine göre insülin salımını kontrol eden sistemler en önemli uygulamadır. Dışarıdan ayarlama, manyetik alan ya da ultrason ile de yapılabilir. Polimer matris içerisine ilacın yanısıra küçük manyetik küreler yerleştirilerek hazırlanan sisteme dışarıdan manyetik alan uygulandığında ilaç difüzyonla salınır. Ultrason, biyobozunabilir polimerlere uygulanmış, bozunma hızının ve ilaç salımının belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür.

Kendi kendine ayarlanabilen sistemlerse substrat-duyarlı ya da çevre-duyarlı olarak tasarlanabilirler. Substrat-duyarlı sistemler, belirli bir dış moleküle karşı cevap olarak bir ilacın salımını başlatabilen salım sistemleridir. Bu sistemin bir örneği uyuşturucu bağımlılığının tedavisi için geliştirilmiştir ve normalde ilaç salmayan, ancak morfine maruz kaldığında bir narkotik ajan olan naltrexone'u salan, vücuttan yerleştirilebilen bir sistemdir. Çevre-duyarlı sistemler ise sıcaklık, pH gibi dış ortam koşulları değiştirildiğinde cevap olarak ilaç salımını gerçekleştirirler [42-44]. Sistem tasarımı "akıllı polimerler" olarak adlandırılan polimerlerin kullanımını gerektirir. Poli(N-izopropil akrilamit) bazlı, sıcaklığa duyarlı polimerler sentezlenerek ilaç salım sistemlerindeki kullanılabilirlikleri araştırılmıştır. Sıcaklığın tersinir olarak değiştirilmesiyle salım hızlarının ayarlanabileceği görülmüştür. pH-duyarlı polimerlerse mide için zararlı ilaçların bağırsakta salınması amacıyla kullanılmaktadır. Mide pH'ında ($\text{pH} < 2.0$) büzüşen polimer, bağırsaklarda ($\text{pH} > 7.0$) şişerek ilacı salarlar. Bunun tersi bir uygulamada ise düşük pH'da şişebilen polimerlerden kötü tatlı ilaçların salımı gerçekleştirilmiştir. Ağızın nötral pH'ında ($\text{pH} = 7.0$) polimer düşük şişme derecesine sahiptir ve içerisindeki ilaç salınmaz. Midenin asidik ortamında pH düşer ve ilaç salınır [45-47].

2.3 Parasetamol

Parasetamol (asetaminofen), molekül ağırlığı 151.17 g/mol ve erime noktası 169 °C olan, aspirine duyarlı hastalarda alternatif ilaç olarak kullanılan ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip bir ilaç etken maddesidir. Parasetamol (PA) ağızdan alındığında gastrointestinal sistemde hızla emilir. İlaç alındıktan 30-60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Parasetamol bütün dokulara hızla dağılır. Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır. Plazma yarı ömrü 1-4 saattir.

Parasetamol kusursuz bir metabolizmaya sahiptir. Zehirli metabolit olan *N*-asetil-*p*-benzokinonimin (NAPQI), zehirli olmayan konjugatlar oluşturmak için glutathion'in sülfhidril gruplarıyla geri dönüşümsüz olarak bağlanarak hızlı bir şekilde zehirsizleştirilir ve sonrasında böbrekler tarafından vucut dışarısına atılır [48]. İdrarla, parasetamol'ün %1-3'ü değişmemiş olarak atılır. %80'i ise biyolojik olarak glukuronid veya sülfat bileşikleri olarak atılır (2.23). Parasetamol 20 mg'dan fazla alındığında öldürücü etkisi vardır. Analjezik etkisi yeni nesil analjeziklere göre hafif kalmış olsa da gastrointestinal sistemde yan etkisinin hemen hemen olmaması, güvenilirliği ve de gebelerde kullanılabilmesi parasetamolun her zaman ön planda kalmasını ve klasik bir analjezik olmasını sağlar.



Vücudumuzdaki yüksek ateş dediğimiz biyolojik olay, hastalığa karşı vücudun tepkilerinden biri olan prostaglandin üretimidir [49]. Aspirin ve ibuprofen gibi diğer ateş düşürücülerin, prostaglandinlerin üretiminden sorumlu COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek etkili olduğu bilinmektedir [50-53]. Ayrıca bu ilaçların midesel yan etkilerinin, COX-1 enzimine olan etkilerinden dolayı olduğu da bilinmektedir. Parasetamol'ün ise bu enzimlere belirgin bir etkisi olmaması,

parasetamolün prostaglandin üretimini inhibe ederek ateş düşürme etkisi göstermediği kanısını ortaya atmasına rağmen, birkaç yıl önce yapılan son araştırmalara göre, tam olarak bilinmeyen, beyinde ve omurilikte bulunan yeni bir grup enzim olan COX-3 enzim grubunu seçici olarak inhibe ettiği [54] ve bu nedenle de midesel yan etkiler göstermediği düşünülmektedir.

Parasetamolün çeşitli çözücülerdeki çözünürlüğünü tespit etmek için yapılan çalışma -5 ile 30°C arasında 26 farklı çözücü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda parasetamolün, toluen, kloroform, diklormetan ve karbontetraklorür gibi nonpolar ve klorlanmış hidrokarbonlarda çok düşük bir çözünürlüğe sahip olduğu fakat N,N-dimetilformamid, dimetil sülfoksit ve dietilamin gibi orta polariteli çözücülerde çok yüksek bir çözünürlüğe sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca parasetamol alkollerde iyi çözünür ve çözünürlük karbon zincirindeki artışla azalır. Parasetamolün sudaki çözünürlüğü diğer polar çözücülerden çok azdır [55].

3. DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Vinilpirolidon	: Fluka
Maleik anhidrit	: Fluka
Toluen	: Riedel-De-Haen (Na teli çekildi)
Dietileter	: Carlo Erba
Susuz CaCl ₂	: Merck
Benzoil Peroksit.	: BP, Merck
α,α -azobisisobutironitril	: AIBN, Merck
Parasetamol	: PA, Carlo Erba
Dimetil formamid	: DMF, Merck
D ₂ O	: Merck
1,4-Dioksan	: Merck
Aseton	: Riedel-de Haen
H ₂ SO ₄ (derişik)	: Merck
HCl (derişik)	: Merck
Dimetil Sülfoksit	: DMSO, Riedel-de Haen
50X TAE Tamponu	: 240 g Tris-HCl (Riedel-de-Haen) ve 5.71 g glasiyel asetik asit (Fluka), pH 8.0'da 100 ml 0.5 M EDTA (Merck) ile çözüldü ve hacim distile su ile 1 L'ye tamamlandı.
PH 2.1 fosfat çözeltisi	: Merck
PH 7.4 fosfat çözeltisi	: Merck
pH 9.0 fosfat çözeltisi	: Merck
% 1'lik Agaroz jel	: 50 ml 1X TAE'e 0.5 g agaroz ilave edildi ve tamamen çözüne kadar mikrodalgada ısıtıldı. Daha sonra çözelti elektroforez kalıbına aktarıldı ve soğuyup polimerleşmesi sonucu jel halini aldı.

3.2 Kullanılan Cihazlar

FT-IR Spektrofotometresi	: FT-IR spektrumları, JASCO FT-IR 5300 cihazında %1'lik KBr diskleri ile kaydedilmiş dalga sayısı cm^{-1} cinsinden verilmiştir.
NMR Spektroskopisi	: ^1H -NMR spektrumları, Bruker 250 MHz NMR Spektrometresi ile kaydedilmiştir. DMSO- d_6 ortamında çekilmiştir. ^{13}C -NMR spektrumları Bruker 250 MHz NMR Spektrometresi ile kaydedilmiştir. DMSO- d_6 ortamında çekilmiştir.
UV Spektroskopisi	: UV spektrumları, Lamda 2 Perkin Elmer UV spektrometresi ve Jenway 6105 UV/Vis spektrometresi ile çözücü olarak su kullanılarak kaydedilmiştir.
Elektroforez	: Ec 250-90 Apparatus Corporation
Santrifüj	: Beckman Coulter, Allegro 25R Centrifuge Beckman Coulter, Avanti TM J-30 I
Freeze Dryer	: Alpha 1-4 LD plus
Vakum Etüvü	: Kurutma işlemi için Shel-Lab isimli vakum etüvü kullanılmıştır.
Floresans mikroskopisi	: BX60 Olympus Corporation
Floresans spektroskopisi	: Shimadzu RF-5301 PC model spektroskopi cihazında λ araştırma fonksiyonu kullanılarak 200-900 nm arasında araştırma yapıldı.
Manyetik karıştırıcı	: AGE 10.0164, VELP Scientifica srl.
pH metre	: InoLab pH720
X Ray Diffractometer (XRD)	: Philips PW1710
X Ray Floresans (XRF)	: Philips PW 1606

3.3 Poli (N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit) Sentezi

Geri soğutuculu, damıtma hunili, termometreli, magnetik karıştırıcılı, 3 boyunlu balona azot atmosferinde; toluen, maleik anhidrit, vinilpirolidon eklendi. $76\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'ye ısıtılan çözeltide renk değişimi gözlemlendikten sonra AIBN (veya BP) radikal başlatıcı olarak balona ilave edildi. Reaksiyon sonunda ürün falkon tüplerine aktarıldı ve 4500 rpm'de eter ile santrifüjlendi. Elde edilen polimer eter ile yıkanarak saflaştırıldı ve vakum etüvünde kurutuldu.

3.4 Parasetamol Modifiye Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit) Sentezi

3.4.1 Saf kopolimerin modifikasyonu

3.4.1.1 Bazik ortamda modifikasyon

Geri soğutuculu, damlatma hunili, magnetik karıştırıcılı üç boyunlu balon, su banyosuna yerleştirildi. Balonun içerisine sırasıyla 30 ml DMF (veya 1,4-dioksan), değişen miktarlarda Bölüm 3.3'de belirtilen şartlarda elde edilmiş olan saf poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit) ve parasetamol ilave edilerek reaksiyon sıcaklığı 60°C 'de sabitlendi ve balona katalitik miktarda difenilamin (veya trietilamin) ilave edildi. Reaksiyon sonunda balondaki modifiye ürün falkon tüplerine alınarak eter ile 4500 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen modifiye ürün aseton ile yıkanıp, saflaştırıldı ve vakum etüvünde kurutuldu.

3.4.1.2 Asidik ortamda modifikasyon

Geri soğutuculu, damıtma hunili, magnetik karıştırıcılı üç boyunlu balon içerisine sırasıyla sırasıyla 30 ml DMF (veya 1,4-dioksan), değişen miktarlarda Bölüm 3.3'de belirtilen şartlarda elde edilmiş olan saf poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit) ve parasetamol ilave edilerek reaksiyon sıcaklığı 60°C 'de sabitlendi ve balona katalitik miktarda H_2SO_4 (veya HCl) ilave edildi. Reaksiyon sonunda balondaki modifiye ürün falkon tüplerine alınarak 4500 rpm de eter ile santrifüj edildi. Ele geçen modifiye ürün aseton ile yıkanıp, saflaştırıldı ve vakum etüvünde kurutuldu.

3.5 Parasetamol Modifiye Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit)’in Kontrollü Salımı

PH 2.1, 7.4 ve 9.0 fosfat çözeltisinde polimer, parasetamol ve parasetamol modifiye polimerlerin 400 ppm’lik çözeltileri hazırlandı. Floresans spektroskopi cihazında λ araştırma fonksiyonu ile 200-900 nm arasında araştırma yapılarak pH 2.1, 7.4 ve 9.0 için en uygun emisyon ve uyarılma değerleri tespit edildi. Yeniden hazırlanan çözeltiler vücut sıcaklığında (37°C) karıştırıldı ve her yarım saatte bir reaksiyon balonundan alınan örneklerin daha önce tesbit edilen en yüksek emisyon ve uyarılma değerleri ölçüldü.

4. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

Polimerik ilaç konjugantlarının vücut içerisinde herhangi bir hastalıklı dokuya hedeflendiği uygulamalarda parasetamol, suda çözünebilir biyoyumlu polimerlere kimyasal olarak bağlanır, hedefe ulaşıldığında zincirden kopar ve biyoyıkılır polimer böbrek tarafından atılır [6].

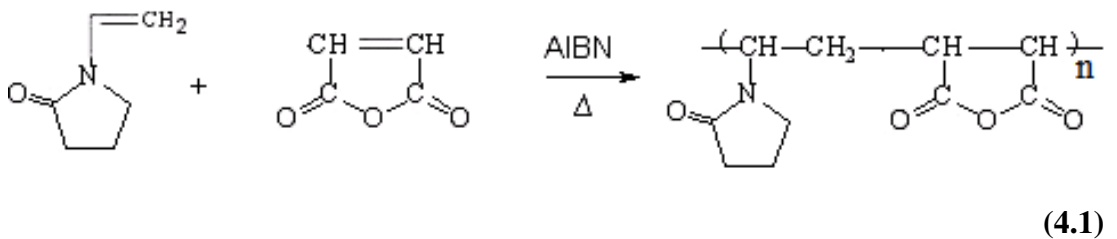
Bu tez çalışmasında polimer-parasetamol çiftinin kaliteli bir şekilde bağlanabilmesi için, ilaç taşıyıcı grup olarak P(VP-ko-MAN) kopolimeri seçilmiştir. Bu polimeri kullanmamızın nedeni polimerin aşağıda sıralanan bir çok özelliğe sahip olmasıdır:

- Yapısında bulunan birimlerden dolayı P(VP-ko-MAN), yüksek derecede hidrofilik, biyoyumlu ve biyoyıkılır bir polimerdir.
- P(VP-ko-MAN)'daki anhidrit gruplarının amidasyon ve esterleşme reaksiyonları ile ilaçları bağlayabilme, hidroliz ile ilacı salıverme özelliklerine sahip olmalarından dolayı kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılabilirler
- P(VP-ko-MAN) suda çözünmektedir. İlaçların suda çözünebilen polimerlere kimyasal olarak bağlanması, ilaçlara “dokuya hedefleme” ve “bağıışıklık eksikliğinin azaltılması” gibi yeni özellikler sağlar.

Seçimde tercih edilme sebebi olmamakla beraber, P(VP-ko-MAN) kopolimerinin floresans özelliğine sahip olması ve bu özelliğin modifiye ürünlere yansımalarının salımı izlenme kolaylığı sağlayacağı düşünülmüştür.

4.1 Poli (N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit) Sentezi ve Karakterizasyonu

P(VP-ko-MAN), NVP ve MAN monomerlerinin AIBN (veya BP) radikalik başlatıcısı varlığında polimerleşmesi (4.1) sonucu elde edilir [56]



Azot atmosferinde üç boyunlu balona NVP, MAN ve toluen ilave edilerek $76\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de karıştırıldı ve yük transfer kompleksinin oluştuğunun belirtisi olan çözeltideki renk değişimi gözlemlendikten sonra radikal başlatıcı olarak balona AIBN (veya BP) ilave edildi. Reaksiyon iki saat sonra sonlandırıldı ve ürün falkon tüplerine alınarak 4500 rpm de santrifüj edildi. Elde edilen polimer, eter ile santrifüj edilerek saflaştırıldı ve vakum etüvünde kurutuldu. Etüvden alınan örnek tartıldı ve verim hesaplaması yapıldı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1: Çeşitli koşullarda çözücü olarak toluen kullanılarak $76\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de ve 2 saat reaksiyon süresinde P(VP-ko-MAN) sentezi

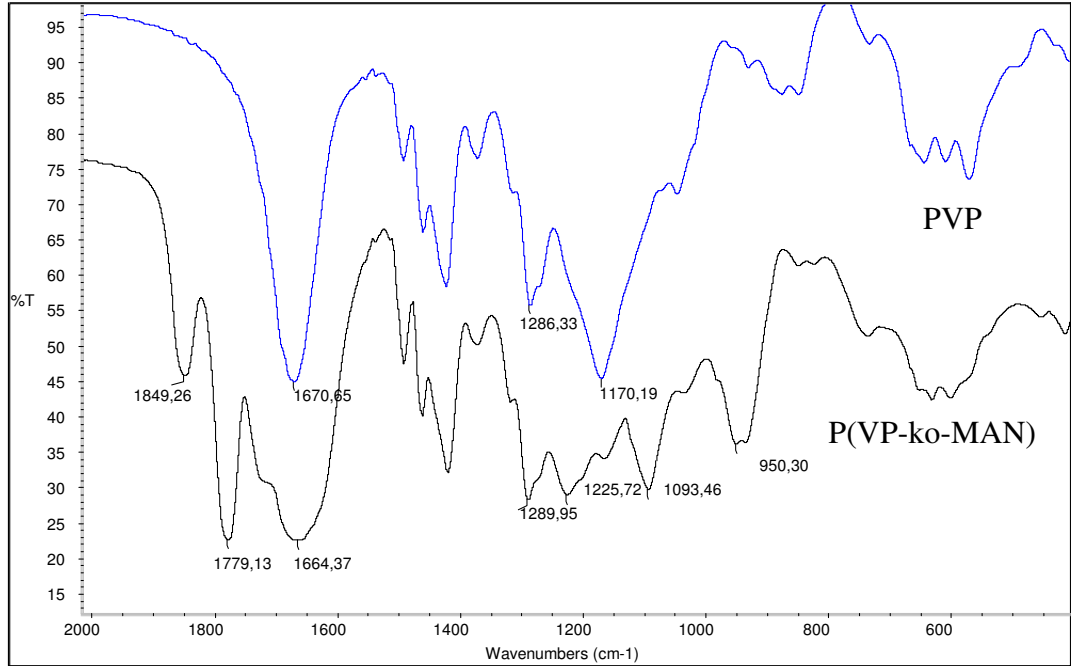
Deney Kodu	VP ml	MAN g	VP+MAN karıştırma zamanı (dak)	AIBN g	Verim (%)	Renk
C1	5	5.05	23	0.1	67	Beyaz
C2	10	10.1	23	0.2	65	Beyaz
C3	5	5.05	45	0.1	25	Beyaz
C4	5	5.05	15	0.1	30	Beyaz
C5	5	5.05	23	0.05	35	Pembe
C6	5	5.64	23	0.123	44	Beyaz
C7	10	10.1	23	0.2	40	Beyaz
C8	10	10.1	23	0.2	67	Beyaz
C10	20	20.2	23	-*	75	Beyaz

* Başlatıcı olarak 0.6 g Benzoil Peroksit kullanıldı.

Polimeri optimize etmek için bazı parametreler değiştirilerek deney tekrarlandı ve Çizelge 4.1'de görüldüğü gibi en iyi verim C10 polimerinin sentezlendiği koşullarda elde edildi. Ayrıca polimerlerin FT-IR analizlerinde, polimere ait karakteristik piklerin C10 polimerinde diğer polimerlere göre daha belirgin bir şekilde görüldü. Reaksiyon verimini etkileyen en önemli parametrelerden biri toluendeki MAN çözeltisine VP'nin eklenmesi ile başlayan VP-MAN karışımının yük transfer kompleksi oluşum süresi olduğu belirlendi. Bu süre 23 dakika olarak seçildiği zaman en iyi verimler elde edildi. C3 ve C4 polimerinde olduğu gibi bu süre sırasıyla 45 ve 15 dakika olarak seçildiğinde verimde büyük bir düşüş meydana geldi (Çizelge 4.1). Reaksiyon verimini etkileyen bir diğer önemli parametrede radikal başlatıcı olarak BP kullanılmasıdır. Reaksiyon ortamına AIBN yerine BP ilave edilmesi, reaksiyon verimini %67'den %75'e çıkardı. Reaksiyon verimi başlatıcı miktarına da bağlıdır

Başlatıcı miktarı az olduğunda, oluşan polimerin rengi yük transfer kompleksine yakın bir renkte oldu (C5) ve düşük verim elde edildi.

Sentezlenen ürünün FT-IR ve $^1\text{H-NMR}$ analizleri yapılarak karakterizasyonu gerçekleştirildi. Kör deneme olarak çalışma grubumuzun yaptığı PVP'nin FT-IR spektrumu, sentezlenen ürünün FT-IR spektrumu ile karşılaştırıldı. Şekil 4.1, PVP ve P(VP-ko-MAN)'ın 400-2000 cm^{-1} arasındaki FT-IR spektrumunu göstermektedir. Bu spektruma göre PVP'nin laktam C=O gerilme bandı 1671 cm^{-1} ve laktam amid III bandı (C-N bending) 1286 cm^{-1} 'de görülmektedir. Kopolimere ait olan band PVP'nin bandı ile kıyaslandığı zaman, kopolimerdeki laktam C=O gerilme bandının 1671 cm^{-1} 'den 1664 cm^{-1} 'e, laktam halkasındaki siklik CH_2 'nin C-N deforming bandının 1372 cm^{-1} 'den 1373 cm^{-1} 'e, laktam amid III bandının (CN bending) ise 1286 cm^{-1} 'den 1290 cm^{-1} 'e kaydığı görülmektedir.



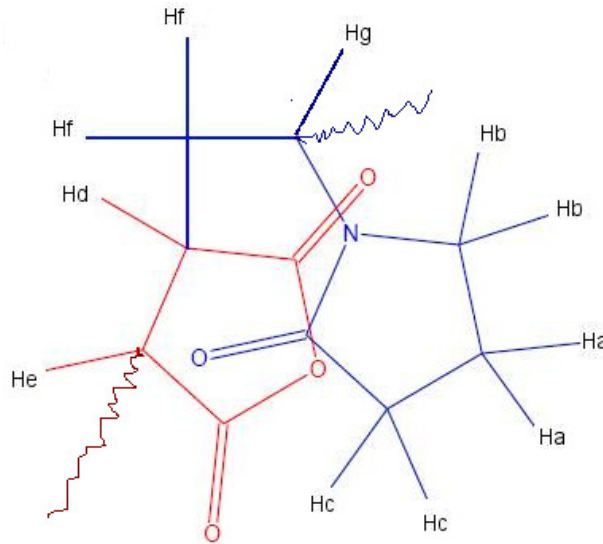
Şekil 4.1: PVP ve P(VP-ko-MAN)'ın FT-IR spektrumu

Ayrıca kopolimere ait olan spektrum bandında PVP'den farklı olarak, 1849 cm^{-1} ve 1779 cm^{-1} 'de anhidrid karbonile ait sırasıyla simetrik ve asimetrik gerilme bantları, 950 cm^{-1} ve 1093 cm^{-1} de anhidrit grubundaki siklik C-O-C gerilme bantları görülmektedir. Bu bantlar kopolimerizasyon reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir.

Çizelge 4.2: Çeşitli polimerlerin FT-IR spektrumları

Örnek Kodu	Karbonil Pikleri (cm ⁻¹)		C-O Pikleri (cm ⁻¹)		C-N
	Anhidrid Karbonili	Laktam Karbonili ve N-C gerilim	Siklik C-O-C	Asiklik C-O-C	
PVP		1671			1373
C1	1852-1781	1675	1094-935	1173	
C2	1852-1780	1675	1093-935	1173	
C3	1853-1780	1677	1092-935	1177	
C5	1849-1779	1664	1093-950	1166	1372
C6	1851-1781	1666	1087-933		1369
C7	1851-1778	1666	1087-933		1372
C8	1851-1781	1666	1083-948		1369
C10	1850-1781	1673	1092-933		1375

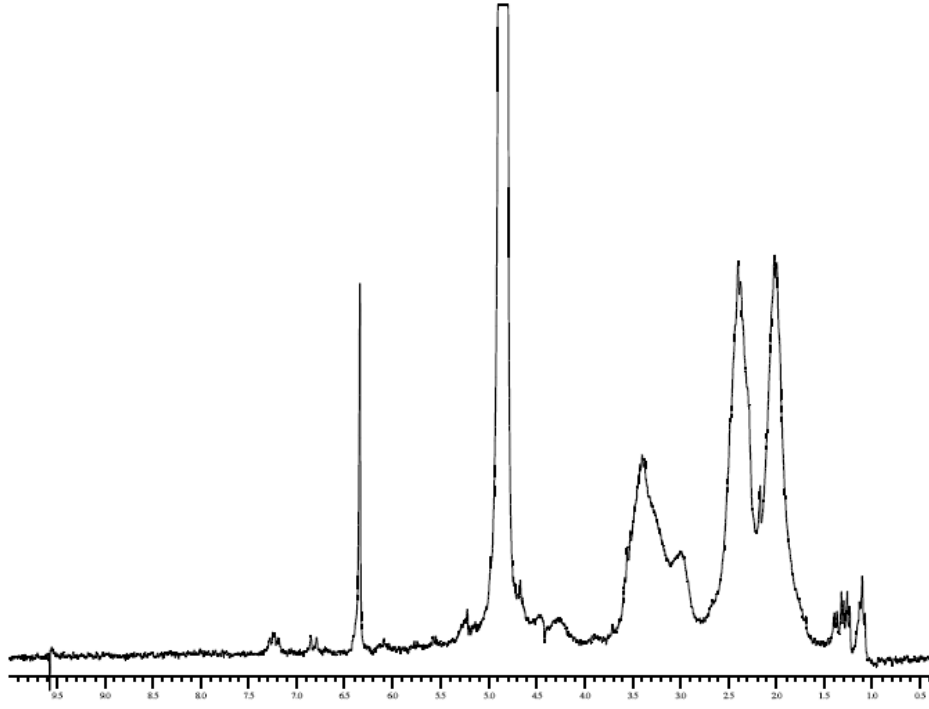
Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait D₂O çözeltisindeki ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 4.2) 2-2.3 δppm'deki proton pikleri ana zincir üzerindeki metilen grupları ile vinilpirolidon halkasındaki merkez metilen gruplarına aittir. 2.4-2.6 δppm'deki geniş pikler vinilpirolidon halkasındaki diğer protonlara aittir. 3.4-3.7 δppm arasındaki piklerse maleik anhidritin CH gruplarındaki protonlara aittir. Ana zincir üzerindeki azota komşu CH grubundaki proton piklerinin de 4.6 δppm'de çoklu olarak görülmesi yapıyı desteklemektedir (Çizelge 4.3).



(4.2)

Çizelge 4.3: (4.2)'de gösterilen protonların kimyasal kayması

Protonlar	H _a	H _b	H _c	H _d	H _e	H _f	H _g
Kimyasal kayma (ppm)	2.15	2.54	2.41	3.41	3.61	2.30	4.65



Şekil 4.2 :P(VP-ko-MAN)'ın ^1H NMR spektrumu

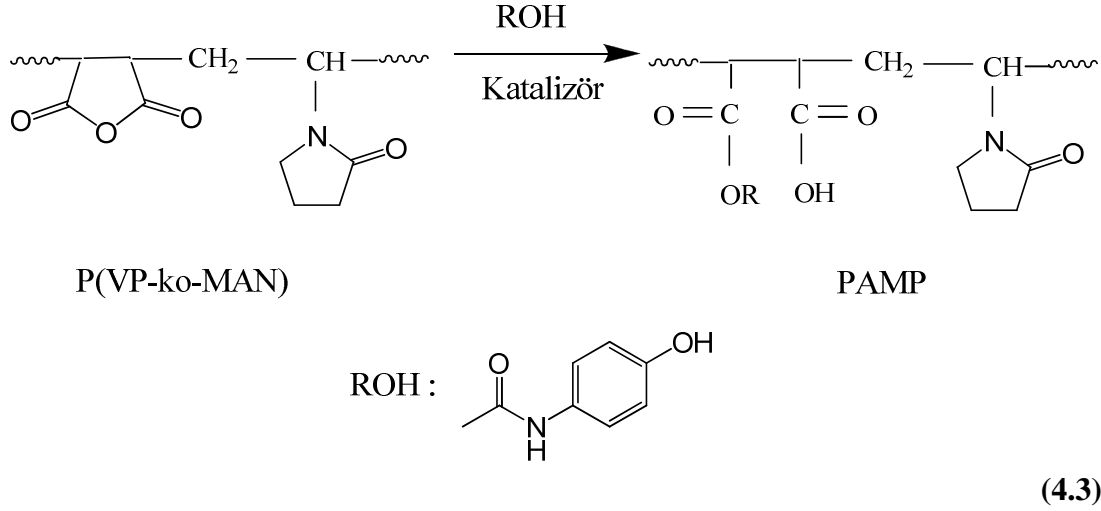
P(VP-ko-MAN)'ın yapılan FT-IR ve ^1H NMR analizleri sonucunda polimere ait karakteristik pikler gözlemlendi ve bu spektrumlar sayesinde kopolimerizasyon reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiği tespit edildi.

4.2 Parasetamol Modifiye Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit) Sentezi ve karakterizasyonu

Yapısında maleik anhidrit gibi elektron çeken grupları bulunduran polimerler –OH grubu içeren moleküllerle esterleşme reaksiyonu verirler. Yapmış olduğumuz çalışmada sentezlediğimiz P(VP-ko-MAN)'ın yapısındaki maleik anhidrit grupları, parasetamolün yapısındaki –OH grubu ile esterleşme reaksiyonuna girerek kısaca PAMP olarak gösterdiğimiz parasetamol modifiye poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit) oluşturacağı düşünülmüştür (4.3).

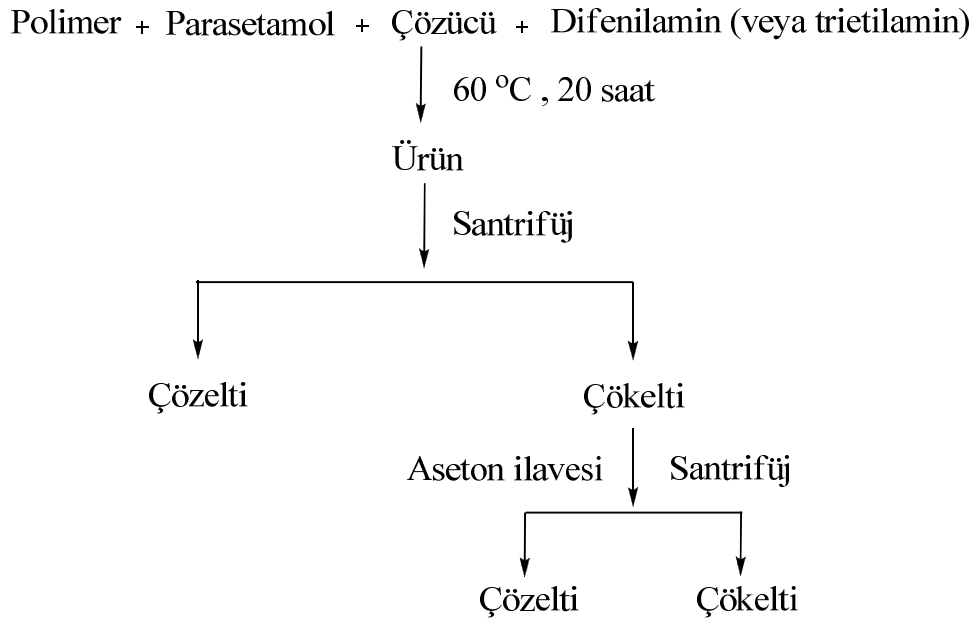
PAMP sentezi çeşitli koşullarda gerçekleştirilmiş, her bir sonraki çalışmada sadece bir parametre değiştirilerek yapılan reaksiyon sonucu elde edilen modifiye ürünlerin FT-IR, ^1H -NMR ve elektrozet analizleri uygulanarak karakterizasyonu yapılmış ve kontrollü salım için en uygun olan modifiye örnekler tespit edilmiştir. PAMP sentezi, bazik katalizörün kullanıldığı bazik ortamda modifikasyon ve asidik katalizörün

kullanıldığı asidik ortamda modifikasyon olmak üzere iki ayrı başlık altında incelenecektir.



4.2.1 Bazık Ortamda Modifikasyon

Bazık ortamda yapılan çalışmalarda katalizör olarak katalitik miktarda difenilamin ve trietilamin; çözücü olarak ise DMF ve Dioksan kullanılmıştır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Bazık ortamda gerçekleştirilen reaksiyonun akım şeması

DMF kullanılarak gerçekleştirilen deneyde ürün homojen bir çözelti halinde elde edildi ve elde edilen bu ürüne eter ilave edilerek ürün çöktürüldü. Çöken ham ürüne santrifüj işlemi uygulandı ve bordo renkli jelimsi katı elde edildi. Daha sonra ham ürünün aseton ile yıkanması sonucu serbest parasetamol ve serbest polimer çözelti

kısmı alınarak modifiye ürün saflaştırıldı. Dioksan kullanılarak gerçekleştirilen deneyde ise ürün koloidal bir çözelti halinde elde edildi. Bu elde edilen ürüne eter ilavesi yapılmadan santrifüj işlemi uygulandı ve ham ürün elde edildi. Daha sonra ham ürünün aseton ile yıkanması sonucu serbest polimer ve serbest parasetamol çözelti kısmı alınarak modifiye ürün saflaştırıldı.

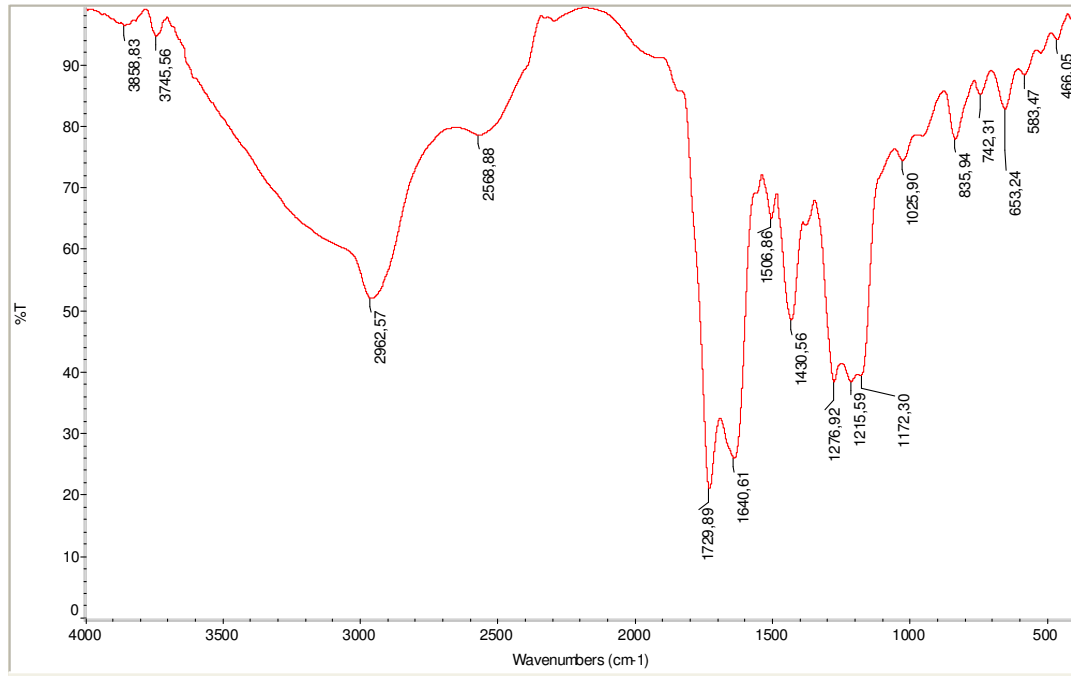
Çizelge 4.4’de çeşitli koşullarda PAMP’ın sentez koşulları özetlenmiştir. Çizelge 4.4 incelendiği zaman bazik ortamda 1,4-dioksan ile yapılan deneylerde DMF ile yapılan deneylere göre daha yüksek verim elde edildiği görülmektedir. Ayrıca reaksiyon süresi uzadıkça ve katalizör olarak difenilamin yerine trietilamin kullanıldığı zaman reaksiyonun veriminde artış olmaktadır.

Çizelge 4.4 : Çeşitli koşullarda PAMP sentezi

Mod.Ürün Kodu	Polimer (g)	PA (g)	Çözücü (30 ml)	Katalizör	Kat. (µL)	Zaman (saat)	Verim (%)
PAMP1	2	0.5	DMF	Difenilamin	100	20	62
PAMP2	2	0.5	Dioksan	Difenilamin	100	20	66
PAMP3	2	0.5	Dioksan	Difenilamin	150	20	71
PAMP4	2	1	Dioksan	Difenilamin	150	20	68
PAMP6	2	0.5	Dioksan	H ₂ SO ₄	150	20	98
PAMP7	2	0.25	Dioksan	H ₂ SO ₄	500	20	100
PAMP8	1.76	0.22	Dioksan	HCl	50	20	78
PAMP9	1.5	0.19	Dioksan	HCl	50	20	82
PAMP10	1.5	0.19	Dioksan	Trietilamin	50	20	80
PAMP11	1.5	0.19	Dioksan	HCl	50	2	78
PAMP12	1.5	0.19	Dioksan	Trietilamin	50	2	71
PAMP13	2	0.25	DMF	HCl	200	2	72
PAMP14	2	0.25	DMF	H ₂ SO ₄	200	2	78
PAMP15	2	0.25	DMF	HCl	200	5	73
PAMP16	2	0.25	DMF	H ₂ SO ₄	200	5	86
PAMP17	2	0.25	DMF	HCl	400	5	82
PAMP18	2	0.25	DMF	H ₂ SO ₄	400	5	90

Elde edilen ürünlerde modifikasyon reaksiyonunun olup olmadığı FT-IR (Şekil 4.4) ve NMR analizleri yapılarak izlenmiştir (Şekil 4.5).

Şekil 4.4, PAMP2’nin FT-IR spektrumunu göstermektedir. Bu spektruma göre ester C=O gerilme bandı 1730 cm⁻¹, alifatik gerilme bantları 2963 cm⁻¹, amid C-N gerilme bandı 1278 cm⁻¹, amid C=O gerilme bandı 1641 cm⁻¹, amid NH eğilme bandı 1507 cm⁻¹’de görülmektedir (Çizelge 4.5). Parasetamole ait olan, 3160 cm⁻¹ de çıkması



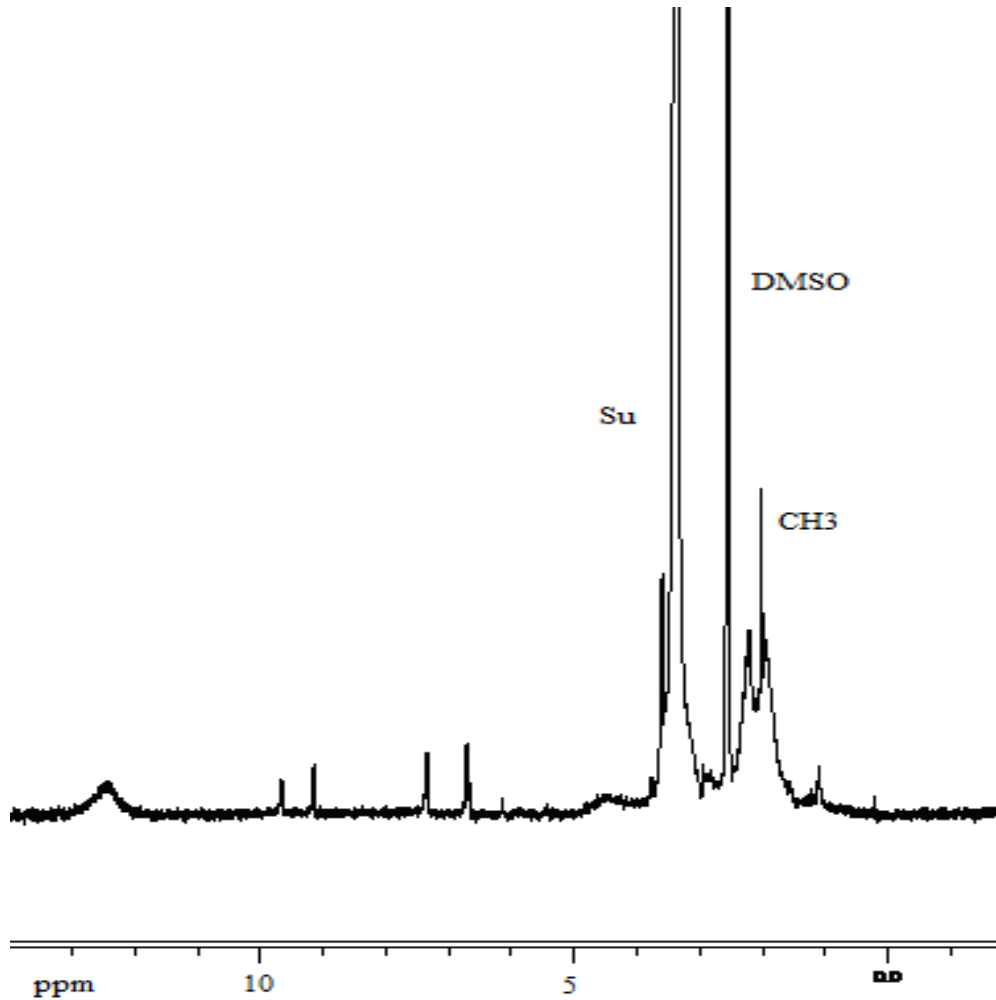
Şekil 4.4: PAMP2'nin FT-IR spektrumu

gereken aromatik gerilme bandı ve 3380 cm^{-1} civarında çıkması gereken NH gerilme bandı yaklaşık olarak 3400 cm^{-1} de geniş bir band olarak gelen asit OH gerilme bandının altında kalmakta ve spektrumda görülememektedir.

Çizelge 4.5 : Çeşitli PAMP'ların FT-IR spektrumları

Örnek Kodu	Anhidrid C=O	Siklik C-O-C	Laktam C=O	Ester C=O	N-H Eğilme	Siklik amid C-N	Asiklik amid C-N
PAMP1	-	-	1661	1727	1503	-	1279
PAMP2	-	-	1657	1724	1512	1369	1291
PAMP3	1780-1851	1093-950	1663	1723	1512	1373	1290
PAMP4	1780-1852	1084-949	1660	1723	1512	1373	1291
PAMP6	-	-	1631	1728	1513	1377	1291
PAMP7	-	-	1638	1735	1512	-	1289
PAMP8	-	-	1635	1728	1512	1375	1291
PAMP9	-	-	1646	1724	1512	1372	1291
PAMP10	-	-	1655	1723	1513	1381	1291
PAMP11	-	-	1662	1724	1513	1373	1291
PAMP12	-	-	1666	1724	1513	1372	1291
PAMP13	1782-1851	- 934	1654	1725	1493	1386	1291
PAMP14	1782-1846	1047-935	1643	1727	-	1385	-
PAMP15	1782-1851	- 935	1651	1725	-	1386	1291
PAMP16	1782-	-	1647	1727	-	1385	1292
PAMP17	-	-	1651	1724	-	1384	1292
PAMP18	-	-	1641	1720	-	1384	1292

Şekil 4.5’de gösterilen PAMP2’nin DMSO-d₆ çözeltisindeki ¹H-NMR spektrumuna göre 2.5 δppm ve 3.34 δppm’deki pikler sırasıyla DMSO ve su’dan ileri gelen proton pikleridir. 1.90 δppm’de ana zincir üzerindeki CH₂ grubuna ait protonlar, 2.18 ve 2.21 δppm’de maleik anhidritin alifatik CH gruplarına ait protonlar, 2.78 δppm’de laktam halkasında karbonil grubuna komşu metilen grubundaki protonlar, 2.90 δppm’de laktam halkasındaki merkez metilen grubundaki protonlar ve 2.97 δppm’de laktam halkasında azot atomuna komşu metilen grubuna ait olan protonlar görülmektedir. 3.57 δppm’de ise ana zincir üzerindeki laktam halkasına komşu olan CH grubundaki proton pikleri görülmektedir. PAMP2’ye ait olan spektrumda polimere ait olan spektrumdan farklı olarak 1.97 δppm de amid karboniline komşu CH₃ grubuna ait proton pikleri, 6.65-7.32 δppm arasında aromatik halkaya ait proton pikleri, 9.12 δppm’de amid karboniline komşu azota bağlı proton piki ve 12 δppm de



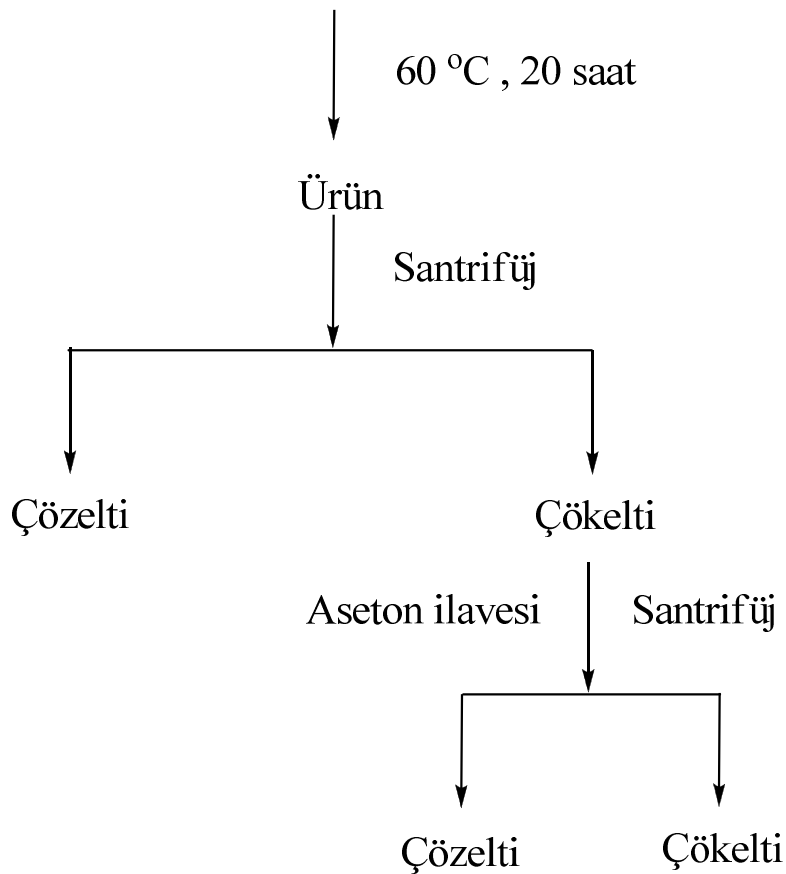
Şekil 4.5: PAMP2’nin ¹H-NMR spektrumu

maleik asitin asit grubundaki proton piki görülmektedir. FT-IR analizi ile maleik asit oluşumundan dolayı belirlenmesi mümkün olmayan aromatik halkanın ve amid karboniline komşu NH grubunun varlığı NMR analizi ile tespit edilmiştir

4.2.2 Asidik ortamda modifikasyon

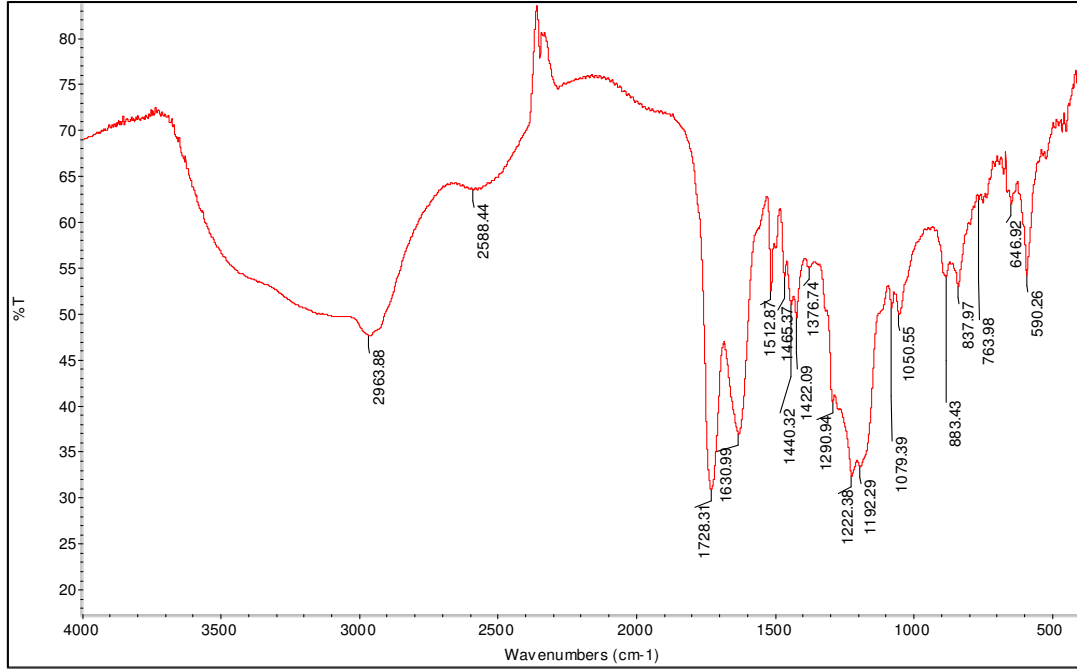
Asidik ortamda yapılan çalışmalarda katalizör olarak katalitik miktarda H_2SO_4 ve HCl kullanıldı. Çözücü olarak bazik ortamda yapılan çalışmalarda olduğu gibi DMF ve dioksan kullanıldı. Asidik ortamda, bazik ortamda yapılan reaksiyonda olduğu gibi DMF ile yapılan reaksiyon sonucu homojen çözelti halinde bir ham ürün ve dioksan ile yapılan reaksiyon sonucunda ise kolloidal çözelti halinde ham ürün elde edildi. Daha sonra ham ürün aseton ile santrifüj edilerek saflaştırıldı. Çözücünün hem asidik hem de bazik ortamda reaksiyonun ilerleyişinde benzer etkiye sahip olduğu belirlendi (Şekil 4.6).

Polimer + Parasetamol + Çözücü + H_2SO_4 (veya HCl)



Şekil 4.6: Asidik ortamda gerçekleştirilen reaksiyonun akım şeması

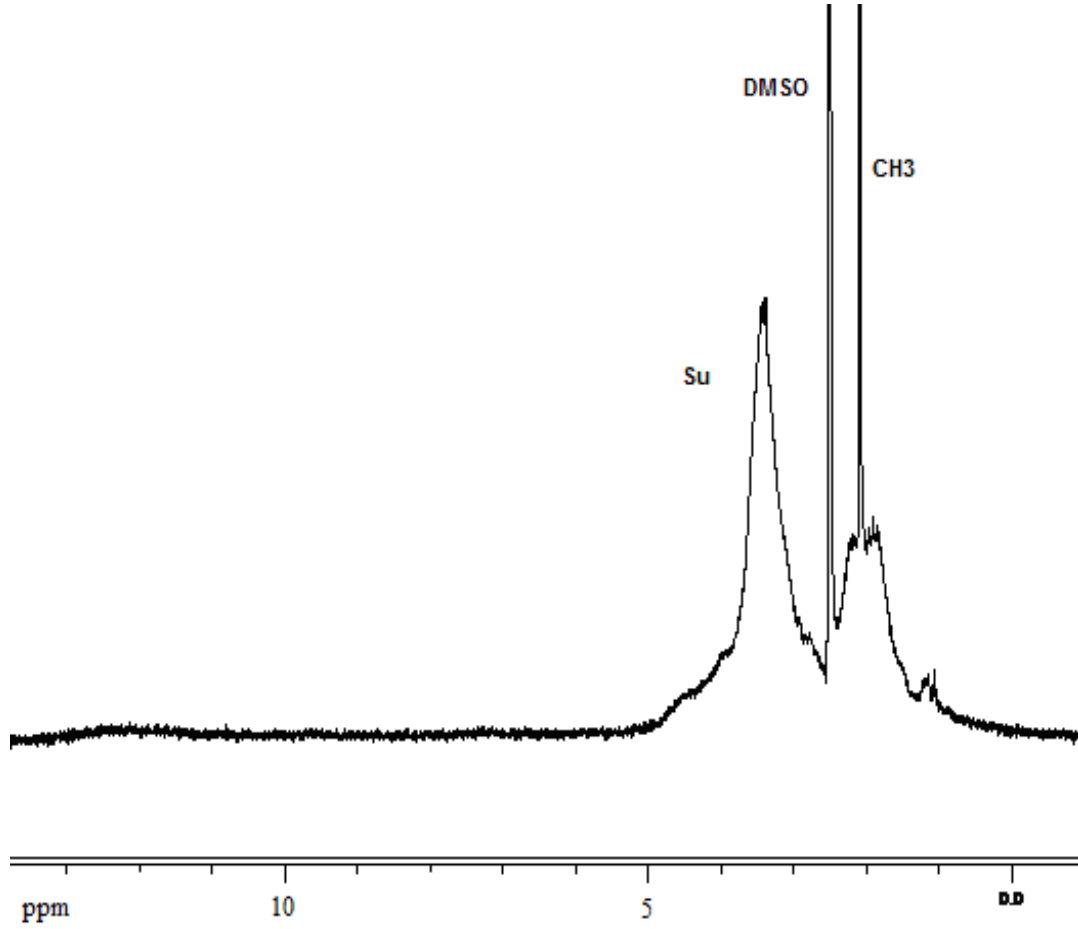
Elde edilen ürünlerde modifikasyon reaksiyonunun olup olmadığı FT-IR (Şekil 4.7) ve NMR analizleri yapılarak izlenmiştir (Şekil 4.8).



Şekil.4.7: PAMP6'nın FT-IR spektrumu

Şekil 4.7, PAMP6'nın FT-IR spektrumunu göstermektedir. Bu spektruma göre ester C=O gerilme bandı 1728 cm^{-1} , alifatik gerilme bantları 2963 cm^{-1} , amid C=O gerilme bandı 1630 cm^{-1} , laktam halkasındaki C-N gerilme bandı 1372 cm^{-1} , amid C-N gerilme bandı 1290 cm^{-1} , amid NH eğilme bandı 1512 cm^{-1} de görülmektedir. Parasetamole ait olan, 3160 cm^{-1} 'de çıkması gereken aromatik gerilme bandı ve 3380 cm^{-1} civarında çıkması gereken NH gerilme bandı yaklaşık olarak 3400 cm^{-1} de geniş bir band olarak gelen asit OH gerilme bandının altında kalmakta ve spektrumda görülememektedir.

Ayrıca, polimere ait olan 1849 cm^{-1} ve 1779 cm^{-1} 'de gelmesi gereken anhidrid karbonile ait sırasıyla simetrik ve asimetrik gerilme pikleri görülmemektedir. Bu durum ve parasetamole ait karakteristik piklerin görülmesi bize modifikasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir (Çizelge 4.5)



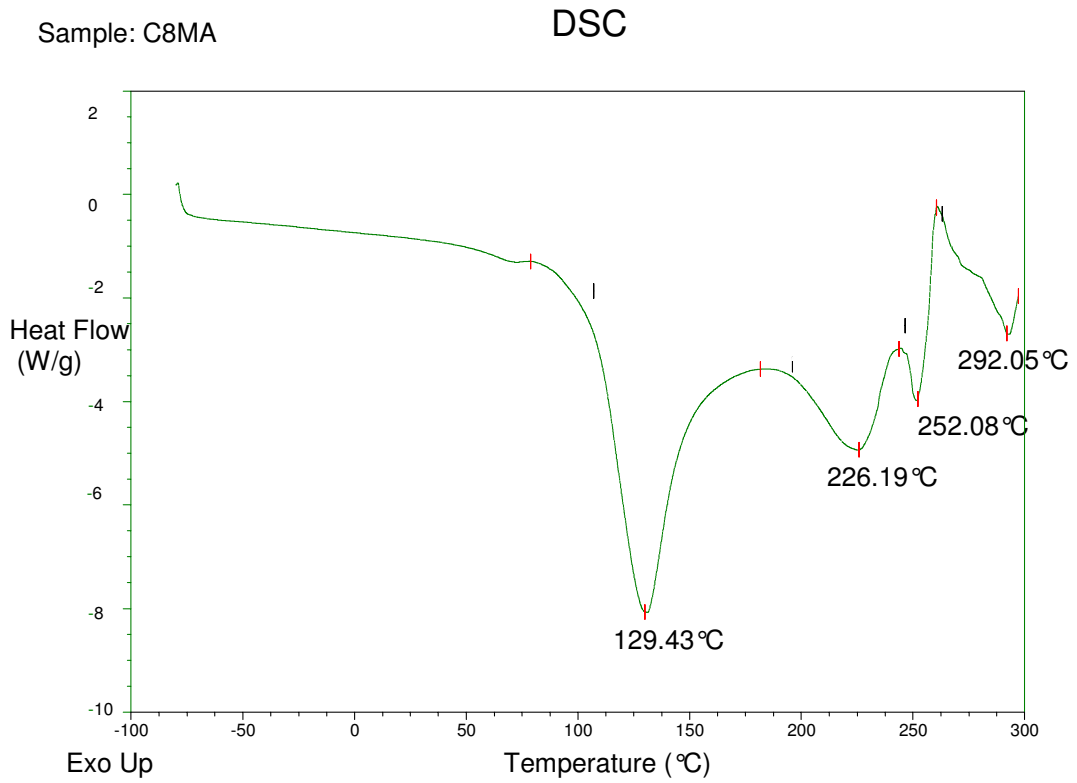
Şekil 4.8: PAMP6'nın ^1H -NMR spektrumu

Şekil 4.8'de gösterilen PAMP6'nın DMSO- d_6 çözeltisindeki ^1H -NMR spektrumuna göre 2.5 δppm ve 3.42 δppm 'deki pikler sırasıyla DMSO ve su'dan ileri gelen proton pikleridir. 1.92 δppm 'de ana zincir üzerindeki CH_2 grubuna ait proton piki, 2.18 ve 2.23 δppm 'de maleik anhidrite ait alifatik CH gruplarındaki proton pikleri, 2.77 ve 2.91 δppm arasında vinilpirolidon halkasına ait olan proton pikleri ve 4.46 δppm 'de ana zincir üzerindeki vinilpirolidon halkasına komşu CH grubundaki proton piki görülmektedir. PAMP6'ya ait olan spektrumda polimere ait olan spektrumdan farklı olarak 2.08 δppm de amid karboniline komşu CH_3 grubundaki protonlar, 7.34 δppm civarında aromatik halkaya ait olan proton pikleri, 8.7 δppm 'de amid karboniline komşu azota bağlı proton piki ve 12 δppm de maleik asitin asit grubuna ait proton piki görülmektedir. Modifikasyon reaksiyonu esnasında oluşan, maleik asitten kaynaklanan geniş OH bandından dolayı Şekil 4.7'deki FT-IR spektrumunda varlığı tespit edilemeyen amid karboniline komşu NH piki ve aromatik halkaya ait pikler NMR spektrumunda görülmektedir (Şekil 4.8)

4.3. Termal Analizler

4.3.1. DSC analizleri

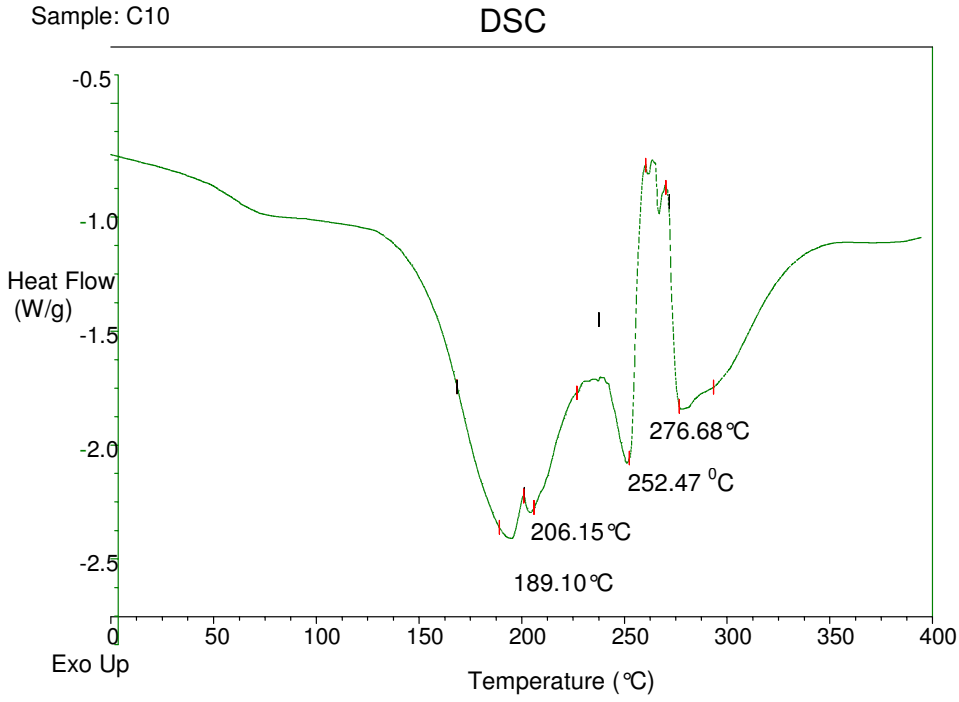
DSC eğrileri örnek ile referans madde arasındaki ısı akış hızındaki değişimleri göstermektedir. Genel bir DSC eğrisinde meydana gelen endotermik ve ekzotermik sapmalar polimerlerin birçok fiziksel özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Bunlar, camlı geçiş sıcaklığı, kristallenme, çapraz bağ oluşumu, erime sıcaklığı ve çalışma ortamına göre bozunma ya da oksitlenmedir.



Şekil 4.9: P(VP-ko-MA)'ya ait DSC eğrisi

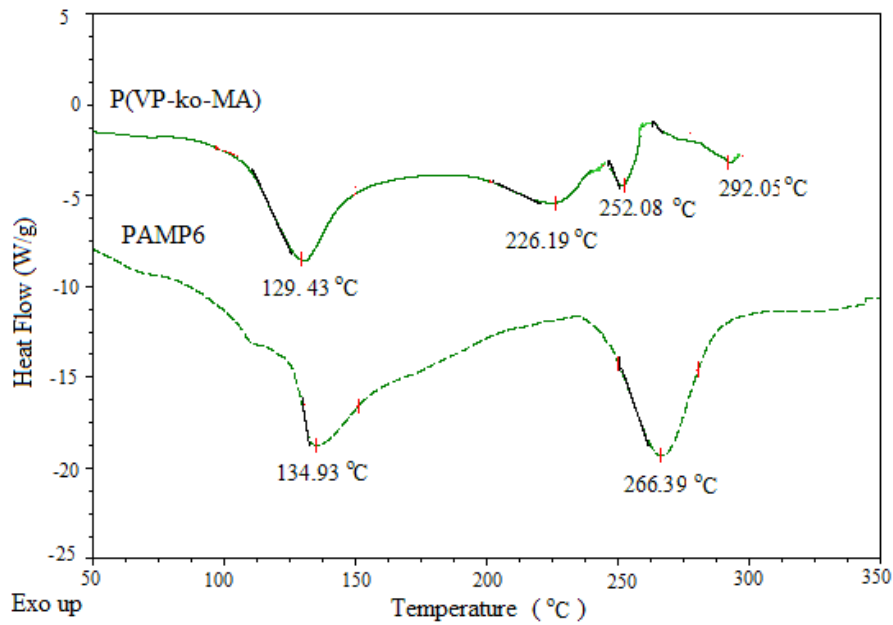
Şekil 4.9.'da görülen Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit' e ait DSC eğrisinde 129, 226, 252 ve 292°C'de 4 tane pik görülmektedir.

Şekil 4.10.'da ise görülen poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait DSC eğrisinde 189, 206.15, 252.47 ve 276.68 °C'de 4 tane pik görülmektedir



Şekil 4.10: P(VP-ko-MAN)'ın DSC eğrisi

Şekil 4.9 ve Şekil.4.10 'da sırasıyla modifikasyonda kullanılan P(VP-ko-MAN)'ın hidrolizi ile ele geçen P(VP-ko-MA) ve P(VP-ko-MAN)'a ait DSC termogramları görülmektedir. Her iki termogram farklı değerlerde T_m ve/veya bozunma diyebileceğimiz pikler vermiştir Dolayısıyla her iki termogram birbirinden farklıdır diyebiliriz

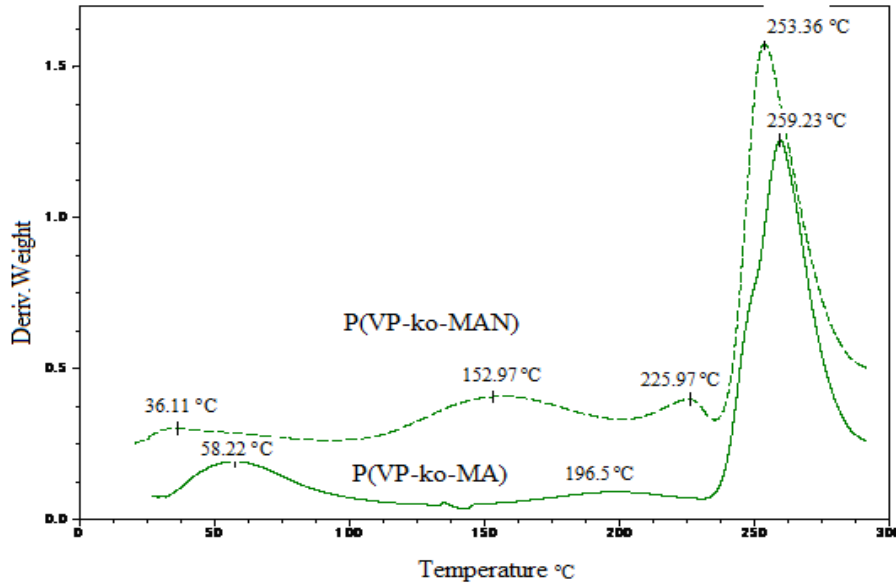


Şekil 4.11: PAMP6 ve P(VP-ko-MA)'nın DSC eğrileri

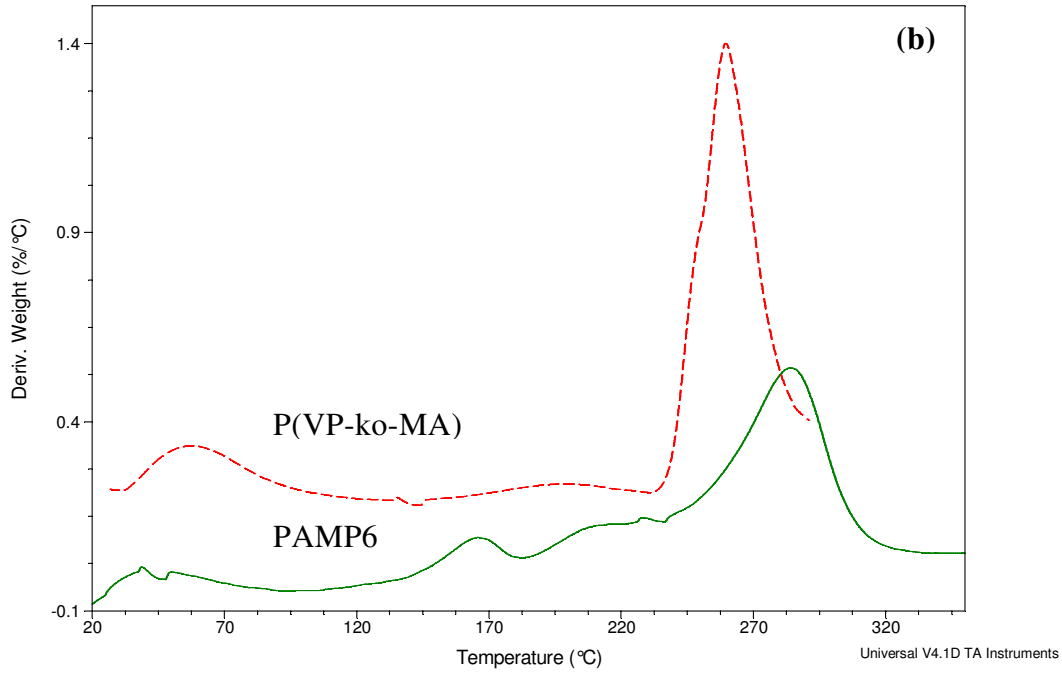
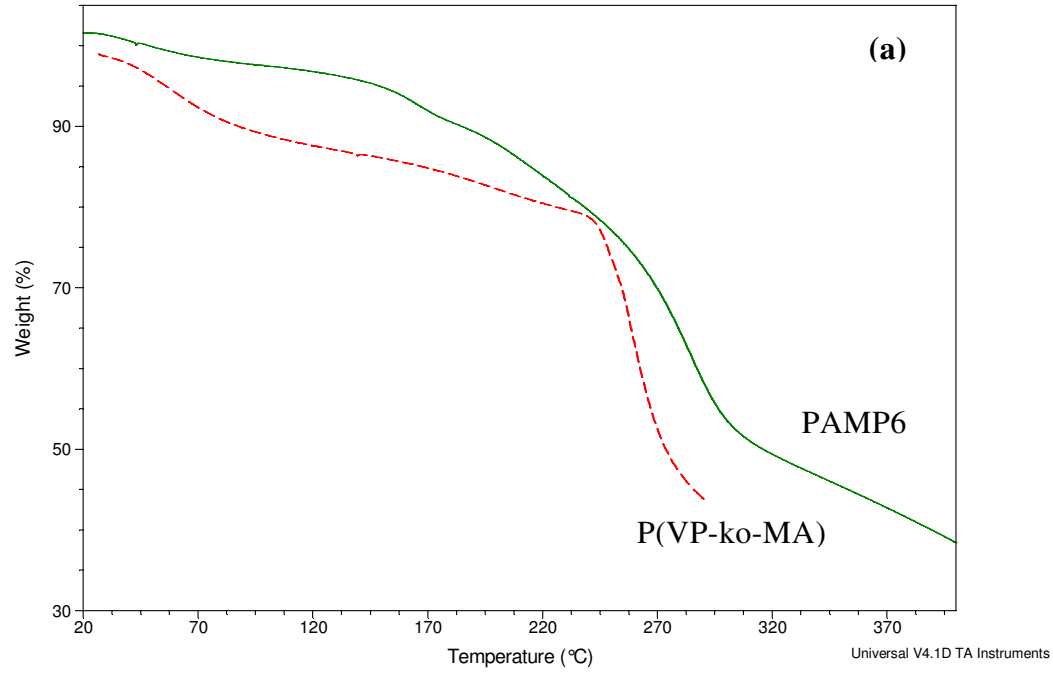
Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik ahidrit)'in parasetamol ile modifikasyonu sonucunda elde edilen PAMP6'nın DSC eğrisinin hem kopolimerden hem de kopolimerin hidroliz ürününden farklı olduğu Şekil 4.11'de gösterilmiştir. PAMP6'nın DSC eğrisinde 134.93 ve 266.39°C'de ısısal değişim (bozunma) görülmektedir. Bu değerler çıkış bileşiklerinden farklıdır. Bu termogram Şekil 4.9 ve Şekil 4.10'daki sırasıyla aside ve modifikasyon ürünlerine ait DSC eğrileri ile karşılaştırıldığında aside ait DSC eğrisinde 129°C' de görülen ısısal bozunmanın modifiye ürüne ait DSC eğrilerinde görülmediği gözlenmektedir. Bu da elde edilen ürünün hidroliz olmadığını, modifikasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

4.3.2 TGA Analizleri

Maddelerin termal stabilitelerini belirlemek amacıyla Termogravimetrik Analiz (TGA) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde kullanılacak malzemeler azot atmosferinde istenen ısıtma hızında -70°C gibi düşük derecelerden 1000°C gibi yüksek sıcaklıklara kadar ısıtılmakta ve sıcaklık artışından dolayı meydana gelen kütle kayıpları tespit edilmektedir. Elde edilen sıcaklık-kütle kaybı grafiğinden, kırılmanın meydana geldiği sıcaklık değeri bozulma sıcaklığı olarak tespit edilmektedir.



Şekil 4.12: P(VP-ko-MAN) ve P(VP-ko-MA)'ya ait TGA eğrileri



Şekil 4.13: PAMP6 ve P(VP-ko-MA)'nın TGA eğrileri (a), pik maksimumları(b) türevden elde edilmiştir.

Çizelge 4.6'da, çıkış bileşiklerine ve parasetamol ile yapılan modifikasyon sonunda ele geçen ürünlere ait termal analiz sonuçları özetlenmiştir.

P(VP-ko-MAN) ile hidroliz ürünü P(VP-ko-MA) ve PAMP6 modifikasyon ürününün TGA eğrileri incelendiğinde (Şekil 4.13, Çizelge 4.6), poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit)’e ait pikler ile modifikasyon ürünlerine ait piklerin birbirlerinden farklı oldukları görüldü. Bu da kopolimerin modifikasyon sırasında hidroliz olmadığını, modifikasyonun başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir.

Çizelge 4.6 : Çıkış bileşiklerine ve modifikasyon ürünlerine ait TGA ve DSC sonuçları

Bileşen Kodu	Endotermik pik maks.(C)	T _#	T ₄₀	T ₆₀
PVP-ko-MAN	189, 206, 252, 277	36, 153, 226, 254	262	!
PVP-ko-MA	130, 226, 252, 292	58, 197, 259	263	!
PVP	-	198	!	!
PAMP6	135, 266	39, 165, 285, 423	285	378

T_# Maksimum kütle kaybının olduğu sıcaklık

T₄₀ %60 kütle kaybının olduğu sıcaklık

T₆₀ %40 kütle kaybının olduğu sıcaklık

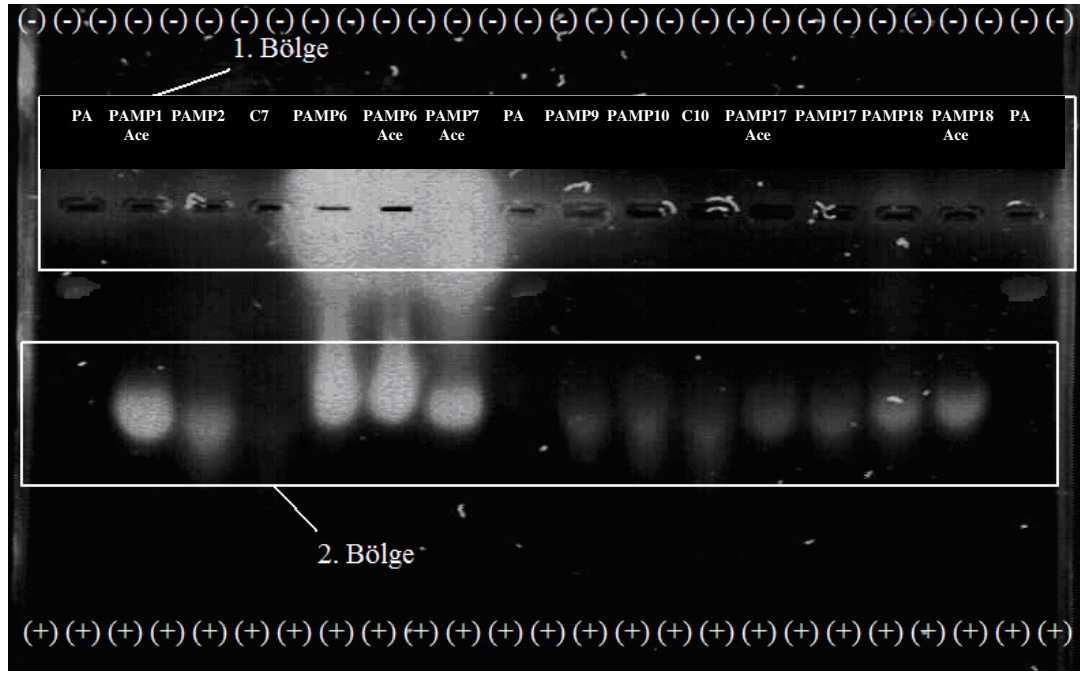
! Termogravimetrik (TGA) (-50) – (300)°C aralığında, 10°C/dak. ısıtma hızında ve azot atmosferinde yapıldığı için belirlenememiştir.

4.4 Elektroforez

Çizelge 4.4’de gösterilen koşullarda elde edilen PAMP1, PAMP2, PAMP6, PAMP7, PAMP9, PAMP10, PAMP17 ve PAMP18, P(VP-ko-MAN) ve parasetamol örnekleriyle beraber elektroforez işlemine tabi tutulmuş ve hazırlanan jel üzerinde P(VP-ko-MAN), parasetamol ve PAMP’ların farklı yerlerde vermiş olduğu bantlar karşılaştırılarak modifiye ürünlerin karakterizasyonu yapılmıştır.

Elektroforez yapılması istenen örneklerin 1X TAE içerisinde 40 mg/ml derişiminde olacak şekilde çözeltileri hazırlandı ve her bir çözeltiden 10 ml alınarak jel kuyularına aktarıldı. Daha sonra sistem bir güç kaynağına bağlanıp akım uygulanarak (-) yüklenen örneklerin (+) kutba doğru ilerlemesi sağlandı. Molekül büyüklüğü daha küçük ve yüklenme miktarı daha fazla olan moleküller daha hızlı ilerlediği için elektroforez sonunda öteki moleküllerden daha ilerde kalmış oldu. PAMP6-Ace, PAMP7-Ace, PAMP17-Ace ve PAMP18-Ace sırasıyla PAMP6, PAMP7, PAMP17 ve PAMP18’in aseton ile ekstra saflaştırılması sonucu elde edilen ürünlerdir.

Elektroforez sonunda floresans yapabilen örnekler bilgisayar bağlantılı floresan ışık altında incelenerek kayda alındı (Şekil 4.14).



Şekil 4.14: PA, P(VP-ko-MAN) ve PAMP'ların elektroforezi

Şekil 4.14'de görüldüğü gibi PAMP6, PAMP6-Ace, ve PAMP7'nin agaroz jel elektroforezinde yürüme şekli ve floresansları diğerlerinden çok daha farklıdır. Bu ürünlerde, diğer örneklerinkiyle aynı bölgede (2. Bölge) çıkan band çok daha şiddetli çıkmıştır. Ayrıca bu örneklerde, jel kuyularının çevresinde de (1. Bölge) çok şiddetli yeni bir band vardır. Bu yeni band, hem serbest parasetamolün, hem de polimerin bandından geridedir. Bu nedenle bu bandın, polimer-parasetamol kompleksinin bandı olduğu ve ürünlerin diğer örneklere nazaran çok daha fazla parasetamol içerdiği açıkça ortadadır.

2.bölgede, tüm örnekler ait olan bandların şiddetleri birbirlerinden farklıdır. Serbest parasetamol bu bölgede band vermezken, serbest polimer çok sönük ve bir miktar aşağı doğru uzanan bir band vermiştir. Serbest polimerin bandının diğerlerinden daha sönük ve çok az bir miktar daha aşağıda olması ve diğer örneklerde 1. bölgede band bulunmaması, diğer örneklerin de parasetamol içerdiğini ama PAMP6, PAMP6-Ace, ve PAMP7 kadar çok parasetamol içermediğini gösterir.

1. ve 2. bölgelerdeki band şiddetlerini göz önüne alıp değerlendirdiğimizde, parasetamol bağlama oranları:

PAMP7-Ace > PAMP6-Ace = PAMP6 > PAMP2x > PAMP1-Ace > PAMP18 Ace = PAMP18 > PAMP17 = PAMP17-Ace = PAMP10 = PAMP9 olarak görülmektedir.

Çizelge 4.4’de PAMP6 ve PAMP7’yi karşılaştırdığımızda PAMP7, 2 kat daha az parasetamol içermesine rağmen yaklaşık 3 kat daha fazla katalizör (H_2SO_4) içerdiği için band şiddeti daha fazladır. Bu da katalizörün (H_2SO_4) reaksiyon verimi üzerindeki etkisinin büyük olduğunu ortaya koyar. Band şiddetinin H_2SO_4 katalizörünün miktarı ile doğru orantılı olarak artması sonucu reaksiyon sırasında sülfolama ürününün oluşup oluşmadığı düşünülerek XRF cihazı ile elementel analiz yapıldı. Elementel analiz sonucuna göre, parasetamol modifiye polimerlerin kükürtlü bileşikler ihtiva etmediği tespit edildi. Esterleşme reaksiyonunda katalizörün önemi elbette oldukça büyüktür fakat bu verim artışında katalizörün, serbest polimerin ve parasetamolün dioksandaki çözünürlüğünü arttırmasının etkisi de olabilir. Ayıca, PAMP6 ve PAMP7, UV altında pembe bantlar verirken diğer örnekler mavi bantlar verdiler. Bu da PAMP6 ve PAMP7’nin reaksiyonlarının diğer ürünlerin reaksiyonlarından farklı bir şekilde ve/veya verimde yürüdüğünü göstermektedir.

PAMP1 ile PAMP2 arasındaki tek fark PAMP1’in DMF çözücüsünde, PAMP2’nin ise dioksan çözücüsünde yapılmış olmasıdır. DMF hem polimeri hem parasetamolü (hem de ürünü) çok iyi çözdüğünden dolayı reaksiyon sırasında serbest polimer ile serbest parasetamolün birbirleriyle daha iyi etkileşmesini sağlayabileceği düşünülmesine rağmen 1,4-dioksan ile gerçekleştirilen reaksiyonun verimi daha yüksektir. Bu nedenle 1,4-dioksan, DMF’ten daha iyi bir çözücüdür diyebiliriz

Katalizör olarak HCl kullanılan PAMP17 ile katalizör olarak H_2SO_4 kullanılan PAMP18’i karşılaştırdığımızda PAMP18’in elektroforez bandı PAMP17’den bir miktar daha parlaktır. Bu nedenle reaksiyonu H_2SO_4 ’ün HCl’den daha iyi katalizlediği ortaya çıkar.

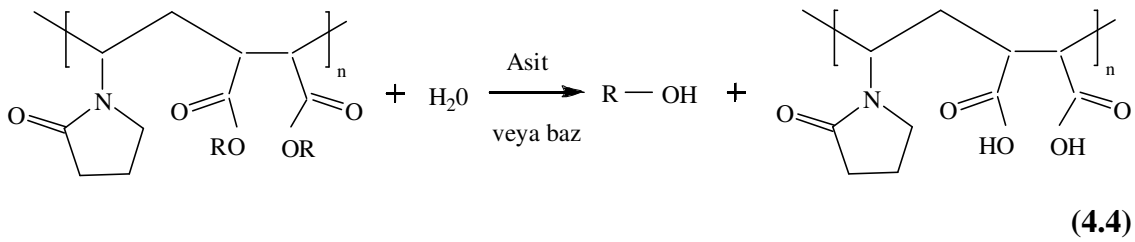
Katalizör olarak HCl kullanılan PAMP9 ile katalizör olarak trietilamin kullanılan PAMP10 karşılaştırıldığında reaksiyonu trietilamin’in HCl ile aynı oranda katalizlediği ortaya çıkar. Ama PAMP6 ile PAMP3’ü karşılaştırdığımızda, her iki modifiye ürün, sırasıyla 150’ şer μ l H_2SO_4 ve difenilamin ile katalizlenmiştir ama PAMP6’nın band şiddeti PAMP3’den çok daha yüksektir. Bu nedenle bu reaksiyon en verimli olarak asidik ortamda ve H_2SO_4 ile katalizlenerek oluyor diyebiliriz.

Reaksiyon verimlerinin 20 saatlik reaksiyonlar sonucunda elde edilen PAMP1, PAMP2, PAMP6 ve PAMP7 için daha yüksek olduğunu da elektroforezden rahatça görebiliriz.

Tüm bilgileri topladığımızda, reaksiyon 1,4-dioksan çözücüsünde, asidik ortamda ve yüksek miktarda H₂SO₄ katalizörlüğünde ve daha uzun reaksiyon süresinde daha verimli yürüdüğünü söyleyebiliriz.

4.5 Parasetamol Modifiye Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit)'in Kontrollü Salımı

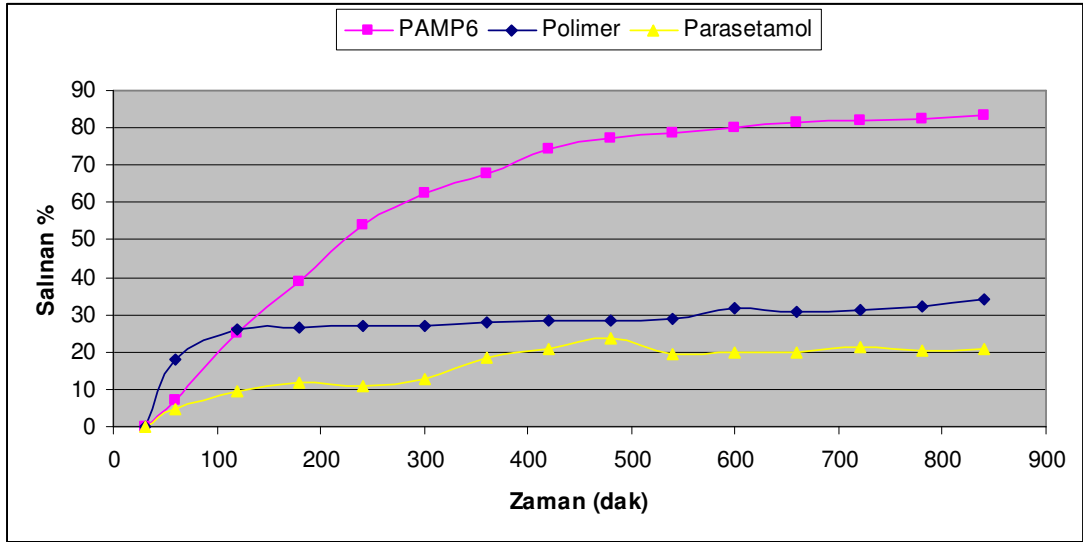
Bilindiği gibi ester grupları asidik ve bazik ortamda hidroliz olurlar. Bizde bu özellikten faydalanarak ester grupları taşıyan polimerlerimizi değişik pH'larda hidroliz ettik (4.4).



PH ayarlamaları fosfat tamponu kullanılarak yapıldı ve 3 ayrı ortam hazırlandı, yani in vitro çalışma ortamı hazırlandı. PAMP'lerden bu 3 farklı ortamda parasetamolün kontrollü salımı floresans spektroskopisi cihazından faydalanılarak gerçekleştirildi.

Floresans spektroskopisi cihazında 200-900 nm arasında yapılan inceleme sonucunda pH 2.1, 7.4 ve 9.0 için en uygun uyarılma ve emisyon değerleri tespit edildi. Bu değerler polimer, parasetamol ve PAMP'ları çözmek için hazırlanan pH 2.1 fosfat çözeltisi için uyarılma: 275, emisyon: 375; pH 7.4 ve 9.0 için ise uyarılma: 304, emisyon 375 olarak bulundu.

PH 7.4 fosfat çözeltisinde, vücut sıcaklığında, 400 ppm konsantrasyonunda polimer, parasetamol ve PAMP6'nın çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltiler floresans spektrometresinde maksimum absorbans için 304 nm'de uyarıldı ve kalibrasyon eğrisi çizildi (Şekil 4.15).

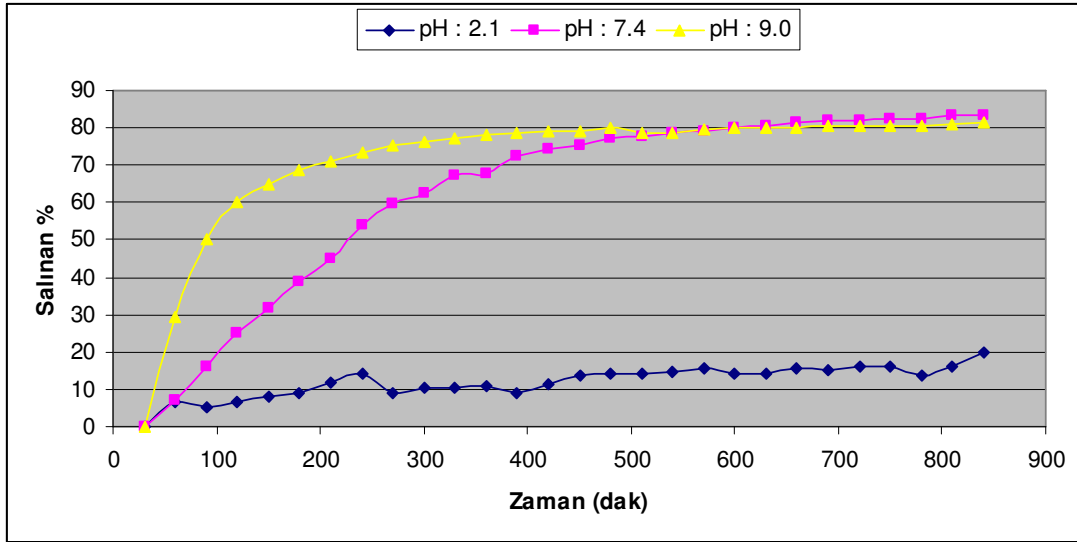


Şekil 4.15: Polimer, parasetamol ve P6 parasetamol modifiye polimerin pH: 7.4'te kontrollü salımı

PAMP6, pH 7.4 fosfat çözeltisinde hidroliz edildiği zaman ester bağının kopması sonucu parasetamolün PAMP6'nın yapısından ayrılarak serbest hale geçtiği Şekil 4.15'te görülmektedir. Hidroliz edilen PAMP6'nın başlangıçtaki absorbans değeri ilk 7 saat boyunca hızlı bir şekilde azalmış ve 14 saat sonunda ortamda sadece serbest polimer ve serbest parasetamol kalmasından dolayı salım işlemi sonlanmıştır

PH 2.1 ve 9.0 fosfat çözeltisinde, vücut sıcaklığında, 400 ppm konsantrasyonunda polimer, parasetamol ve PAMP6'ların çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltiler, floresans spektrometresinde maksimum absorbans için daha önceden tespit edilen nm değerlerinde uyarıldı ve kalibrasyon eğrisi çizildi

PAMP6'nın pH 7.4'te olduğu gibi, pH 2.1 ve pH 9.0'da, vücut sıcaklığında, 400 ppm'lik çözeltileri hazırlanarak kontrollü salımı incelendi. PH 2.1'de diğer iki ortamdan farklı olarak, hazırlanan çözeltiler floresans spektrometresinde maksimum absorbans için 275 nm'de uyarılarak absorpsiyon-zaman grafiği çizildi (Şekil 4.16).



Şekil 4.16 : PAMP6'nın pH: 2.1, pH: 7.4 ve pH: 9.0'da kontrollü salını

Şekil 4.16 incelendiği zaman, pH 7.4 ve 9.0'da PAMP6'nın yapısındaki parasetamolün kontrollü olarak salındığını, fakat pH 2.1'de parasetamolün salınmadığını görmekteyiz. PH 2.1'de 400 ppm'lik yeni bir PAMP6 çözeltisi hazırlandı ve 75°C'de kaynatıldı. Her yarım saatte bir çözelti balonundan alınan örneklerin floresans spektroskopisi cihazında 275 nm'de uyarılarak absorbans değerleri ölçüldü. Yapılan bu deney sonucunda pH 2.1'de 75°C'de PAMP'dan parasetamolün salınmadığı tespit edilmiştir.

PH 7.4'te gerçekleşen parasetamol salımının pH 9.0'da gerçekleşen salımdan daha farklı bir etki mekanizmasına sahip olduğu Şekil 4.16'da görülmektedir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in kontrollü salımda kullanılmasına ait bu çalışma ve sonuçlarını aşağıdaki gibi özetleyebiliriz:

- Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in sentezi, toluen çözücülü ortamda, yük transfer kompleksi (CTC) mekanizmasıyla, başlatıcı olarak AIBN (veya BP) kullanılarak radikalik yolla gerçekleştirilmiştir.
- VP:MAN oranları 1:1 olan poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit), alternatif kopolimeri elde edilmiştir.
- Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in parasetamol ile asit ve bazik katalizörlü esterleşme reaksiyonu saf kopolimerden gerçekleştirilmiştir.
- Modifikasyon reaksiyonlarında en iyi verime sahip modifiye kopolimerler asidik ortamda katalizör olarak H₂SO₄ kullanıldığı zaman elde edilmiştir.
- Kopolimerin esterleşmesinde katalizör miktarının önemli olduğu tespit edilmiş ve miktarı arttırıldığında katalizörün reaksiyonu daha iyi katalizlediği gözlenmiştir.
- Saf olarak elde edilen polimerle, 1,4- dioksan çözücülü ortamda gerçekleştirilen modifikasyon reaksiyonlarında daha yüksek verimli modifiye kopolimerler elde edilmiştir.
- Modifiye kopolimerlerin termal özelliklerinin değiştiği tespit edilmiştir.
- Parasetamol modifiye poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit)'in vücut sıcaklığında (37 °C), pH: 2.1, pH: 7.4 ve pH: 9.0'daki in vitro olarak hidroliz reaksiyonları incelendi
- Parasetamol modifiye poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit)'ten parasetamolün pH: 7.4 ve pH: 9.0'da salındığı fakat pH: 2.1'de salınmadığı gözlenmiştir.

- Parasetamol modifiye poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit)'in, pH: 2.1, pH: 7.4 ve pH: 9.0'daki in vivo olarak hidroliz reaksiyonlarının incelenmesinde yarar vardır.

KAYNAKLAR:

- [1] **Flory , P.J.**, 1953. “*Principles of Polymer Chemistry*” , Cornell University Pres, Ithaca, 23
- [2] **Bakan, J., Powell, T.,Roseman, T., Mansdorf, S., Eds.; Marcel Dekker**, 1983. In *Controlled Release Delivery Systems*: New York, 1983
- [3] **P.I.Lee**, 1985. *J. Controlled Release* 2, 277.
- [4] **Georgiev, G., Konstantinov, C., and Kaboivanov, V.**, 1992. Role of the Charge-Transfer Complex during the Copolymerization of N-Vinylpyrrolidone and Maleic Anhydride, *Makromolecules*, **25**, 6301-6308.
- [5] **Chitanu, G.C., Bacu, E., Couture, A., Grandclaoudon, P., Singurel, and G., Carpov, A.**, 2002. Potential drug delivery systems from maleic anhydride copolymers and phenothiazine derivatives, *Eur. Poly. J.*, 38, 1509-1513.
- [6] **Billmeyer, F.W.**, 1971. *Textbook of Polymer Science*, 2nd Ed. , Wiley-Interscience, New York, 255-257.
- [7] **Baysal, Bahattin**, 1994. “*Polimer Kimyası*” Ortadoğu Teknik Üniversitesi, ODTÜ Basım İşliğı.
- [8] **Allen, P.E.M :Patrick, C.R.**, 1974. *Kinetics Mechanisms of Polymerization Reactions*, New York, USA.
- [9] **Cowie, J.M.G.**, 1973. *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials*, Int. Text Book Co.
- [10] **Seymour, R.B., Carraher C.E.Jr.**, “An Introduction To Polymer Chemistry”, Marcel Dekker Inc., 2nd Ed. , New York
- [11] **Tanaka,T. , Fillmore, D.J., Sun, S.T., Nishio, I., Swislow, G. And Shah, A.**, 1980. “ Phase transition in Ionic Gels”, *Physical Review Letters*, Vol. 45, 1636.
- [12] **Akar A.**, 1982. “ *Polimer Kimyasına Giriş*” , ITÜKF.
- [13] **Ledwith A., Sherrington D.C.**, 1974. “*Reactivity and Mechanism and Structure in Polymer Chemistry*” , Wiley, London.
- [14] **Fehervari, flora, and Azori, Maria**, 1987. Analysis of the role of complex in the alternating copolymerization of N-vinylpyrrolidone and maleic anhydride, *Polymer bulletin* 18, 225-232
- [15] **Hall, H.K. and Padias, A.B.**, 2001. *J. Poll. Sci., Part A* 39, 2069-2077
- [16] **Cowie, J.M.G.**, 1985. In *Alternating Copolymers*; Cowie, J.M.G., Ed.; Plenum: New York, Ch.2

- [17] Cais, R. E., Farmer, R. G., Hill, D. J. T., and O'Donnell, J. H., 1979. *Macromolecules* 12, 835.
- [18] Vosburgh, W.C.; Cooper, G. R. J, 1970. *Am. Chem. Soc.* 1941,63,437. Butler, G.B.; Badgett, T.; Sharabash, M.J. *Macromol. Sci., Chem.* A4, 51.
- [19] Hanna, M.W.; Ashbaugh, A.L.J., 1964. *Phys. Chem.*, 68, 811. Sandoval, A.A.; Hanna, M.W.J. *Phys. Chem.* 1966, 70, 1203.
- [20] Hu Zhongqing, Zhang Zhicheng, Zhang Guixi, Liu Weijun, 2005. Complex-radical terpolymerization of styrene, maleic anhydride, and N-vinyl pyrrolidone via γ -ray radiation: Synthesis, characterization, and micellization, *Polymer* 46, 12711–12715
- [21] Ushakov, S.N., Davidenkova, V.V., and Lushchik, V.V., 2005. The synthesis of vinylpyrrolidone, *Russian Chem. Bull.*, 10, 831-833.
- [22] Y. Yoshinari, Y. Hitoshi, K. Akira, S. Yuuji, 2001. EP1094 061A1.
- [23] Sharma, D., Chelvi, T.P., Kaur, J., Chakravorty, K., De, T.K., Maitra, A., Ralhan, R., 1996. Novel Taxol formulation: polyvinylpyrrolidone nanoparticle-encapsulated Taxol for drug delivery in cancer therapy, *Oncol Res.* 8, 281-286.
- [24] Tomalia AD., 1974. *Functional monomers.* vol. 2. New York: Marcel Dekker.
- [25] Declan M. Devine, Sinead M. Devery, John G. Lyons, Luke M. Geever, James E. Kennedy, Clement L., 2006. Multifunctional polyvinylpyrrolidinone-polyacrylic acid copolymer hydrogels for biomedical applications, *International Journal of Pharmaceutics* 326 50–59
- [26] Li Yan Qiu and You Han Bae, 2006. *Polymer Architecture and Drug Delivery, Pharmaceutical Research*, Vol. 23, No. 1.
- [27] Zhou, P. and Deng, Y., 1998, Preparation of polymers and its applications: Maleic Anhydride, *Chemical Journal of Chinese Universities*
- [28]. Schirmer, A., Matz, C. and Jendrossek, D., 1995. *Canadian Journal of Microbiology*, **41**, 170.
- [29]. Ratledge, C., 1994. in *Biochemistry of Microbial Degradation*, Ed., C. Ratledge, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, Chapter 4
- [30] Duncan, R.; Spreafico, F., 1994. *Clin. Pharmacokinet.*, 27, 299.
- [31] Bruice P.Y. 2004. *Organic Chemistry (4th. Ed.)*, Prentice Hall, Inc.
- [32] Linehan, D.J., 1978. The uptake by plants of polymaleic acid: A polycarboxylic acid structurally related to those of soils, *Plant and Soil*, **50**, 625-632.
- [33] Ayhan Temiz, Sine Özmen Togay, Ayla Şener, Güldem Güven, Zakir M. O. Rzaev, Erhan Paksin, 2006. Antimicrobial Poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-alt-maleicanhydride)/Poly(ethylene imine) Macrocomplexes, *Inc. J ApplPolym Sci* 102: 5841–5847.
- [34]. Tezcan, E., 2006. Biodegradable polymeric scaffolds for bionanotechnological applications, *Grad. Thesis*, I.T.U. Science & Letters Fac., Istanbul.

- [35].Kayser, O., A. Lemke & N. Hernandez-Trejo. 2005. The impact of nanobiotechnology on the development of new drug delivery systems. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 6: 3-5.
- [36] Harris, M.S., Preparation and release characteristics of potassium chloride microcapsules, *J. Pharm. Sci.*, 70, 391, 1981
- [37] Theeweus, F., Ashida, K., and Higuichi, T., 1978. Programmed diffusional release rate from encapsulated cosolvent system *J. Pharm. Sci.*, 65, 648.
- [38] Carolina Simoa, Alejandro Cifuentes, Alberto Gallardo, 2003. Drug delivery systems: polymers and drugs monitored by capillary electromigration methods, *Journal of Chromatography B*, 797, 37–49
- [39] Baker, R.W., 1976. U.S. Patent 3.952.741.
- [40] D.O.Kuethe, D.Augenstein, J.D. Gresser, D.L. Wise, 1992. *J. Control. Release* 18, 159.
- [41] Theeuwes, F., 1987. The elementary osmotic pump, *J. Pharm. Sci.*, 64.
- [42] M.E.Byrne, K.Park, and N.A.Peppas, 2002. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54, 149.
- [43] B.Jeang, S.W.Kim, and Y.H.Bae, 2002. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54, 37.
- [44] Seong, H.B.Lee, and K. Park, 2002. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 13, 637.
- [45] Timko, R.J. and Lordi, N.G., 1978. In vitro evaluation of three commercial sustained-release papaverine hydrochloride products, *J. Pharm. Sci.*, 67,496.
- [46] Samuelov, Y., Donbrow, M.,and Friedman, M., 1979. Sustained release of drugs from ethylcellulose-poly-ethylene glycol films and kinetics of drug release, *J. Pharm. Sci.*, 68, 325.
- [47] Pederson, A.M., 1975. U.S. Patent 3, 917, 813.
- [48] Borne, Ronald F., 1995. "Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs" in *Principles of Medicinal Chemistry*, Fourth Edition. Eds. Foye, William O.; Lemke, Thomas L.; Williams, David A. Published by Williams & Wilkins, p. 544–545
- [49] Garry G. Graham and Kieran F. Scott, 2003. Mechanism of action of paracetamol and related analgesic, *Inflammopharmacology*, Vol.11, No.4-6,pp.401-413.
- [50] Kis B, Snipes JA, Busija DW, 2005. "Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 315 (1): 1–7
- [51] Aronoff DM, Oates JA, Boutaud, O., 2006. "New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases". *Clin. Pharmacol. Ther.* 79 (1): 9–19.
- [52] Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S., 2006. "Paracetamol: new vistas of an old drug". *CNS drug reviews* 12 (3–4): 250–75.

- [53] **Graham GG, Scott KF.**, 2005. "Mechanism of action of paracetamol". *American journal of therapeutics* **12** (1): 46–55
- [54] **Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL**, 2002. "COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **99** (21): 13926–31.
- [55] **Roger A. Granberg and Ake C. Rasmuson**, 1999. Solubility of Paracetamol in Pure Solvents, *J. Chem. Eng. Data*, 44, 1391-1395
- [56] **Oya ATICI**, 1996 Maleik anhidrit/vinil pirolidon kopolimerinin sentezi ve endüstriyel incelenmesi, İ.T.Ü. Araştırma Fonu destekli tamamlanmış proje

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad : Burhan KESKİN
Doğum Yeri ve Tarihi : Bingazi / LİBYA – 01.05.1985
Adres : Soğanlı Mah. Birlik Sok. No:21 D:5
Bahçelievler/İST
Lisans Üniversite Marmara Üniversitesi / Kimya Bölümü