

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

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

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Beril ÇOLAK**

Anabilim Dalı : Kimya

Programı : Kimya

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Oya ATICI

HAZİRAN 2009

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

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

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Beril ÇOLAK
(509071202)**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 04.05. 2009
Tezin Savunulduğu Tarih : 01.06. 2009**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Oya ATICI (İTÜ)
Diğer Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Emine Naciye TALINLI (İTÜ)
: Prof. Dr. Candan TAMERLER (İTÜ)**

HAZİRAN 2009

Aileme,

ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmalarım süresince onlarca kişinin desteğini gördüm. Bazen saatler süren masabaşı çalışmalarında, bazen deney arası çay sohbetlerinde, bazense işin içinden çıkılmayan zor anlarda yanımda hep beni iyi hissettiren insanlar oldu.

Çalışmalarımı özgürce yapmamı sağlayan, bana her konuda yardımcı olan, eksiklerimi gösteren ve öğrenmem için her türlü desteğini eksik etmeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Oya GALİOĞLU ATICI'ya, bana kazandırdıkları için, çok teşekkür ederim.

Çalışmalarımın her safhasında yanımda olan; gerek teorik, gerek pratik anlamda bana çok şey öğreten hocam Araş. Gör. Cüneyt ÜNLÜ'ye ve laboratuarda kader ortaklığı yaptığımız laboratuvar arkadaşlarım Burhan KESKİN, Erdem TEZCAN, Mirey BONFİL, Nermin Simge ÖZTEKİN, Nurhan KADAK, Nurten Uzun ve Rüya Sezgi TINÇ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Deneyisel çalışmalarına katkı sağlayan Araş. Gör. Volkan KUMBARACI ve Araş. Gör. Şebnem İNCEOĞLU'na, geç saatlere kadar laboratuardan ayrılamamamı, laboratuvar sevgisiyle dolu olmamı sağlayan arkadaşlarım İpek ÖSKEN, Aydan DAĞ ve Eda GÜNGÖR'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Her türlü desteğini hiç bir zaman eksik etmeyen arkadaşım Ufuk Saim GÜNAY'a çok teşekkür ederim.

Son olarak herhangi bir sıfatla nitelendiremeyeceğim yardımları, sonsuz ve koşulsuz sevgileri ve tüm destekleri için aileme sonsuz teşekkürler...

Mayıs 2009

Beril ÇOLAK
Kimyager

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xv
SUMMARY.....	xxi
1. GİRİŞ.....	1
2. TEORİK KISIM.....	3
2.1 Kontrollü Salım Sistemleri.....	3
2.1.1 Kontrollü ilaç salımı.....	3
2.1.2 İlaçların polimer/lipid sistemlerinden salım mekanizmaları.....	5
2.1.2.1 Salım hızı önceden programlanan ilaç taşıyıcı sistemler.....	6
2.1.2.2 Aktivasyon sonucu kontrollü salım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemler.....	8
2.1.2.3 Kendi kendini kontrol eden ilaç taşıyıcı sistemle.....	11
2.1.2.4 Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler.....	11
2.1.3 Kontrollü salım sistemlerinin veriliş yolları.....	13
2.2 Kontrollü Salım Sistemlerinde İlaçlar.....	15
2.2.1 Asetil salisilik asit.....	15
2.3 Kontrollü Salım Sistemlerinde Polimer.....	17
2.3.1 Biyoparçalanabilir Polimerler.....	17
2.3.2 Biyoparçalanamayan polimerler.....	19
2.4 Polimerizasyon Reaksiyonları.....	21
2.4.1 Terminal model.....	25
2.4.2 Penultimate model.....	27
2.4.3 Kompleks model (Yük transfer kompleksi).....	28
2.4.3.1 Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit).....	30
3. DENEYSEL KISIM.....	35
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	35
3.2 Kullanılan Cihazlar.....	36
3.3 Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) Sentezi.....	37
3.4 ASA Modifiye Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) Sentezi.....	38
3.4.1 PEG modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik asit).....	38
3.4.2 PEG modifiye polimerin ASA ile modifikasyonu.....	38
3.4.3 PEG modifiye polimerin ASACl ile modifikasyonu.....	38
3.5 PEG ve ASA ile Modifiye Edilen P(VP-ko-MA)'in Kontrollü Salımı.....	39
3.5.1 SA ve ASA'nın molar ekstinksiyon katsayılarının hesaplanması.....	39
3.5.2 ASA'nın kontrollü olarak salımı.....	39
4. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRMELER.....	41
4.1 Poli (N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	41
4.2 Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in ASA ile modifikasyonu.....	46

4.2.1 Kopolimerin PEG400, PEG 4000 ve PEG 6000 ile Modifikasyonu	47
4.2.1.1 Aracı grup bağı polimerin ASA ile modifikasyonu.....	51
4.2.2 PEG modifiye polimere asetil salisilik asit klorür bağlanması.....	53
4.3 Termal Analizler.....	56
4.3.1 DSC analizleri.....	56
4.3.2 TGA analizleri	59
4.4 Elektroforez.....	61
4.5 PEG ve ASA ile Modifiye Edilen PVP-ko-MAN'ın Kontrollü Salımı.....	64
4.5.1 ASA'nın molar ekstinksiyon katsayılarının hesaplanması.....	64
4.5.2 ASA'nın kontrollü olarak salımı.....	64
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
KAYNAKLAR.....	71

KISALTMALAR

ADA	: Adenozin deaminaz
AIBN	: α,α' -azobisisobutironitril
ASA	: Asetil salisilik asit
ASACl	: Asetil salisilik asit klorür
BP	: Benzoil peroksit
COX	: Siklooksijenaz enzimi
CTC	: Yük transfer kompleksi
DMSO	: Dimetil sülfoksit
MAN	: Maleik anhidrit
NVP	: N-vinilpirolidon
P(VP-ko-MA)	: Poli (N-vinil pirolidon-ko-maleik asit)
P(VP-ko-MAN)	: Poli (N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)
PEG	: Polietilen glikol
PP400	: PEG400 modifiye polimer
PP4000	: PEG4000 modifiye polimer
PP4000A	: ASA bağlı PEG4000 modifiye polimer
PP400A	: ASA bağlı PEG400 modifiye polimer
PP6000	: PEG6000 modifiye polimer
PP6000A	: ASA bağlı PEG6000 modifiye polimer
P-TSA	: Paratoluensülfonoik asit
PVP	: Polivinilpirolidon
SOCl₂	: Tiyonil klorür
TAE	: Tris asetik asit EDTA

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 : Kontrollü Salım Sistemlerinde İlaçlar.....	15
Çizelge 2.2 : Vücutta parçalanabilen polimerlere	18
Çizelge 2.3 : Serbest radikal polimerizasyon başlatıcıları.....	22
Çizelge 2.4 : Yük transfer kompleksi oluşturabilen donör ve akseptörler	29
Çizelge 4.1 : 125 ml toluen çözücüsü kullanılarak $75\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 2 saat reaksiyon süresinde P(VP-ko-MAN) polimerlerinin sentez koşulları ve verim yüzdesi.....	42
Çizelge 4.2 : Çeşitli polimerlerin FT-IR spektrumları	43
Çizelge 4.3 : P(VP-ko-MAN)'ait protonların kimyasal kayma değerleri	45
Çizelge 4.4 : 4mg/ml polimer + 1M NaBr'le hazırlanan çözeltinin VP:MA oranı...45	
Çizelge 4.5 : $75\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta 6 saat reaksiyon süresinde P(VP-ko-MAN) ile modifiye edilen çeşitli PEG'lerin sentez koşulları ve verim yüzdesi..48	
Çizelge 4.6 : PEG400, PEG4000 ve PEG6000 modifiye kopolimere ve kopolimere ait FT-IR spektrumları.....	49
Çizelge 4.7 : Kopolimer ve PEG400 modifiye kopolimere ait molekül ağırlıklar....50	
Çizelge 4.8 : Aracı grup bağlı polimerin ASA ile modifikasyonu	52
Çizelge 4.9 : Aracı grup bağlı polimerin ASACl ile modifikasyonu	54
Çizelge 4.10 : Çıkış bileşiklerine ve modifikasyon ürünlerine ait DSC sonuçları....58	
Çizelge 4.11 : Çıkış bileşiklerine ve modifikasyon ürünlerine ait TGA sonuçları ...61	
Çizelge 4.12 : SA ve ASA'ya ait molar ekstinksiyon katsayıları	64

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1: İlacın zamana karşı kontrollü salımı	3
Şekil 2.2: İlaçlarda, a)klasik ve b)kontrollü ilaç salım kan konsantrasyonu grafiği	4
Şekil 2.3: İlaç salım sistemleri	5
Şekil 2.4: Polimerik zardan monolitik difüzyon kontrollü ilaç salımı	7
Şekil 2.5: Polimer kaplı çekirdeğin kontrollü ilaç salımı (Rezervuar sistemler) ..	7
Şekil 2.6: Şişme kontrollü sistemde kontrollü ilaç salımı	9
Şekil 2.7: Temel ozmotik kontrollü sistem	9
Şekil 2.8: Suda çözünebilen polimer	10
Şekil 2.9: Biyobozunur sistemle kontrollü ilaç salımı	11
Şekil 2.10: PEGilasyon.....	12
Şekil 2.11: Aspirinin etki mekanizması.....	16
Şekil 2.12: Polimer parçalanma mekanizmaları	18
Şekil 2.13: Hidrojeller.....	20
Şekil 2.14: Katılma polimerizasyonu ile polimerleşme.....	21
Şekil 2.15: Homopolimerlerin ve kopolimerlerin sınıflandırılması.....	24
Şekil 2.16: Penultimate (sondan bir önceki) ve terminal (son) birim	27
Şekil 3.1: Poli (N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in reaksiyon düzeneği....	37
Şekil 4.1: %1'lik KBr ile PVP-ko-MAN'ın FTIR spektrumu.....	42
Şekil 4.2: PB3 kopolimerinin DMSO-d ₆ çözeltisindeki ¹ H-NMR spektrumu...	43
Şekil 4.3: NaBr kullanılarak yapılan titrasyonla elde edilen grafik.....	45
Şekil 4.4: 1:0.5 PEG 400 modifiye kopolimerin reaksiyon süresinin izlenmesi..	47
Şekil 4.5: PP400, PP4000 ve PP6000 modifiye kopolimere ait FTIR.....	49
Şekil 4.6: PEG400 modifiye kopolimerinin DMSO-d ₆ 'da ¹ H-NMR spektrumu	50
Şekil 4.7: Kopolimer ve modifiye kopolimerlerin molekül ağırlıkları.....	51
Şekil 4.8: ASA bağlanmış PEG modifiye kopolimerin ve PEG modifiye kopolimerin FTIR spektrumları.....	52
Şekil 4.9: ASA bağlanmış PEG modifiye kopolimerin & PEG modifiye kopolimerin CDCl ₃ 'da ¹ H-NMR spektrumu	53
Şekil 4.10: ASACI bağlanmış PEG modifiye kopolimerin ve PEG modifiye kopolimerin FTIR spektrumları	54
Şekil 4.11: ASACI bağlanmış PEG modifiye kopolimerin ve kopolimerin FTIR spektrumları	55
Şekil 4.12: ASACI bağlanmış PEG modifiye kopolimerin ¹ H-NMR spektumu...	55
Şekil 4.13: Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) ve poli(N-vinil pirolidon- ko-maleik asit)'e ait DSC eğrileri	56

Şekil 4.14: P(VP-ko-MAN), P(VP-ko-MA) ve 1:0.5 PP400 ürünlerinin DSC eğrileri.....	57
Şekil 4.15: PP6000, PP6000A ürünlerinin ve ASA' e ait DSC eğrileri.....	58
Şekil 4.16: PVP-ko-MAN, PVP-ko-MA, 1:0.5 PP400 ve PEG400' e ait TGA eğrileri.....	59
Şekil 4.17: Sırasıyla P(VP-ko-MA), PP6000 ve PP6000A' nın (a) TGA eğrileri, (b) türevlerinden pik maksimumları	60
Şekil 4.18: Jel elektroforezde polimer ve modifiye polimerlerin yürüme prensibi	62
Şekil 4.19: P(VP-ko-MAN) ve PP400' lerin elektroforezi.....	62
Şekil 4.20: ASA, PEG4000-ASA, PEG6000-ASA, , P(VP-ko-MAN), PP4000, PP6000, PP4000A-1 ve PP6000-A4	63
Şekil 4.21: pH:4 ortamında PP6000-A kontrollü salımı	65
Şekil 4.22: pH:7.4 ortamında PP6000-A kontrollü salımı	66
Şekil 4.23: pH:9 ortamında PP6000-A kontrollü salımı	66

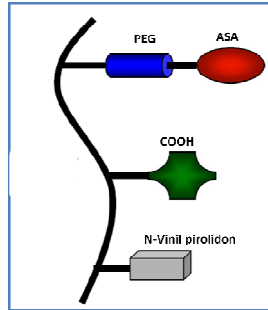
MALEİKANHİDRİT KOPOLİMERİNİN ASETİL SALİSİLİK ASİT İLE KİMYASAL MODİFİKASYONU VE KONTROLLÜ SALIMININ İNCELENMESİ

ÖZET

İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet/kapsüllerin ağızdan alımı ya da ilacın enjeksiyonu şeklindedir. Bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarla ilaç alımını gerektirirler. Kontrollü salım istenen etkiyi oluşturmak üzere hedeflenen hız ve süreklilikte aktif kimyasal maddelerin salımının yapılabildiği bir teknik olarak tariflenebilir. Bu teknikte, hedefin daha az sıklıkla uygulamayla olabilmesi, yan etkilerin en aza indirgenebilmesi ve aktif reaktifin daha çok etkili olması gibi avantajları vardır. Temel kontrollü salım formülasyonlarında, ilaç, boya, parfüm gibi bir etken madde ve genellikle polimerik bir madde olan bir taşıyıcı vardır. Taşıyıcı, hedeflenen hız ve periyodik zamanda aktif reaktifin salımına müsaade eder. Kontrollü salım sistemlerinden birçoğunun yapı taşı polimerlerdir ve ilaç salım hız ve süreleri suda çözünebilen, biyouyumlu ve biyoyıkılır özelliğe sahip polimerlerle ayarlanır.

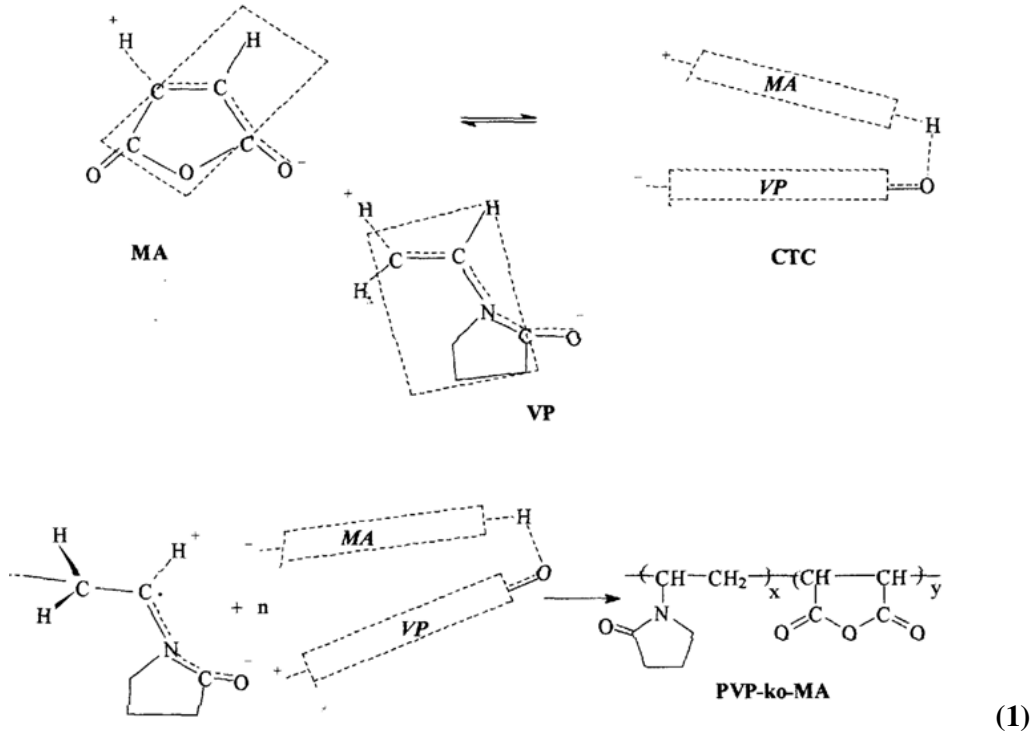
Kimyasal modifikasyon ile ilacın kendisinin veya hedeflendirmeyi sağlayan ligandın, taşıyıcı olarak seçilen polimere kovalent bağlarla bağlanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla sentetik, toksik etkisi az, çeşitli molekül ağırlıklarına sahip, biyobozunur bir polimer olan polietilenglikol (PEG) sıklıkla kullanılmaktadır. Polietilenglikol ile protein, peptid veya peptid olmayan moleküllerin bir veya birden fazla polietilenglikol (PEG) zinciri ile modifiye edilmesi PEGilasyon olarak adlandırılmaktadır. PEG modifikasyonu ilaç salımında önemli rol oynamaktadır, bu bağlanma protein veya peptidlerin plazmada kalış süresini birkaç dakikadan 24 saate kadar değiştirebilir yani in vivo aktivitesini artırır veya azaltır.

Bu çalışmada, taşıyıcı grup olan poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) “P(VP-ko-MAN)” kopolimerinin çeşitli molekül ağırlığındaki PEG ile modifikasyonu sonucunda elde edilen modifiye ürünlere asetil salisilik asit (ASA) bağlanması (Şekil 1) ve daha sonra tercih edilen koşul ve hızda ASA salımının incelenmesi hedeflendi.



Şekil 1: ASA modifiye P(VP-ko-MA)'in şematik gösterimi

Biyoyıkılır ve biyoyumlu özelliğe sahip olan poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) kopolimeri, yük transfer kompleksi (CTC) üzerinden, α,α -azobisisobutironitril (AIBN) veya benzoil peroksit (BP) serbest radikal başlatıcı kullanılarak, $76\pm 1^\circ\text{C}$ 'de polimerizasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Monomerlerin katılmasından bir süre sonra çözeltide kırmızıya dönük olarak gözlenen renk değişmesi, yük transfer kompleksinin oluştuğunu göstermektedir. Oluşan kompleks sayesinde, vinilpirolidon ve maleik anhidrit monomerleri 1:1 oranında katılır ve alternatif poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) kopolimerini meydana getirir (1).

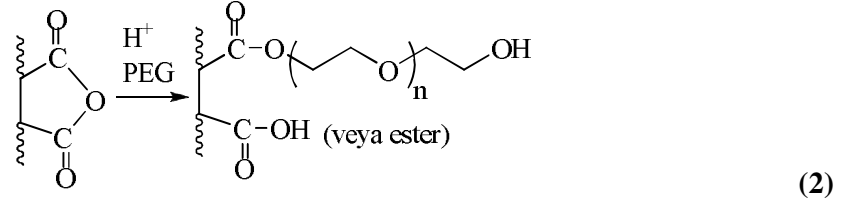


Elde edilen kopolimerlerin karakterizasyonu için IR spektrumları incelendiğinde tüm kopolimerlerde maleik anhidrite (MAN) ait $1849\text{--}1781\text{ cm}^{-1}$ 'de karakteristik anhidrit karbonili gerilmeleri, 1674 cm^{-1} 'de görülen karakteristik laktam karbonil bandı, 1492 , 1463 ve 1418 cm^{-1} 'de halkalı yapıdaki CH_2 gruplarının CH deformasyon bandları, 1376 cm^{-1} 'de laktam grubuna ait C-H gerilmesi, 1267 cm^{-1} 'de kambur şeklinde band içeren 1287 cm^{-1} 'de amid III bandı (C-N gerilim), siklik C-O-C 'lere ait $930\text{--}1092\text{ cm}^{-1}$ civarlarında görülen ikili bandlar ile 1165 cm^{-1} 'de asiklik C-O-C gerilim bandlarının varlığı kopolimer oluşumunu desteklemektedir.

Kopolimere ait $\text{DMSO-}d_6$ çözeltisindeki $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $2\text{--}2.3\text{ ppm}$ 'deki çoklu pikler vinilpirolidona ve ana zincir üzerindeki metilen ve/veya laktam halkasındaki merkez metilen grubuna aittir. $2.4\text{--}2.6\text{ ppm}$ 'deki geniş pikler, amid karboniline komşu metilen grubuna ve maleik anhidrit karbonillerinden metilen grubuna komşu metin gruplarına aittir. $3.3\text{--}3.5\text{ ppm}$ 'deki çoklu pikler laktam halkasındaki azota komşu metilen grubundan ileri gelmektedir. $3.6\text{--}3.7\text{ ppm}$ arasındaki piklerse maleik anhidritin diğer metin gruba aittir. Ana zincir üzerindeki azota komşu metin grubu pikleri de H bağı yapması nedeniyle daha düşük alana kaydırarak $4.6\text{--}4.7\text{ ppm}$ 'de çoklu olarak görülmektedir.

Kopolimerin karakterizasyon için potansiyometrik titrasyon yöntemiyle de vinilpirolidon ve maleik anhidrit monomerlerinin 1:1 oranında katıldığı ve polimer zincirinin alternatif kopolimer oluşturduğu desteklenmiştir.

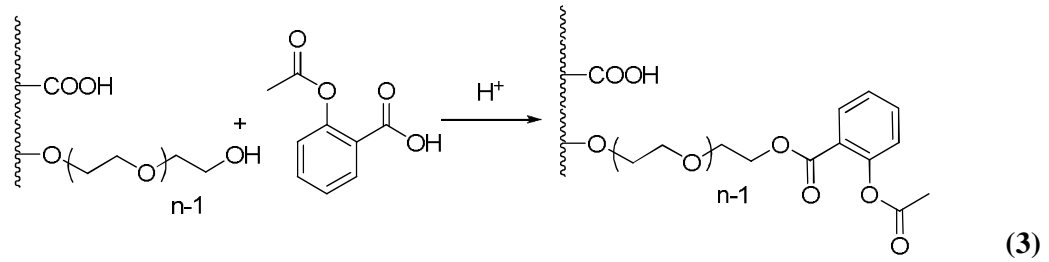
Elde edilen polimerlere asetilsalisilik asit (ASA) bağlanabilmesi için çeşitli molekül ağırlıklarında polietilen glikol (PEG) polimeri aracı grup (spacer group) olarak kullanılmıştır. Kopolimerin yapısındaki maleik anhidrit grupları, PEG'ün yapısındaki -OH grubu ile esterleşme reaksiyonuna girerek PEGilasyon ürünü olan ve PP₄₀₀, PP₄₀₀₀, PP₆₀₀₀ olarak gösterdiğimiz PEG modifiye poli(N-vinil piroldon-ko-maleik asit) elde edildi (2).



PP₄₀₀, PP₄₀₀₀, PP₆₀₀₀ modifiye kopolimerlerinin IR spektrumları incelendiğinde 1849 ve 1781 cm⁻¹'deki anhidrite ait bantların sırasıyla, 1720, 1724 ve 1722 cm⁻¹'de bulunan asit karbonil bölgesine kaydığı gözlemlendi. Ayrıca modifiye kopolimerlerin spektrumlarında ester C(=O)-O gerilme titreşimleri sırasıyla 1735, 1730, 1736 cm⁻¹'de çıkarken, C-O eğilme titreşimlerinin 1169, 1166 ve 1144 cm⁻¹'de çıkması modifikasyonların gerçekleştiğini göstermektedir. DMSO-d₆ çözeltisindeki ¹H-NMR spektrumunda gözlenen 12.43 δ ppm'de asit protonu ve 4.19 δ ppm'de ester karboniline komşu proton C(=O)OCH₂ görülmektedir, bu da PEG modifikasyonunu desteklemektedir.

Polimerin ASA ile modifikasyonu için PEG modifiye kopolimerin ya ASA ile ya da klorlanmış ASA ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir.

İlk olarak dimetil sülfoksit (DMSO) çözücüsü ile 75°C'de HCl gibi asidik katalizör kullanılarak PEG modifiye kopolimerde bulunan serbest -OH grubuyla ASA'nın reaksiyona sokulmasıyla, modifiye kopolimer elde edildi (3).



ASA'nın modifikasyonu için kullanılan diğer yöntemde, klorlanmış ASA ile PEG modifiye kopolimer reaksiyona sokuldu. Reaksiyon dimetil sülfoksit (DMSO) çözücüsü ile 75°C'de katalizörsüz veya bazik katalizör olan piridin kullanılarak gerçekleştirildi (4).



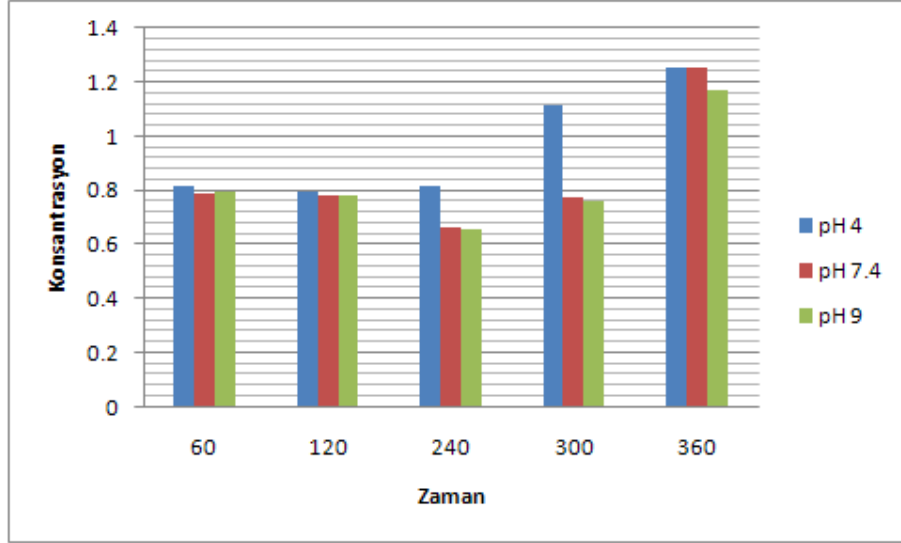
Asetil salisilik asit modifiye polimerin sentezinde en iyi sonuçlar klorlanmış asetil salisilik asit ile reaksiyon süresi 24 saat olarak seçildiğinde elde edildi.

Asetil salisilik asitin kontrollü salımı, ASA modifiye kopolimerdeki ester gruplarının mide, kan ve bağırsak ortamı gibi çeşitli koşullarda hidroliz reaksiyonları in vitro olarak incelenmiştir (5).



xviii

absorbansları ölçölüp, konsantrasyon hesaplandı. ASA modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik asit) ile ASA hidroliz süreleri, pH: 4, pH:7.4 ve pH:9 ortamlarında, karşılaştırıldığında ASA'nın yarı ömrünün uzadığı gözlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2: ASA modifiye kopolimerin kontrollü salım grafiği

ACETYLSALICYLIC ACID MODIFICATION OF MALEIC ANHYDRIDE COPOLYMER AND INVESTIGATION OF CONTROLLED RELEASE

SUMMARY

The classical methods which are frequently used in taking drugs are in the form of oral taking of tablets/capsules or injection. Controlled release may be defined as a technique by which active chemicals are made available to a target at a rate and duration so as to produce a desired effect. Among the advantages of this technique are more efficient utilization of the active agent, possibility of targeting, less frequent administration and reduction in side effects. The basic controlled release formulation consist of an active agent (the drug, dye, perfume...) and a carrier (commonly a polymeric material) arranged so as to allow the active agent to be release at the target over a period of time at a controlled rate.

Constituent of most of the controlled delivery systems are polymers. Rate and time of the drug release are adjusted by using biodegradable and water soluable polymers. With chemical modification, bonding of drug itself or ligand that provide targeting, to the chosen polymer as carrier with covalent bond, is aimed. For this aim, polyethylene glycol (PEG) which is non-toxic, biodegradable and having various molecular weight is frequently used.

PEGylation defines the modification of a protein, peptide or non-peptide molecule by the linking of one or more polyethylene glycol (PEG) chains. This polymer is non-toxic, non-immunogenic, non-antigenic, and highly soluble in water and FDA approved. The PEG-drug conjugates have several advantages: a prolonged residence in body, a decreased degradation by metabolic enzymes and a reduction or elimination of protein immunogenicity. PEGylation plays an important role in drug delivery, enhancing the potentials of peptides and proteins as therapeutic agents.

In the present study, the aim is that, as a poly(N-vinyl pyrrolidone-co-maleic anhydride) “P(VP-ko-MAN)” firstly modified with different molecular weight of polyethylene glycol (PEG) and then modification between ASA to PEG modified polymer (Figure 1) and the release of active substances acetylsalicylic acid is studied in the chosen conditions and speed.

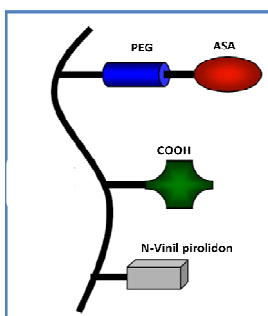
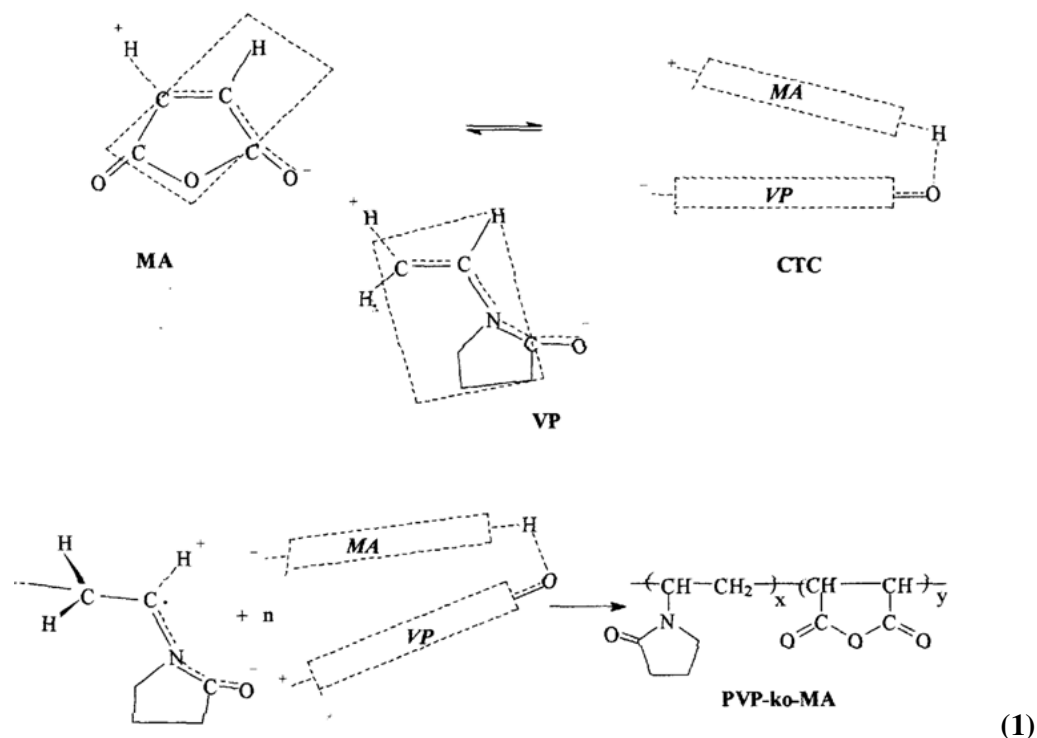


Figure 1: Schematic view of ASA modified P(VP-co-MA)

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. 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 (1).



Investigation of FT-IR spectra to characterize obtained polymers supported the formation of copolymer. Observed signals are characteristic anhydride carbonyl stretching peaks of MAN at $1849\text{--}1781\text{ cm}^{-1}$, characteristic amide carbonyl stretching peaks at 1674 cm^{-1} , CH deformation of CH_2 groups $1492, 1463$ ve 1418 cm^{-1} , C-H stretching of lactam group at 1376 cm^{-1} , amide III (CN stretching) band at 1287 cm^{-1} containing a band in the shape of a hunchback at 1267 cm^{-1} , cyclic C-O-C bands at $930\text{--}1092\text{ cm}^{-1}$, and bands of acyclic C-O-C stretching bands.

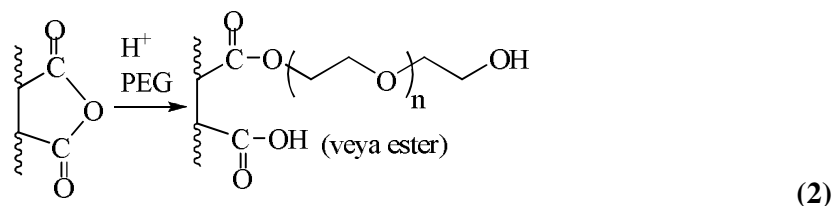
In the $^1\text{H-NMR}$ spectrum of the copolymer which is in DMSO-d_6 solvent, the multiple peaks in $2\text{--}2.3\text{ ppm}$ belong to vinylpyrrolidone and methylene on the main chain and/or central methylene group on the lactam ring. The broad peaks in $2.4\text{--}2.6\text{ ppm}$ belong to the methylene group next to the amid carbonyl and the methyne groups next to the methylene group from maleic anhydride's carbonyles. The peaks at $3.3\text{--}3.5\text{ ppm}$ comes from the methylene group next to the nitrogen at lactam ring. The other peaks between $3.6\text{--}3.7\text{ ppm}$ belong to other methyne group of maleic anhydride. The peaks of methyne group which is next to nitrogen atom on the main chain, shift to low field because of making H bond, and is shown in $4.6\text{--}4.7\text{ ppm}$ like multiple peaks.

For characterization the quantitative analysis of maleic anhydride has been done by potentiometric titration, copolymerization of maleic anhydride with vinylpyrrolidone

in ratio of 1:1 is carried out through the charge transfer complex and the structure of the polymer chain has been explained.

For binding acetylsalicylic acid (ASA) to the obtained polymer, polyethylene glycols (PEG), which have various molecular weight, have been used as a spacer group.

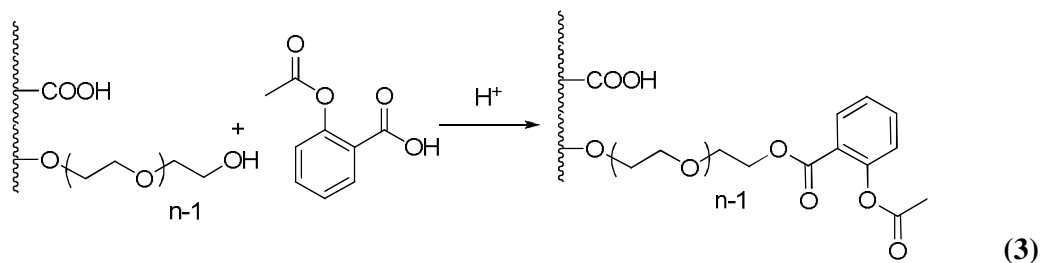
The PEGylation products, PEG modified poly(N-vinyl pyrrolidone-*co*-maleic acid), as we show like PP₄₀₀, PP₄₀₀₀, PP₆₀₀₀ have been obtained by the esterification of maleic anhydride groups in the copolymer structure and the –OH groups in the PEG structure (2).



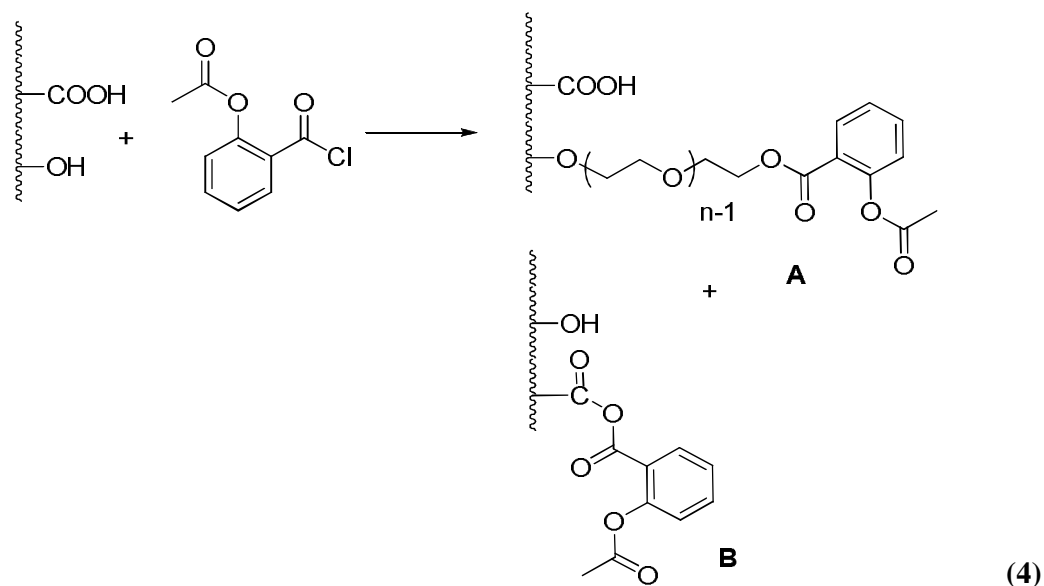
On IR spectrum of the PP₄₀₀, PP₄₀₀₀, PP₆₀₀₀ modified copolymers the anhydride peaks of 1849 and 1781 cm⁻¹ shift to acid carbonyl region of 1720, 1724 and 1722 cm⁻¹. Also in modified products' spectrum there are bending vibrations on 1169, 1166 and 1144 cm⁻¹ and stretching vibrations of esters on 1735, 1730 and 1736 cm⁻¹. The existence of these peaks shows that the modification has occurred. In the ¹H-NMR spectrum of the PEG modified copolymer which is in DMSO-*d*₆ solvent acidic proton of copolymer at 12.43 δ ppm and the proton at 4.19 δ ppm which is neighbor of ester carbonyl group C(=O)OCH₂ is also approved the modification of copolymer with PEG.

For modification of polymer with ASA, PEG modified copolymer has reacted with ASA or chlorinated ASA.

First of all at 75°C with the solvent of DMSO, the –OH group of PEG modified copolymer reacted to ASA with acidic catalyst such as HCl (3).



Another method to obtain ASA modified copolymer PEG modified copolymer has reacted with chlorinated ASA. Reaction is occurred at at 75°C with the solvent of DMSO piridin is used as basic catalyst or not (4).

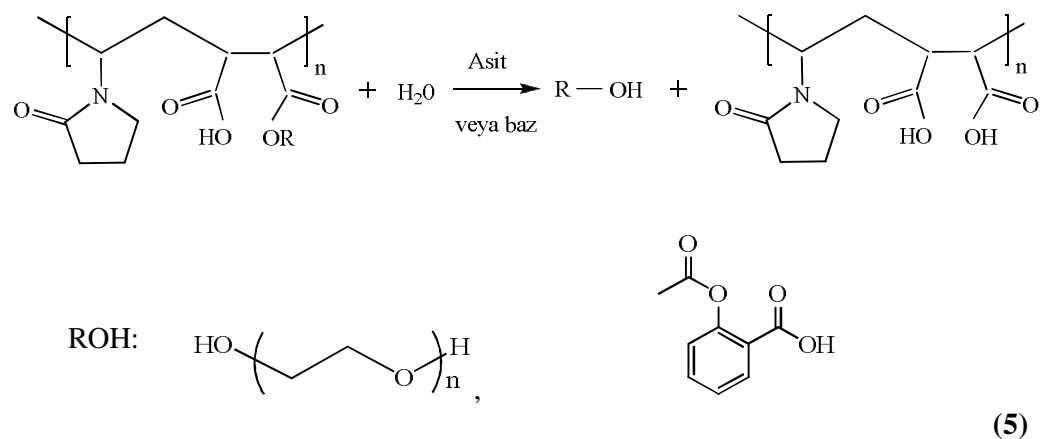


In the spectrum of ASA modified copolymer which is occurred between the reaction of PEG modified poly(N-vinyl pyrrolidone-co-maleic acid) and chlorinated ASA; presence of aromatic cycle bands at 3053 cm^{-1} , presence of ester band at 1738 cm^{-1} and the presence of acid stretching band at 1724 cm^{-1} and the formation of anhydride bands at $1846\text{--}1779\text{ cm}^{-1}$ is approved the formation of the B as a product. In the ^1H -NMR spectrum of in DMSO- d_6 solution, the new peak formation at $8.7\text{ }\delta\text{ ppm}$ and presence of OH group belong to maleic acid at $12\text{ }\delta\text{ ppm}$, all prove the formation of ASA modified copolymers (B product).

The best results were obtained with chlorinated ASA at the reaction time of 24 hours.

In the presence of acidic catalyst as HCl, ASA modified with PEG modified product very few.

Controlled release of acetylsalicylic acid reactions was carried out by hydrolysis of ester groups of acetylsalicylic acid modified poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-co-maleic acid) as in-vitro in several environments such as stomach, blood and intestines (5).



200 ppm solutions of free acetylsalicylic acid, ASA modified polymer, PEG modified polymer and polymer were prepared in pH 4, pH 7.4 and pH 9.0 buffers and their absorbances are measured with UV spectrophotometer, then the

concentration of solutions are calculated. The increasing half life of ASA is obtained in pH:4, pH:7.4 and pH:9 buffer, when ASA is modified copolymer (Figure 2).

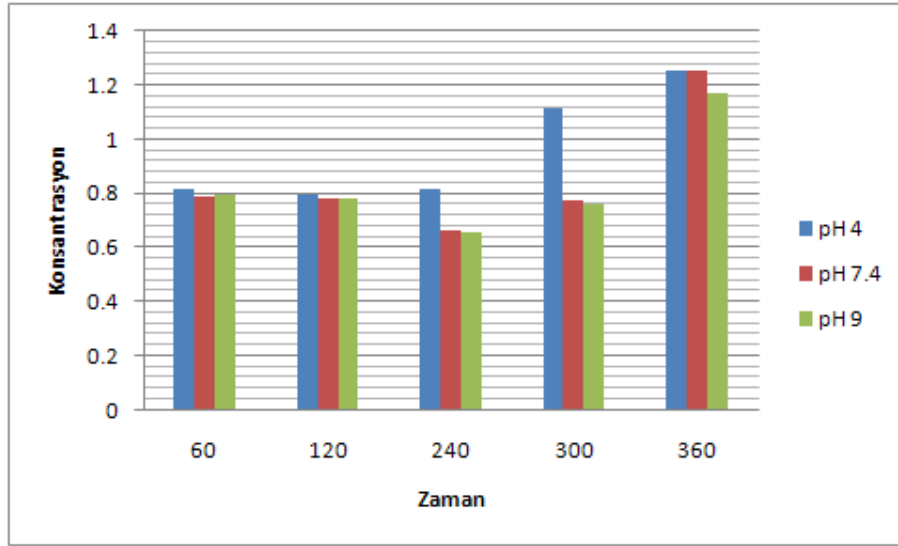


Figure 2: Controlled release of ASA modified copolymer

1. GİRİŞ

Uzun yıllar ilaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmek olmuştur. Ancak bu araştırmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi alternatif arayışlar başlatmıştır. Bu arayışlardaki amaç, hastanın tedavisi yanı sıra yaşam kalitesini arttırmaktır. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir ve beklentilere en iyi yanıt veren, kontrollü salım sistemleridir (Gürsoy A. Z., 2002). Bugün kontrollü salım sistemleri ilaç sanayi dışında tıp, kozmetik ve çevre gibi alanlarda kullanılmaktadır. 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.

Kontrollü salım sistemlerinin geleceği protein kimyasının ve hücre biyolojisinin prensiplerinin yeterli derecede aydınlatılması yanısıra değişik fonksiyonları olan polimerlerin geliştirilmesine de bağlıdır. Son yıllarda ilaç teknolojisindeki gelişmelerde, kontrollü salım sistemine, polimere ve terapötik protein veya peptide PEG zincirinin eklenmesi önem kazanmıştır ve bu konuda birçok araştırma yapılmaktadır.

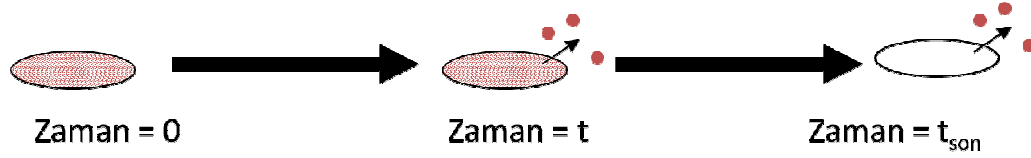
Bu çalışmanın amacı, genelde ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılmasının yanında, romatizmal hastalıklarda, kanın sulandırılmasında kullanılan ve uygun dozda alınmadığında vücutta allerjik reaksiyonların oluşmasına, kan pıhtılaşma zamanını yükselmesine ve kanamalara sebep olabilen üzerinde hala kontrollü salım çalışmaları yapılan halk dilinde aspirin olarak bilinen aktif maddesi asetil salisilik asit (ASA) olan bileşiğin, makromoleküler bir taşıyıcıda ve değişik pH değerlerinde kontrollü salımının incelenmesidir. Kontrollü salım sistemlerinde kullanılmak üzere, alternatif bir yapıya sahip olan ve sentezi yük transfer kompleksi üzerinden yürüyen, fizyolojik olarak vücut ile uyumlu olan, poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit), P(VP-ko-MAN), polimeri seçilmiştir. Polimerde bulunan anhidrit gruplarının

fonksiyonelliği, polimerin esterleşme ve amidasyon gibi reaksiyonlarla modifikasyonunu sağlayabilir. Asetil salisilik asit –COOH grubu içerir. Polimer zinciri üzerindeki anhidrit gruplarıyla esterleşme reaksiyonuna girebilmesi için polimer ile ilaç aktif maddesi arasına PEG gibi –OH grubu içeren bir aracı grup sayesinde asetil salisilik asit kopolimerin yapısına bağlanabilir. Hidroliz reaksiyonu ile de kopolimer üzerinden tekrar taşıyıcı madde salımı gerçekleştirilebilir.

2. TEORİK KISIM

2.1 Kontrollü Salım Sistemleri

Organizma için gerekli olan etkin maddenin salım hızını kontrol ederek hedef hücreye ulaştıran sistemlere '*kontrollü salım sistemleri*' adı verilir. Kontrollü salım kavramı 1938 yılına dayanmaktadır (Lipowski, 1938). Bir patent olan bu çalışmada, etkin madde salımını geciktirmek amacıyla kaplanmış pelletlerle ilgilidir. Bu konuda ilk ilaç salım preparatını, 1952 yılında SmithKline and French Laboratories firması tarafından "Spansule" adıyla, değişik seviyeli kaplanmış partiküllerin biraraya getirilerek nisbeten uzun bir süre yavaş salım yapan bir karışım geliştirmişlerdir. Ortak olarak bu sistemlerin amacı emilim süresinin uzaması ve etkin maddenin biyolojik etkisi de daha uzamış olur. Emilimin ve kana madde geçişinin uzamasının, gerçekten yararlı olup olmadığı günümüzde hala tam olarak belli değildir. Emilim sonucunda kana geçen etkin maddenin daha sonra şekil 2.1 deki gibi kandan uzaklaşır.

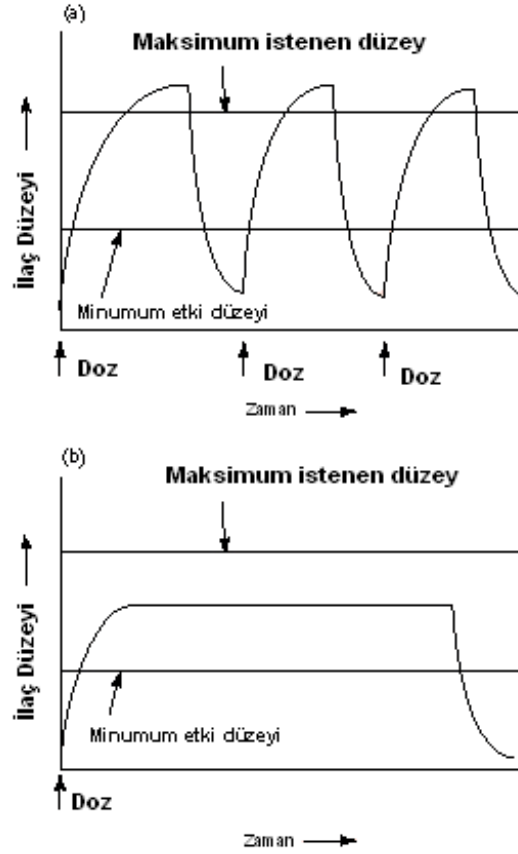


Şekil 2.1 : İlacın zamana karşı kontrollü salımı

2.1.1 Kontrollü ilaç salımı

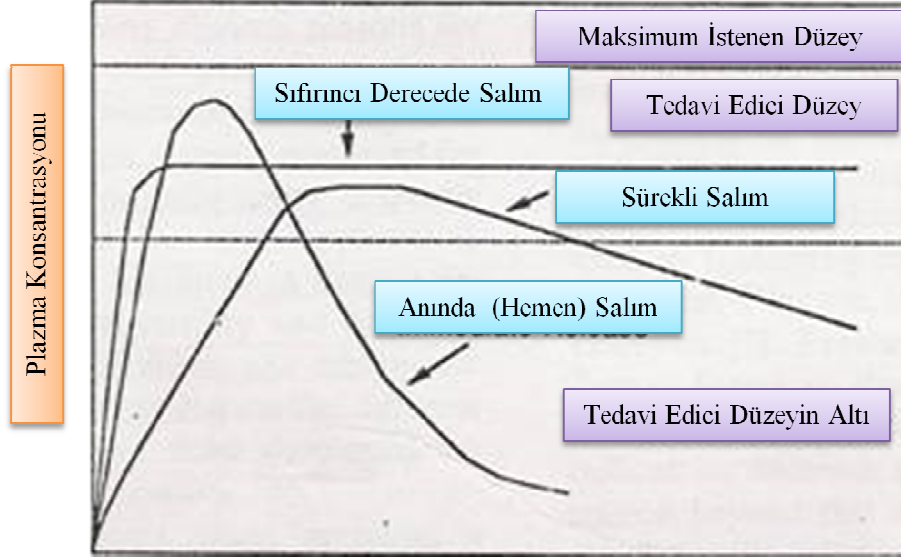
İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet/kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklindedir. Bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarla ilaç alımını gerektirirler. Kandaki ilaç düzeyinin zamanla değişimini gösteren Şekil 2.2 incelendiğinde klasik ve kontrollü salımı ile ilaç alımını takiben başlangıçta kandaki ilaç derişiminin bir süre arttığı daha sonra çok kısa bir süre sabit kalarak hızla azaldığı görülmektedir (Brannon-Peppas, 1997). Derişimin düşme süresi ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi yöntemlerle sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. İlacın kan plazmasındaki derişimi etkin

düzeğin altına düşebilir ya da toksik bölgeye çıkabilir. Etkin düzeyinin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler boşa harcanmış ilaç miktarını ifade eder ve hastada istenmeyen yan etkilere neden olur.



Şekil 2.2 : İlaçlarda, a)klasik ve b)kontrollü ilaç salım kan konsantrasyonu grafiği

Başarılı bir kontrollü salım preparatı hazırlamak için, kan düzeyi değişmez yapılmalı veya hiç olmazsa terapötik pencere içinde dalgalanacak şekilde tutulmalıdır. Etkin maddeleri tedavi amacıyla vücuda verirken, değişmeyen bir kan seviyesi oluşturmak isteniyorsa, belirli hızlarda ve sıfırıncı derecede kinetikle (Şekil 2.3) verilmelidir. Hızlı emilen bir etkin madde dozaj şeklinden değişmez ve de değeri kendine özgü bir hızla salınmalıdır. Hazırlanmış olan bir dozaj şeklinde salım sıfır derecesinden değil de, pratikte pek rastlanmasa da birinci dereceden gerçekleşebilir. Bu durumda kan düzeyi sabit kalmaz birinci dereceden kinetikle ilacın kandaki seviyesi azalmaktadır.



Şekil 2.3 : İlaç salım sistemleri

Kontrollü salım sistemleri bugün birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak bu sistemlerin 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 gibi yararlarının yanı sıra bazı sakıncaları da vardır. Kontrollü salım sistemlerinden bir çoğunun yapı taşı polimerlerdir ve ilaç salım hız ve süreleri polimerlerle ayarlanır. Kullanılış yoluna, amacına ve ilacın özelliklerine göre bir veya birkaç polimer kullanarak sistem hazırlanır. Bazen polimerlerin sorun çıkarma ihtimali vardır. İmalat sırasında veya sonra oluşmuş çatlaklar dolayısıyla sistemin güvenilirliği de garanti edilemez. Bu çatlaklar sistem vücuda verildikten sonra istenilen anda salımın durdurulamamasına neden olurlar. Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi de yoktur. Yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar için uygun bir dozlama şekli değildir. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçların da zaten kontrollü salım şeklini hazırlamaya gerek yoktur. Yarılanma ömrü 4 saat civarında olan ilaçlar en uygun olanlarıdır.

2.1.2 İlaçların polimer/lipid sistemlerinden salım mekanizmaları

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. Bu amaçtan yola çıkarak kontrollü salım sistemleri geliştirilmiştir. Bütün ilaç taşıyıcı sistemleri geliştirilirken iki temel amaç söz konusudur. Etkin maddeyi istenen organ ve dokuya istenen hızda taşımak. Etkin maddeyi istenen doku veya organa taşıyan sistemlere, *hedeflenmiş ilaç taşıyıcı sistemleri* etkin maddenin salım hızını kontrol eden sistemlere ise *kontrollü salım sağlayan dozaj şekilleri* veya *ilaç taşıyıcı sistemler* denir (Lazarus v.d, 1961; Robinson v.d, 1986; Longer v.d, 1990; Fix, 1996; Ainaoui v.d, 1998).

Ticari olarak piyasada bulunan veya geliştirilmekte olan kontrollü salım sağlayan dozaj şekilleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

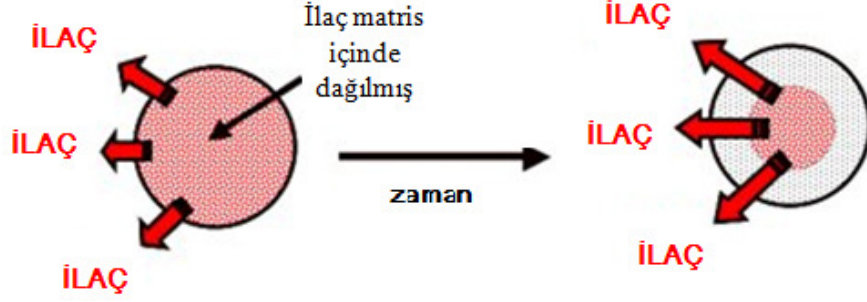
- Salım hızı önceden programlanan ilaç taşıyıcı sistemler
- Aktivasyon sonucu kontrollü salım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemler
- Kendi kendini kontrol eden ilaç taşıyıcı sistemler
- Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler

2.1.2.1 Salım hızı önceden programlanan ilaç taşıyıcı sistemler

Etkin maddenin spesifik hız profili önceden programlanmıştır. Genelde bu salım hız profilinin önceden programlanmasında söz konusu olan, etkin madde moleküllerinin bir membran veya matriksten Fick Yasasına göre difüzyonudur (Langer, 1993). Diğer bir mekanizma ise, çözünmeyle salım hızının önceden programlanmasıdır (Gürsoy, 2002).

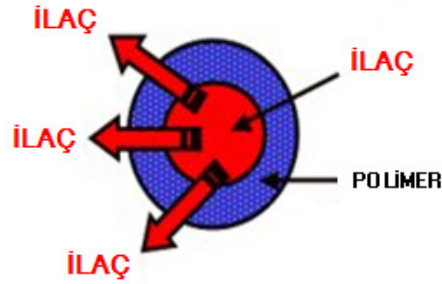
Difüzyon kontrollü sistemlerde etkin maddenin salım hızı, etkin maddenin suda çözünmeyen bir polimerden difüzyonuyla kontrol edilir. Temel olarak çözelti içerisindeki moleküllerin çok yoğun ortamdan az yoğun ortama geçmesini amaçlayan iki temel sistemden oluşmaktadır. Bu sistemlerde ilaç ya gözeneklerden ya da polimer zincirleri arasından geçerek salım yapar aynı zamanda salım miktarını kontrol eder.

Monolitik difüzyon kontrollü sistemlerde, ilaç polimer içerisinde düzgün bir şekilde dağılmış halde bulunur ve Şekil 2.4'deki gibi salım difüzyonla gerçekleşmektedir. Salım hızı zamana ve uzaklığa göre azalır (Brannon-Peppas, 1997).



Şekil 2.4 : Polimerik zardan monolitik difüzyon kontrollü ilaç salımı

Zar kontrollü (rezervuar) olarak adlandırılan ilaç salım sistemleri ise Şekil 2.5’de görüldüğü gibi ilaç ince polimerik zar (membran) ile çevrelenmiş bir çekirdek görünümündedir ve salım kontrollü olarak difüzyonla gerçekleşir (Dash A. K. ve Cudworth II G. C., 1998).



Şekil 2.5 : Polimer kaplı çekirdeğin kontrollü ilaç salımı (Rezervuar sistemler)

Çözünme kontrollü sistemlerde yavaş çözünme hızına sahip etkin maddeler, kendiliğinden kontrollü/sürekli salım sistemleri gibi davranırlar. Prensip olarak suda yüksek oranda çözünen maddelerin, çözünme hızını azaltarak kontrollü/sürekli salım sistemlerinin hazırlanması olası değildir. Bu durumda etkin maddenin suda daha az çözünen bir tuzu kullanılabilir veya etkin madde suda daha az çözünen bir maddeyle kaplanabilir. Son bir olasılık da etkin maddeyi, suda az çözünen tablet ilaç katkı maddesi kullanarak tabletini basmaktır. Rezervuar sistemler bu tip olasılıklar için örnektir ve vücut içerisine yerleştirilerek kullanılmalarının yanı sıra deri üzerine yapıştırılarak da kullanılmaktadır. Deri üzerine yapıştırılarak kullanım, “transdermal (deri geçişli) sistem” olarak adlandırılır ve bu tür cihazlarda, ilaç deri boyunca salınarak dolaşım sistemine karışır (Brannon-Peppas L., 1997).

Bu sistemlerin çok sayıda ticari ürünü mevcuttur (Simoa v.d, 2003). 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.

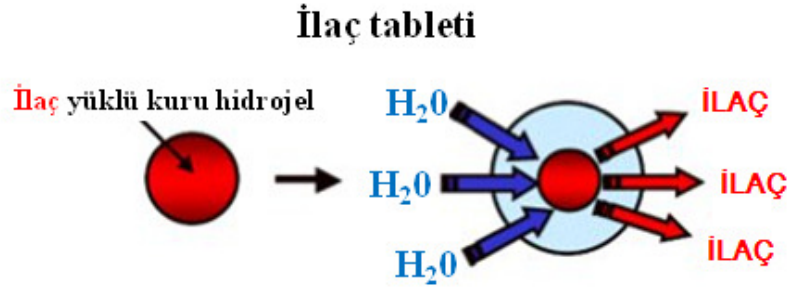
2.1.2.2 Aktivasyon sonucu kontrollü salım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemler

Bu grupta bulunan ilaç taşıyıcı sistemlerden etkin madde salımı; fiziksel, kimyasal, biyokimyasal işlemlerle veya ilaç taşıyıcı sisteme dışarıdan enerji verilerek gerçekleştirilen aktivasyonla sağlanır. Salım hızı, uygulanan işlemin veya verilen enerjinin ayarlanmasıyla kontrol edilir. Bu sistemler üç grupta toplanır.

- Fiziksel aktivasyonla salım hızı kontrol edilen kontrollü sistemleri; buradaki dozaj şekilleri ozmotik basınç, hidrodinamik basınç, buhar basıncı, mekanik, manyetik, iyontoforez veya hidrasyonla aktivasyonu sağlayan sistemlerdir.
- Kimyasal aktivasyonla salım hızı kontrol edilen sistemler arasında ise pH ile aktive edilen, iyonizasyonla aktive edilen sistemler vardır.
- Biyokimyasal aktivasyonla salım hızı kontrol edilen sistemler arasında ise, enzimle veya biyokimyasal yöntemle aktive olan sistemler yer almaktadır.

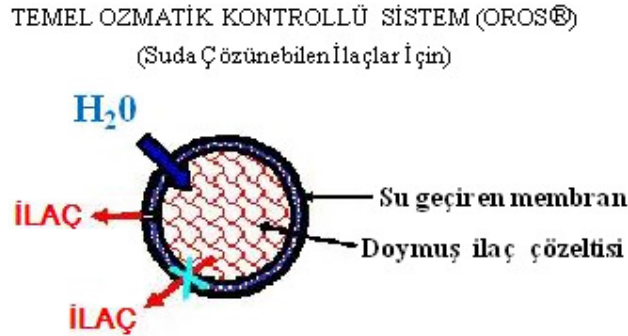
Çözücünün harekete geçirdiği sistemler, şişme kontrollü sistemler (hidrasyonla aktive edilen sistemler) ve ozmotik kontrollü sistemler olmak üzere iki kısımda incelenir (Heller J. v.d., 2004; Verma RK. v.d., 2002) . Bu sistemler fiziksel aktivasyonla salım hızı kontrol edilen sistemlerdir. Şişme kontrollü 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 (Şekil 2.6); 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 (Gupta P. v.d, 2002).



Şekil 2.6 : Şişme kontrollü sistemde kontrollü ilaç salımı

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. Şu ana kadar piyasaya sürülmüş iki tip ozmotik cihaz mevcuttur. Bunlardan ilki Oros® olarak adlandırılan cihazdır (Şekil 2.7). Ağızdan kullanımlar için düşünülmüştür. Cihaz, ilacı bir tablet içerisine



Şekil 2.7 : Temel ozmotik kontrollü sistem

sıkıştırıp, yarıgeçirgen bir zarla kaplayarak ve lazerle bir çıkış deliği açarak hazırlanmıştır (Simoa C. v.d., 2003). 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.

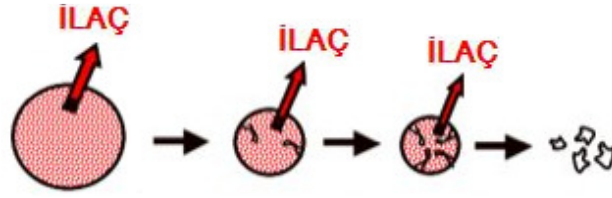
Kimyasal aktivasyonla salım hızı kontrol edilen sistemler, deri altına yerleştirilerek ya da damar içine enjeksiyonla vücudun hedeflenen belirli bir bölgesinde kullanılır. İlaç polimer zincirine kovalent yolla bağlanmıştır. İlaç salımı kovalent bağların kimyasal ya da enzimatik yolla kopması sonucu gerçekleşir (Yamamoto v.d, 2004; Veltz v.d, 2002).

İlaçların suda çözünebilen kimyasallar olarak bağlanması, ilaçlara dokuya hedeflenme ve bağışıklık eksikliğinin azaltılması gibi yeni özellikler sağlar. Örneğin adenoazin deaminaz (ADA) ve asparajinaz gibi yüksek molekül ağırlıklı proteinler polietilen glikole (PEG) bağlanarak (Şekil 2.8) hem biyolojik yarı ömürleri azaltılmış, hem de bağışıklık eksiklikleri azaltılmıştır. Polimerik ilaç konjugantlarının herhangi bir hastalıklı dokuya hedeflendiği uygulamalarda; ilaçlar, böbrek tarafından parçalanıp yok edilebilen, suda çözünebilir, biyoyumlu polimerlere kimyasal olarak bağlanır ve hedefe ulaşıldığında zincir kopar (Jiang v.d, 2001). İlaçların belirli dokulara aktif olarak hedeflenmesi polimerik ilaç konjugantının, dokudaki yüzey almaçları tarafından tanınacak bir molekülle birleştirilmesiyle sağlanır.



Şekil 2.8 : Suda çözünebilen polimer

Biyokimyasal aktivasyonla salım hızı kontrol edilen sistemler, vücut içerisinde bozunarak 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. Şekil 2.9 incelendiğinde bu tür sistemlerin polimer bozuldukça salımın gerçekleştiği ya da salımın bittikten sonra polimer bozunarak vücuttan uzaklaştığı görülmektedir. Biyobozunur sistemlerin en önemli avantajı, uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahalenin gerekli olmayışıdır.



Şekil 2.9 : Biyobozunur sistemle kontrollü ilaç salımı

Zhao ve arkadaşları bu amaçla mikroenkapsülasyon yöntemiyle biyoyıkılır olan kontrollü salım sistemi geliştirmişlerdir (Zhao v.d, 2008).

2.1.2.3 Kendi kendini kontrol eden ilaç taşıyıcı sistemler

Kendi kendine ayarlanabilen sistemler ise '*substrat-duyarlı*' ya da '*çevre-duyarlı*' olarak tasarlanabilir. 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 salan, vücuda yerleştirilebilen bir sistemdir.

2.1.2.4 Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler

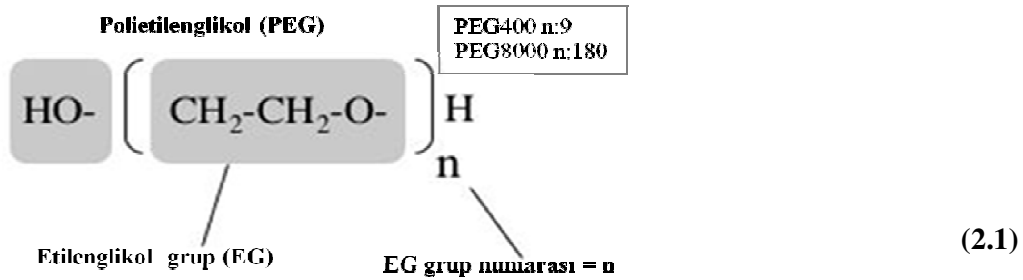
Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerinde hedeflenmenin amacı, konvansiyonel tedavide gözlenen olumsuzlukları elimine etmek ya da en aza indirmek, hücresel düzeylere taşınmayı artırmak, ilaçların dolaşımında ya da diğer biyolojik sıvılardaki konsantrasyonunu ve salım kinetiklerini optimize etmek, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirmek, düşük ya da yüksek dozlarda etkin ve güvenli tedavi sağlamak, ilaçların stabilitesini arttırmak ve vücudun diğer bölgelerinde herhangi bir istenmeyen etkileşmeye neden olmadan hedef bölgede istenilen düzeyde farmakolojik yanıt elde etmektir (Gürsoy, 2002).

İlaçların hedeflendirilmesinde iki temel yaklaşım vardır. Bunlardan birincisi, ana birleşimin hedef bölgeye taşınmasını, hedefte ya da taşınma sırasında istenen bölgede aktif şekle dönüşmesini sağlayan kimyasal modifikasyondur. İkinci yaklaşım ise, mikropartiküler sistemler ile ilacın formülasyonunun sistemik diğer yollar uygulanarak etki bölgesine gönderilmesidir.

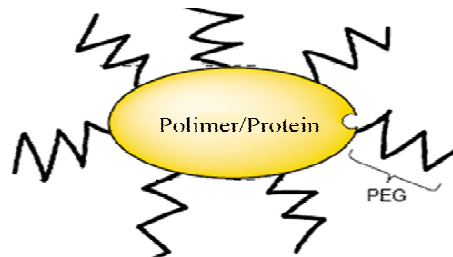
Kimyasal modifikasyon sonucunda elde edilen konjugant moleküler yapısı, uygulama yoluna bağlı olarak hedefte veya absorpsiyonunun sağladığı bölgede kimyasal/enzimatik degradasyonla taşıyıcı kısımdan ayrılması ve ilaç aktif şekline

dönüşmesidir. Bu yaklaşım ön ilaç (prodrug) tasarımı olarak bilinmekte ve ilacın yapısını kimyasal olarak değiştirmede kullanılan molekül, ilacın taşınmasını ve/veya spesifik olarak tanınmasını sağlayan kısmı oluşturarak, ilacın fizikokimyasal, biyofiziksel ve farmakokinetik özelliklerini değiştirmektedir. Taşıyıcı olarak endojen yapıda, biyolojik olarak uyumlu ve parçalanabilir birleşiklerin kullanılması, ilacın organizmada bulunan doğal biyokimyasal/metabolik yolları izlemesine neden olmaktadır. Bu amaçla endojen yapıdaki lipidler (yağ asitleri, monogliseritler,...), karbonhidratlar, polimerler, biyopolimerler taşıyıcı olarak seçilmekte ve elde edilen yapılar, ilaçların biyotransinir türevleri veya biyokonjugantları olarak bilinmektedir (Eldem, 1990).

Kimyasal modifikasyonda bir başka yaklaşım ise ilacın kendisinin veya hedeflendirmeyi sağlayan ligant ile taşıyıcı olarak seçilen polimere kovalent bağlarla bağlanması ve elde edilen polimer-ilacın konjugant ile kontrollü ve/veya hedeflendirilmiş sistemlerin oluşturulmasıdır. Bu amaçla sentetik, toksik etkisi az, çeşitli molekül ağırlıklarına sahip, biyobozunur bir polimer olan polietilenglikol (PEG) sıklıkla kullanılmaktadır (2.1).



PEG ile protein, peptid veya peptid yapısında olmayan moleküllerle modifikasyona PEGilasyon (PEGylation) (Şekil 2.10) denilmekte (Francesco v.d, 2005) ve PEG ilaçlara veya lipidlere kovalent bağlandığında elde edilen konjugant misellar yapı oluşturabilmektedir.



Şekil 2.10 : PEGilasyon

PEGilasyon ile ilacın immünojenik özellikleri azaltmakta, dolaşımda kalış süresi artmakta, dağılım hacmini küçülterek, ilacın yarı ömrünü uzatmaktadır (Pepinsky v.d, 2001).

Gemcitabine tümöre karşı geliştirilen etkili bir kimyasal tedavi (kemoterapi) ilacıdır. Tümör dokularına karşı düşük seçiciliğe sahip ve dolaşımda kalış süresi (yarı ömrü) kısadır. Bu limitlerin üstüne çıkmak için PEG-gemcitabine biyokonjugantı farklı molekül ağırlıklarındaki PEG ile kimyasal modifikasyonu sentezlemiştir (Pasut v.d, 2008).

2.1.3 Kontrollü salım sistemlerinin veriliş yolları

İlacın veriliş yolu terapötik sonucu doğrudan etkiler (Benet, 1978). Kontrollü salım sistemleri için en fazla kullanılan ilaç veriliş yolları oral ve parentral yollar olup, son zamanlarda transdermal yol da her geçen gün de önem kazanmaktadır.

Oral yolla salım (ağız yolu ile ilaç alımı), küçük moleküllerin ilaç salımı için en sık kullanılan yöntemdir ve en fazla kullanılan ilaç veriliş yolu olmasına rağmen; ilaçların absorpsiyon mekanizmaları tam olarak bilinmediğinden ve bunun gibi nedenlerle oral yolla ilaç kullanımını sınırlanmaktadır (Gürsoy, 2002).

Mide pH'ında çözünmeyen ancak ince bağırsağın daha yüksek pH'ında çözünen emülsiyonlar, süspansiyonlar ya da kaplamalar gibi ilaç katkı kompleksleri geliştirilmiş bulunmaktadır. Ancak, protein ve peptit ilaçlar gibi büyük molekülü yapıların ağız yolu ile salımı henüz çözülmemiş bir problemidir. Bu tür ilaçlar genelde enjeksiyon şeklinde kullanılırlar. En önemli sorun, proteinlerin midedeki gastrik enzimler ve ince bağırsaktaki pankreatik enzimler tarafından sindirilmesidir. Uygun çözüm ise, ilaçların mide ve ince bağırsaktaki sindirimini engelleyecek ve sindirim enzimlerinin çok az olduğu kalın bağırsakta salımı sağlayacak taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesidir. Bu tür taşıyıcı sistemlerin yalnızca pH-duyarlı hidrojellerden hazırlanması yeterli değildir; çünkü ince ve kalın bağırsağın pH'ları yaklaşık aynı (ince bağırsak pH=4,8-8,2, kalın bağırsak pH=7-8). Önerilen yöntem, yalnızca kalın bağırsakta mevcut mikrobiyal enzimler yardımıyla parçalanarak ilacı salacak polimerik taşıyıcıların hazırlanmasıdır. Başta dekstran olmak üzere çeşitli doğal polimerler ve bazı sentetik polimerlerle hazırlanan bu tür sistemlerin kullanılabilirliği halen araştırılmaktadır. Ayrıca etkin ilaç salımı için ilacı mide-

bağırsak sisteminde kalış süresini uzatmak üzere bağırsak mukozasına yapışmasını sağlayacak “yapıştırıcı polimerlerin” kullanıldığı sistemler de geliştirilmiştir.

Parenteral yolla ilaç intravenöz (i.v.) ve intramüsküler (i.m.) olmak üzere iki yolla verilir. İntramüsküler yol, oral yoldan sonra en fazla kullanılan yoldur. Biyoparçalanabilir sistem veya implantları hazırlarken en önemli faktör, kullanılan polimerin biyogeçimli olmasıdır. İntravenöz yolun üstünlüğü ise ilaçlar doğrudan kan dolaşımına verildiği için biyolojik cevabın çok kısa zamanda başlamasıdır. Özellikle kanser tedavisinde salımın uzatılması veya salım yerinin kontrol altında tutulması büyük önem taşır. Alyuvarlara ilaç yüklenmesi geleceği olan bir yöntem olarak düşünülmektedir. Çünkü alyuvarlar biyogeçimli bir sistem olmanın yanı sıra, biyolojik yarı ömrü de 30 gün olup, süre açısından oldukça uygundur. Fakat alyuvarlara ilaç yükleme kapasitesi düşük olup, diğer yandan yükleme sırasında alyuvar zarar görebilir.

Transdermal yolla salımda, ilaç vücuda deri yoluyla girer. Deri çoğu ilaçlar için geçirgen değildir (Karahasanoğlu, 2002). Ancak küçük lipofilik (yağimsı) ilaçlar düşük hızlarda deriden geçebilirler. Transdermal uygulama, özellikle ağız yoluyla alındığında karaciğer tarafında yok edilen ilaçların salımına olanak sağlar. Sigara bağımlılığının tedavisinde kullanılan nikotin salan transdermal sistemlerin 12 haftalık kullanım süresi sonunda kişilerin sigarayı bırakmasında etkili olduğu görülmüştür. Transdermal ilaç taşıma sistemleri, tedavi etkisinin fazla oluşu, güvenlik ve hastaların uyumu açısından diğer sistemlere göre avantajlıdır. Bu yüzden kontrollü ilaç salım sistemleri ile ilgili piyasaya sürülen ilaçların çoğu transdermal ilaç taşıma sistemleridir.

Yukarıda belirtilen ilaç salım yollarından başka kullanılan salım türleri de vardır. Akciğere salımda, astım gibi solunumla ilgili hastalıkların tedavisinde akciğere yerel salım gerçekleştirilmektedir. Günümüzde kullanılan akciğer salım sistemlerinin çoğu ilacı sıvı formda salar ve çevresel açıdan tehlikeli kloroflorokarbon (CFC) taşıyıcılarla birlikte kullanılır. Ayrıca tekrarlanabilir şekilde ve etkili salım sağlayamazlar. Bundan başka, gebelikten korunma için vajinal yolla ilaç salan sistemler geliştirilmiştir. Genelde bu sistemler 6 ay kullanılır ve bir haftalık dönemlerle çıkartılır. Son yıllarda vajinaya dolaysız olarak antikor salan polimerik salım cihazları tasarlanmıştır ve bu cihazlar hamileliğin yanı sıra cinsel yolla iletilen hastalıklara karşıda koruma sağlamış bulunmaktadır.

2.2 Kontrollü Salım Sistemlerinde İlaçlar

Kontrollü salım sistemleri günümüzde birçok hastalığın tedavisinde başarı ile uygulanmaktadır. Ancak her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi yoktur (Çizelge 2.1).

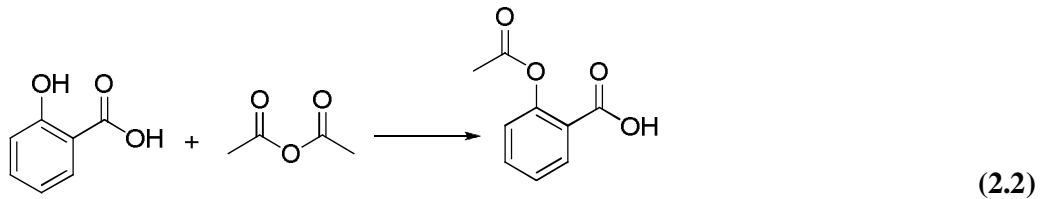
Çizelge 2.1 : Kontrollü Salım Sistemlerinde İlaçlar

Preparat	Etken Madde	Üretici	Kontrollü Salım Şekli
Measurin tablet	Asetilsalisilik asit	Winthrop	Membrandan difüzyonla
Procan SR tablet	Prokainamid HCl	Parke-Davis	Matriksten difüzyonla
Dexedrine	Dekstroamfetamine sülfat		Mikrokapsüle edilmiş çözünmeyle
Qinidex	Kinidin sülfat		Matriksten çözünmeyle

Kontrollü salım sistemleri kullanılarak çeşitli ilaçların salımı incelenmektedir. PLGA polimeriyle yapılan bir çalışmada Haloperidol, Thiothixene, HCTZ, Corticosterone, Ibuprofen ve Aspirin'in kontrollü salım sistemiyle salımı incelenmiştir (Siegel v.d., 2006). Ajun W. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Aspirin'nin çitosan nanopartikülleriyle kontrollü salımı incelenmiş ve salım süresini 24 saatten fazla bulmuşlardır (Ajun W. v.d, 2009). Çalışmada asetil salisilik asit'in kontrollü salımını inceleyeceğimden bu etken madde hakkında bilgi verilmektedir.

2.2.1 Asetil salisilik asit

Aspirin, diğer adıyla asetil salisilik asit (ASA), asetik asit'in salisilik esteridir ve klinik kullanıma ilk kez 1899 yılında girmiştir. Aspirin, kimyager Felix Hoffmann'ın 1897'de saf ASA sentezlemesi sonucu elde edilmiştir (2.2).



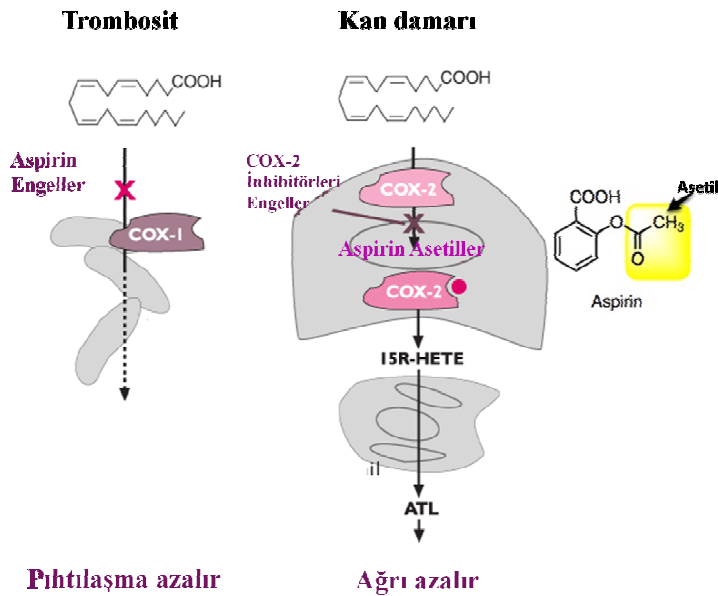
ASA'nın hammadde sorunu yoktur. Hemen hemen dünyanın her ülkesinde yetişen söğüt ağacından elde edilir. Söğüt ağacı kabuğundan sağlanan suyun içerisinde bulunan ve ağrıyı hafifleten madde bugün bildiğimiz tanımıyla asetil salisilik asittir.

Maddenin adı ile kökeni arasında bir bağ vardır. Salix kelimesi Latince söğüt anlamına gelir.

Asetil salisilik asitin molekül ağırlığı 180.2 olup çok hafif kokulu, beyaz kristalize bir toz halinde bulunur. İngiliz Farmakopesi (BP)'ne göre suda az, alkolde serbestçe çözünürken; kloroform ve eterde çözünür.

Aspirin analjezik, antienflamatuar, antipiretik ve antitrombotik etki gösterir. Vücuda girdiğinde kendisi de aktif olan salisilata hidroliz olur. Antienflamatuar ve analjezik etkileri bakımından genelde Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar (NSAID)'ın çoğuna eşdeğerdir. 1980'lerde trombosit agregasyonunu inhibe etme yeteneğinin belirlenmesinden antitrombotik ilaç olarak önemi artmıştır. Kısa bir süre önce uzun yıllar düzenli olarak kullanılmasının kolorektal kanser gelişme riskini düşürebileceği gösterilmiştir (Ahmed F. E., 2004).

Aspirin klasik olarak analjezik, antienflamatuar, antitrombosit ve antipiretik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Aspirin biyokimyasal olarak proteinleri asetilleme özelliğine sahiptir. Bu özelliği aslında arşidonik asit metabolizmasını ne şekilde engellediğini açıklamaktadır.



Şekil 2.11 : Aspirinin etki mekanizması

Farmakoloji ile ilgili bilgi kaynaklarının çoğunda aspirinin araşidonik asidin üzerine etki eden iki ana enzimden biri olan siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz olarak

inhibe ettiği ve bu yolla prostaglandin sentezini engellediği bilinmektedir. Bunlardan biri siklooksijenaz-1 (COX-1) ve diğeri siklooksijenaz-2 (COX-2)dir. COX-1 ve COX-2'nin fonksiyonları birbirinden farklıdır. COX-1 daha çok hormonal regölasyon, hemostazis ve trombozis ile ilişkili iken, COX-2 daha çok enflamatuvar cevaplarla ilişkilidir. Aspirin her iki izozimde bulunan serin amino asidini asetiller (şekil 2.11). Asetillenmiş COX-1 artık prostaglandin üretemez. Buna karşın asetillenmiş COX-2 araşidonik asit üretimini sürdürür ve ağrı kesici etki gösterir (Fiorucci v.d, 2003).

2.3 Kontrollü Salım Sistemlerinde Polimer

Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerlerin kullanılan polimerlerin seğıiminde, kullanılış yolu, etkin maddenin cinsi, dozu ve salım süresi dikkate alınır. Öncelikle kullanılış yolu değerlendirilir çünkü etkin maddeler değerliş yollarla vücuda verilirler. Örneğin protein ve peptid yapılar oral yoldan verilemezler. Proteinik yapılarının oral yoldan verilebilmesi için yeni polimer geliştirilmiştir.

Polimere genel olarak bakıldığında, polimerler makromoleküller adı verilen ve pek çok alt birimin yapı içinde tekrarlamnasıyla meydana gelen moleküllerdir. Polimer sentezinde kullanılan bu küçük moleküllu alt birimlere monomer adı verilir. Bir bileşiğin monomer olabilmesi için iki veya daha fazla işlevsel grup içermesi gerekir. Bazı çift bağlı bileşikler, hidroksil amin, karboksilik asit gibi iki fonksiyonlu grup içeren maddeler ve tetrahidrofuran, pirol, karbazol gibi heteroatomlu bileşikler monomer olarak kullanılabilirler. Monomerlerin kovalent bağlarla oluşturduğu yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerin sentezi işlemeine de polimerleşme adı verilir.

Kontrollü salım sistemlerinde polimerler genel olarak biyoparçalanabilen ve biyoparçalanamayan polimerler olmak üzere iki grupta sınıflandırılır.

2.3.1 Biyoparçalananan Polimerler

Biyoparçalananan polimerler suda çözünmeyebilirler fakat biyolojik sıvılarla temas edince kimyasal ve fiziksel değerişime uğrarlar. Biyolojik parçalanmada özellikle yığın parçalanmada iki aşama vardır. Birinci aşama, moleküler bağların rasgele kopmasıdır ve bunun sonucunda değerlişen molekül ağırlığı, polimerin mekanik özelliklerinde ve morfolojisinde değerişimlere neden olur ama ağırlık kaybı olmaz (Brannon-Peppas, 1997). İkinci aşama, zincir kopması yanısıra ölçülebilir ağırlık kaybıdır. Bu aşamada

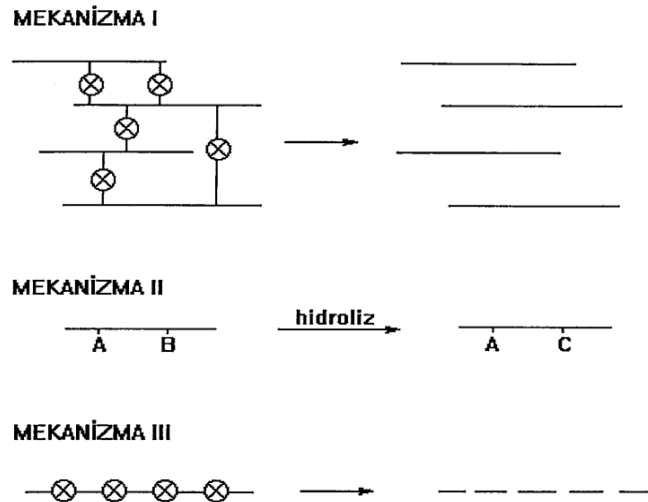
polimerin molekül ağırlığı iyice azalır ve yapıdan koparak çözünen en küçük birim oligomer oluşur. Bu oligomerler en yakın dokuya difüze olacaklarından biyolojik olarak uyumlu olmaları istenir (Gürsoy, 2002). Vücutta parçalanabilen polimerlere ait örnekler Çizelge 2.2 de verilmiştir.

Çizelge 2.2 : Vücutta parçalanabilen polimerlere

Biyoparçalan Polimerler	
Poli(laktik asit)	Poli(glikolik asit)
Poli(aminoasitler)	Poli(kaprolakton)
Poli(alkil 2-siyanoakrilat)	Polianhidrit
Poli(ortoester)	

Polimerin parçalanma ürünü vücuttan atılmalı veya absorbe olmalıdır. Oral alınan formülasyonlarda eliminasyon doğal yol izler, oysa parentral veya diğer yollarla kullanılan formülasyonlarda polimerin tamamen parçalandığından emin olmak için analizler yapılması gerekir (Brannon-Peppas v.d, 2000)

Parçalanabilen bağlar başlıca üç grupta toplanabilirler ve bu gruplandırma parçalanabilen bağın bulunduğu yere göre yapılır. Parçalanmış bağ, polimer ana zincirinde, çapraz bağlarda, yan zincirlerde olabilir (Şekil 2.12) (Mathiowitz v.d, 1999). Polimerin parçalanması, hidrolitik, enzimatik mekanizmalarla veya her ikisiyle olur. Polimerlerin parçalanmasında hangi mekanizmanın daha fazla olduğu birçok faktöre bağlıdır, özellikle parçalanma ortamı önemlidir. Ayrıca parçalanma bu mekanizmalardan biriyle başlayıp diğerine dönüşebilir.



Şekil 2.12 : Polimer parçalanma mekanizmaları

Bu parçalanma sonucu oluşan ürünler vücut tarafından tekrar absorbe edilir veya normal biyolojik yoldan elimine edilir. Hidrolizle parçalanan polimerler; poli(laktik asit), poli(glikolik asit), poli(kaprolakton), polianhidritler, poli(orto ester) ve poli(alkil-siyanoakrilat)dır. Enzimatik olarak parçalanabilenler, birçok poli(amino asitler) örneğin, poli(L-lisin), poli(L-arjinin), poli(L-aspartik asit) ve poli(N-(2-hidroksietil)-L-glutamin)dir (Brannon-Peppas, 1995).

Poli(laktik asit) (PLA) ve Poli(glikolik asit) (PGA): Poliester grubunun en önemli örnekleri PLA ve PGA ve bunların kopolimeridir. PGA yaklaşık 20 yıldır absorbe olabilen cerrahi iplik olarak kullanılmaktadır. PLA, PGA ve kopolimerleri kontrollü salım sistemlerinde yaygın olarak kullanılırlar (Tang Yu v.d, 2008).

Poli(-ε-kaprolakton) (PCL): PCL ilaç taşıyıcı polimer olarak ilk in vivo incelenen polimerlerden biridir. PCL biyolojik olarak geçimli ve yavaş parçalanan kısmen kristal yapılı, yüksek molekül ağırlıklı ve oldukça hidrofobik bir polimerdir. Bozulması sırasında polimerin molekül ağırlığı azalır ancak kristallliği artar. PCL'nin diğer laktonlarla, örneğin DL-laktat ile kopolimerleri, ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadır.

Poli(ortoester) (POE): POE'ler biyolojik olarak aşınabilen hidrofob polimerlerdir ve belli şartlarda yüzeyden heterojen aşınmaya uğrarlar. POE, ana zincirinde pH ya hassas bağlar olduğu için alkali ortamda dayanıklı fakat asit ortamda hidrolize uğrar. Polimere asit veya bazik yardımcıları ilave ederek aşınma hızı kontrol edilebilir, örneğin sitrik asit ilavesi matriksin hızla parçalanmasına neden olur.

Poli(alkil siyanoakrilat) (PACA): PACA aşınma hızının alkil grubunun uzunluğu arttıkça, azaldığı gözlenmiştir. Etil, n-butil ve n-hekzil poli(izobutil-2-siyanoakrilat) orta derecede toksiktir. Fakat butil'den daha uzun alkil grubu içeren PACA'lar ise daha yavaş parçalandıkları için minimum toksite göstermektedir.

Polianhidritler: Hidrofobik özellikte diasit monomerden hazırlanan polianhidritlerin içerdiği anhidrit bağları kolay hidroliz olur ve poliasit iyonize duruma geçer.

2.3.2 Biyoparçalanamayan polimerler

Biyoparçalanamayan polimerler biyolojik ortamlarda parçalanmazlar. Bu polimerler hidrofil veya hidrofob yapıda olurlar. Hidrofil polimerler hidrojeller olarak

adlandırılır, suda çözünmez ama suda şişerler. Hidrofob polimerler suda çözünmez ve şişmezler.

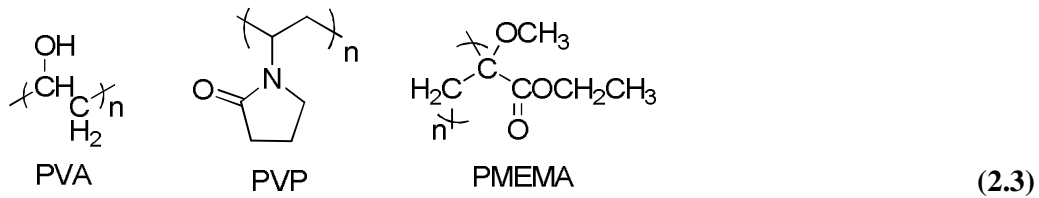
Hidrojeller üç boyutlu, çok miktarda su veya biyolojik sıvı tutabilen hidrofil polimer yapılarıdır (Şekil 2.13) (Peppas v.d, 1983).



Şekil 2.13 : Hidrojeller

Hidrojeller, hazırlanma yöntemlerine göre homopolimer veya kopolimer yapıda olabilirler. Bağlı yan grupların yapısına göre nötral veya iyonik olarak, fiziksel yapılarına göre, amorf, yarı kristal, hidrojen bağlı, süper molekül ve hidrokolloit agregatlar olarak sınıflandırılabilirler. Hidrojellerden ilacın salımı tamamlanıncaya kadar biyolojik aktivite korunur (Narasimhan v.d, 1997). Son yıllarda değişik mekanizmalarla ilaç salabilen hidrojeller hazırlanmıştır.

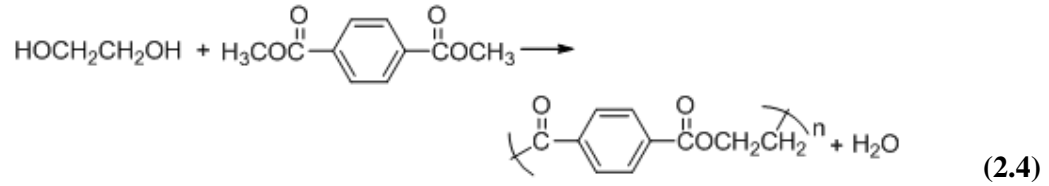
En çok kullanılan hidrojeller; PHEMA (poli(hidroksi etil metakrilat)), PVA (poli(vinilalkol)), PNVP (poli(N-vinil-2-pirolidon)), PEG (Poli(etilen glikol)) ve bunların kopolimerleridir (Lowman ve Peppas, 1999). N-vinilpirolidon ve akrilik asitin kopolimer hidrojelleri biyomedikal alanlarda kullanılmaktadır (Devine D. M. v.d, 2006).



2.4 Polimerizasyon Reaksiyonları

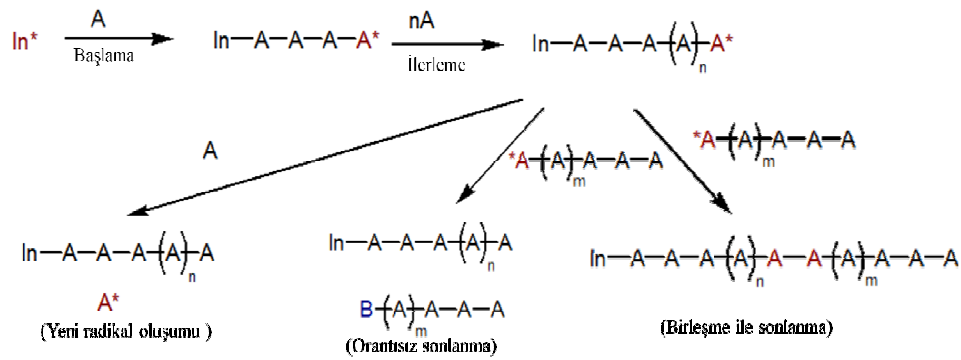
Polimerleşme reaksiyonları katılma ve kademeli (kondenzasyon) olmak üzere iki grup altında toplanmaktadır.

Kondenzasyon polimerleşmesi, iki veya daha fazla fonksiyonel grup taşıyan monomerlerin su, alkol, amonyak gibi küçük molekülleri çıkararak kovalent bağlarla bağlandığı polimerleşme türüdür. Kondenzasyon polimerizasyonu için verilebilecek en tipik örnek PET oluşumudur (2.4).



Katılma polimerleşmesi ise, çoklu bağ içeren monomerler birimlerinin birbirine katılmasıyla gerçekleşir. Katılma polimerlerizasyonunda tekrarlanan birim monomerin molekül formülü aynıdır. Kullanılan katalizöre göre, serbest radikalik katılma ve iyonik katılma polimerleşmesi olarak iki çeşittir. İyonik katılma polimerleşmesi ise anyonik ve katyonik polimerleşme olarak iki gruba ayrılır (Akar A., 1982).

Serbest radikalik katılma polimerizasyonu başlama, çoğalma ve sonlanma basamaklarından oluşan bir zincir tepkimedir (Solomon & Moad, 1995).

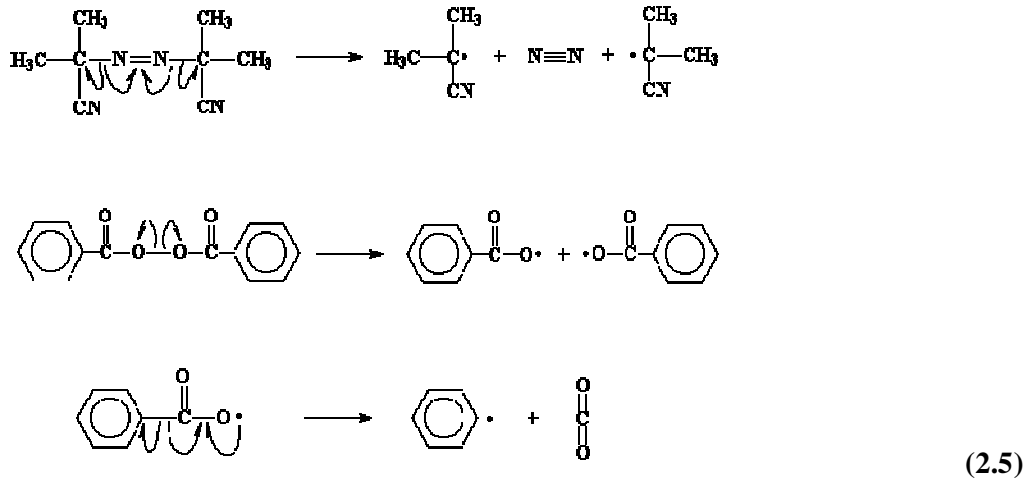


Şekil 2.14 : Katılma polimerizasyonu ile polimerleşme

Başlama aşamasında, polimerleşme reaksiyonunun başlaması için gerekli olan radikalin oluşması için başlatıcılar kullanılır (Şekil 2.14). Başlatıcılar çok kararsız yapılardır ve bu nedenle içerdiği kovalent bağın kırılması çok kolaydır. Başlatıcının

parçalanması ile elde edilen bu radikaller monomer ile tepkimeye girerek aktif merkezleri oluştururlar. Radikaller, ısı ile parçalanarak, fotoliz ile, redoks tepkimeleri ile, persülfatlar kullanılarak ve ışınlama yoluyla oluşturulabilirler.

Isı ile parçalanma (termal bozunma yöntemi) organik peroksitlere, azo, diazo bileşiklerine ve hidroperoksitlere uygulanır. Benzoil peroksit ısıtıldığı zaman (2.5) karbondioksit açığa çıkar ve fenil radikali oluşur. Benzer şekilde α,α' -azobisisobutyronitril (AIBN) termal yolla parçalanarak siyanopropil radikali verir (2.5). İleri yarımla ile metil radikali ve aseton oluşur. Çizelge 2.3’de (Tanaka,T. v.d., 1980) Serbest radikal polimerizasyon başlatıcıları ve reaksiyon sıcaklıkları özetlenmiştir.

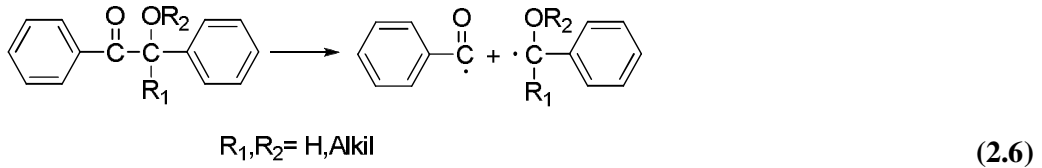


Çizelge 2.3 : Serbest radikal polimerizasyon başlatıcıları

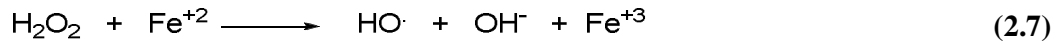
Başlatıcı	Kimyasal yapı	Reaksiyon Sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$)
Potasyum Persülfat	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$	40-70
Hidrojen Peroksit	H_2O_2	40-60
Amonyum Persülfat	$\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{NH}_2$	40-70
α,α' -azobisisobutyronitril	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}=\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_3$	50-70
Kumen Peroksit	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OOH}$	50-120
t-butil hidroperoksit	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OOH}$	60-80

Fotoliz yöntemiyle ise 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 (2.6). Bu bileşiklerin maksimum absorpsiyon spektraları $\lambda_{\max} = 320 \text{ nm}$ 'dir.

Vinil monomerinin yokluğunda benzoin ve benzoin alkil eterlerin fotolizi benzoil ve α -alkoksi benzil radikalini vermiştir (2.6). Benzoil radikalinin hidrojen ayrılması ve dimerizasyon reaksiyonları ile benzaldehit ve benzil gibi yan ürünler görülmüştür.



Redoks reaksiyonlarında da genellikle düşük sıcaklıkta gerçekleştirilen polimerizasyonlarda tercih edilir (2.7).



İlerleme aşaması, başlama aşamasında oluşan aktif merkezlerin diğer monomer molekülleri ile reaksiyona girerek polimer zincirlerini oluşturduğu aşamadır. Bu aktif merkeze sahip molekülün, diğer monomerlere atak etmesi ve tekrar daha büyük yapıda ve aktif merkeze sahip yeni molekül oluşturması ile zincir giderek büyür.

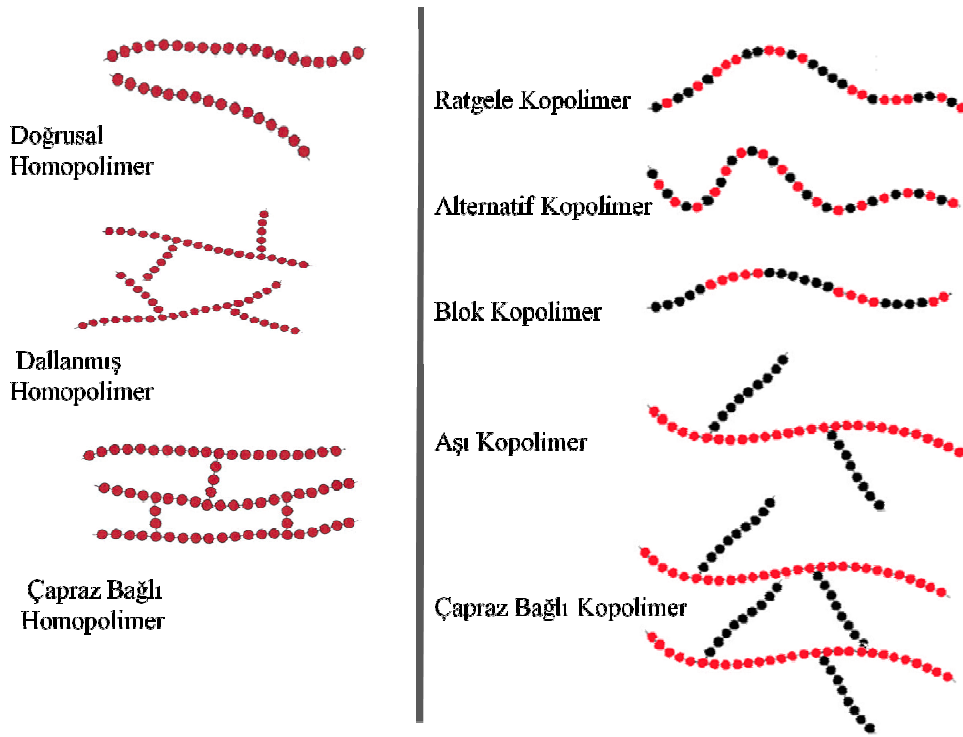
Sonlanma aşamasında ise, polimerleşmenin durdurulduğu aşamadır. Bu aşamada aktif merkezin yok edilmesi gerekir. Bunun için değişik yollarla sonlanma gerçekleştirilebilir. Her iki polimer radikalinin birbirini sonlandırması, polimer radikali ile başlatıcı tarafından oluşan radikalın birbirini sonlandırması, polimer radikalinin kendisi üzerinden hidrojen koparması ve çözücü molekülünden hidrojen koparması gibi şekillerde sonlanma gerçekleşebilir (Şekil 2.14).

Katılma polimerizasyonlarının özellikleri olarak şu maddeleri sıralayabiliriz:

- ✓ Monomer birimleri sadece reaksiyonun ilerlemesi sırasında tek tek zincire katılırlar,
- ✓ Monomer konsantrasyonu reaksiyon süresince giderek azalır,

- ✓ Makromoleküller bir anda oluşurlar, polimerin molekül ağırlığı reaksiyon süresince pek az değişir.
- ✓ Reaksiyon süresi uzatılırsa verim artar, fakat molekül ağırlığı önemli bir değişme göstermez,
- ✓ Reaksiyon karışımında sadece monomer, yüksek molekül ağırlığında polimer ve çok az miktarda büyümekte olan radikal zincirleri bulunur.

Polimerler yapılarında bulundurdıkları monomer çeşitlerine göre homopolimer ve kopolimerler olmak üzere sınıflandırılırlar (Akar A., 1982). Polimer zinciri bir cins monomer içeriyorsa homopolimer, iki cins monomer içeriyorsa kopolimer, üç cins monomer içeriyorsa terpolimer adını alır. Homopolimerler; doğrusal, dallanmış yada çapraz bağlı yapıda olabilirken, kopolimerler ise rasgele, alternatif, blok, aşı ve çapraz bağlı yapıda bulunabilirler (Şekil 2.15).



Şekil 2.15 : Homopolimerlerin ve kopolimerlerin sınıflandırılması

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

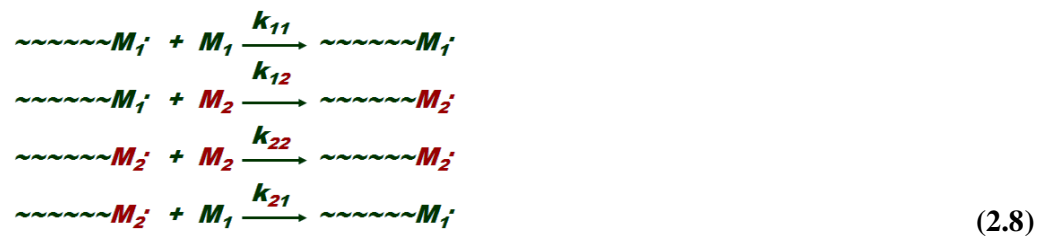
yerleşmiş olup, kopolimer düzenli bir şekle sahip değildir. Bu nedenle de pek çok kopolimer amorfür. Bununla birlikte taktisite yada segmentlerin yerlerinin etkisiyle alternatif kopolimerdeki gibi yeterince düzenlilik sağlanırsa kristalize kopolimerler hazırlanabilir.

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 alternatif kopolimerler, kendilerini oluşturan monomerlerin homopolimerlerinin özelliklerine sahiplerken, blok ve aş kopolimerler ise kendilerini oluşturan monomerlerin homopolimerlerinden farklı özellik gösterirler.

Kopolimer oluşum modelleri; Terminal Model, Penultimate Model ve Kompleks Model olarak sıralanabilir (Pasquale v.d, 2002).

2.4.1 Terminal model

Kopolimerizasyon kompozisyonunu tanımlamak için kullanılan en basit yaklaşım *Terminal Model*'dir. Bu model, büyüyen bir polimer zincirinin kimyasal reaktivliğinin, zincirin yapısı ya da büyüklüğünden etkilenmediğini ve sadece aktif uç gruplara bağlı olduğunu ifade eden bir modeldir. Terminal modele göre iki monomer, M_1 ve M_2 , serbest radikal metodla polimerleşirken dört reaksiyon mümkündür (2.8).



Kopolimerin bileşimi bu reaksiyonların relatif hızlarına bağlıdır. Burada, k_{11} , uç grubunda M_1 monomeri bulunan büyüyen polimer zincirlerine M_1 monomerini zincire katma sabitini, k_{12} ise M_2 monomerini zincire katma sabitini ifade eder. k_{22} , uç grubunda M_2 monomeri bulunan polimer zincirlerine M_2 monomerini katma sabitini, k_{21} ise M_1 monomerini katma sabitini ifade eder. k_{11} ve k_{21} sabitleri, monomer reaktivlik oranları olan r_1 ve r_2 cinsinden ifade edilebilirler (2.9).

$$r_1 = k_{11}/k_{12}$$

$$r_2 = k_{22}/k_{21} \quad (2.9)$$

$r_1 > 1$ durumu, M_1 radikalinin, M_1 monomerini katmayı istediğini, $r_2 < 1$ durumu ise M_2 monomerini katmayı istediğini gösterir.

Monomer reaktivite oranları deneysel olarak hesaplanabilir ve genellikle başlatıcı ve kullanılan çözücünden bağımsızdır. Çok az derecede sıcaklıkla bağlantılı olabilirler. Farklı kopolimerizasyon yapıları, monomer reaktivite oranlarının değerlerine dayandırılabilir (Mak v.d., 1991)

Rasgele kopolimerizasyon, büyüyen polimer zincirleri boyunca uçlardaki iki farklı aktif monomerin de eşit reaktivite göstermesi durumunda görülür; $r_1 = r_2 = 1$. Bu durumda kopolimer kompozisyonu monomerlerin başlangıç konsantrasyonlarıyla bağlantılı olacaktır.

Büyümekte olan polimer zincirlerinin uç gruplarında bulunan M_1 ve M_2 radikallerinin iki monomerden biri ya da öbürünü katmak için aynı ilgiyi göstermeleri durumunda ideal kopolimerler elde edilir; $r_1 r_2 = 1$.

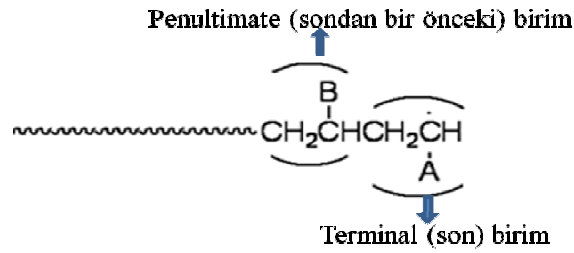
r_1 veya r_2 'nin 1'den çok büyük olması durumunda monomerler homopolimer verme eğilimindedir. Bunun sonucunda da blok kopolimerler elde edilir.

$r_1 = r_2 = 0$ olması durumunda alternatif kopolimerler elde edilir. $r_1 r_2$ oranı 1'den 0'a yaklaştıkça kopolimerizasyonun mekanizması alternatif yapıya doğru kayar. $r_1 r_2$ oranı 1 ile 0 arası olan polimerizasyonlarda, kopolimer kompozisyonu, monomerlerin başlangıç oranları ayarlanarak kontrol edilebilir. Bununla birlikte $r_1 r_2$, 0'a çok yaklaştıkça polimerizasyon mekanizmasında alternatif davranış baskın olur ve 1:1 oranlı alternatif kopolimer, monomerlerin başlangıç konsantrasyonlarından bağımsız olarak oluşur (Mak v.d., 1991; Hall v.d., 2001) Terminal modele göre türetilen ve radikallerin denge durumu yaklaşımını esas alan Mayo-Lewis eşitliğinden (2.10) anlık kopolimer kompozisyonu tanımlanabilir.

$$\frac{d[M_1]}{d[M_2]} = \frac{[M_1](r_1[M_1] + [M_2])}{[M_2]([M_1] + r_2[M_2])} \quad (2.10)$$

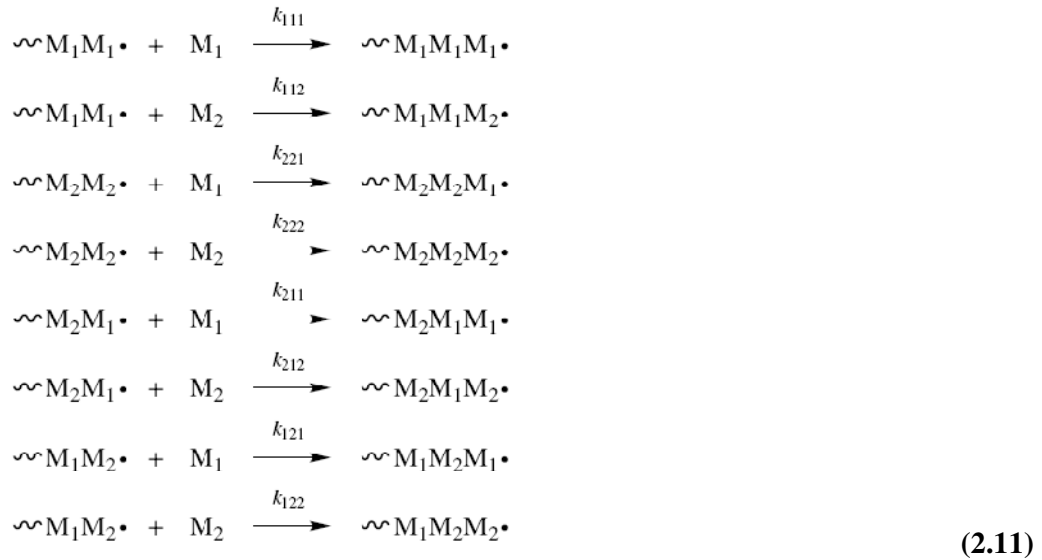
2.4.2 Penultimate model

Kopolimer oluşumunda diğer bir model olan penultimate (sondan bir önceki) modelin prensibine göre büyüyen polimer zincirlerinde, terminal reaktif radikallerin reaktivliği, penultimate monomerlerden etkilenir. Büyüyen zincirdeki penultimate grubun (Şekil 2.16) tam yapısı bu etkinin derecesini belirler. Örneğin, stiren ve akrilonitrilin kopolimerizasyonunda penultimate grup stiren olduğunda, terminal radikalın reaktivliğine çok az etkisi olduğu ama akrilonitril olduğunda farkedilir bir etkisi olduğu gözlenmiştir.



Şekil 2.16 : Penultimate (sondan bir önceki) ve terminal (son) birim

Penultimate etki için geliştirilen matematiksel model, dört tane reaktivlik oranının tanımlandığı sekiz tane ilerleme reaksiyonunu (2.11) içerir.



Her monomer, iki monomer reaktivlik oranıyla karakterize edilir. Reaktivlik oranları r_{11} ve r_{22} ; penultimate ve terminal monomer birimlerinin aynı olduğu durumu, r_{12} ve

r_{21} ise penultimate ve terminal birimlerin farklı monomerler olduğundaki oranlarını ifade eder (2.12).

$$\begin{aligned} r_{11} &= \frac{k_{111}}{k_{112}} & r_{21} &= \frac{k_{211}}{k_{212}} \\ r_{22} &= \frac{k_{222}}{k_{221}} & r_{12} &= \frac{k_{122}}{k_{121}} \end{aligned}$$

(2.12)

Penultimate model, terminal modelin uygulanabilirliğinden daha kompleks çalışmalar gerektirse de bu modelle daha fazla uyum gösteren sonuçlar veren pek çok komonomer çalışılmıştır. Bunlara örnek olarak akrilonitril, bütadien, maleik anhidrit ve vinil klorür verilebilir (Pasquale v.d., 2002).

2.4.3 Kompleks model (Yük transfer kompleksi)

Kompleks modele göre serbest monomerler reaksiyonun kinetiğinde rol almaz, polimer zincirleri monomerkomplekslerinin kafa-kuyruk homopolimerizasyonu ile büyürler. Mekanizmaya göre elektronca fakir ve zengin olan monomerlerin oluşturduğu yük transfer kompleks (CTC) yapıların polimerleşmesiyle kopolimer oluşur.

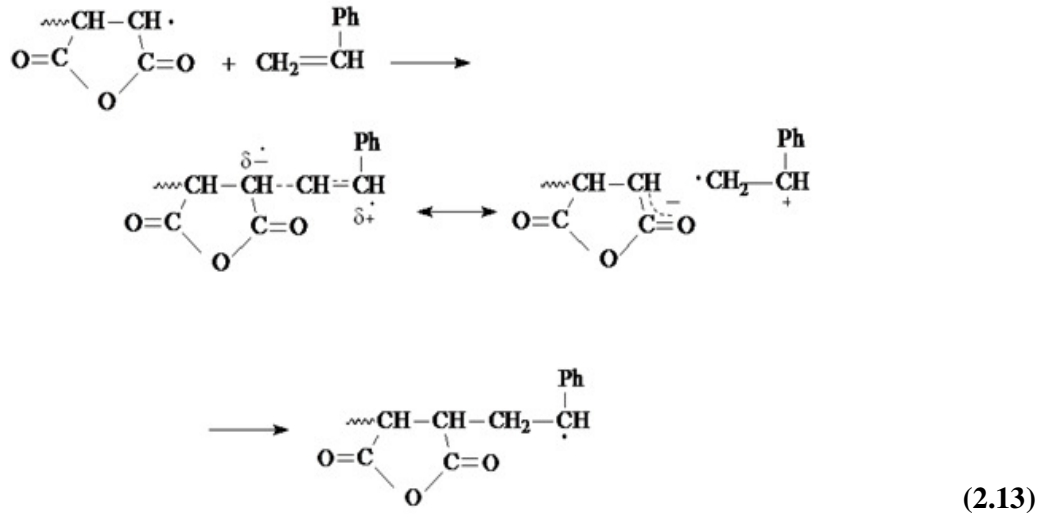
İki monomerin çift bağlarının arasında çok büyük polarite farkı olduğunda elde edilen kopolimer alternatif kopolimer olur. Örneğin $-\text{CN}$ veya $-\text{COOH}$ gibi elektron çekici gruplar bağlı çift bağa sahip bir monomer ile $-\text{OR}$ veya $-\text{CO}_2\text{Me}$ gibi elektron verici gruplara bağlı çift bağa sahip bir monomer, alternatif kopolimer oluşturur.

Cowie ve arkadaşları tarafından 1973 yılında yapılan çalışma ile kompleks kopolimerizasyon modeli çok sayıda elektron donör-akseptör çiftlerine uygulanmıştır. 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 2.4).

Çizelge 2.4 : 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
N-vinilpirolidon	Viniliden siyanür
Vinil klorür	
Alkil vinil sülfidler	
Fenil vinil eterler	

Örneğin elektron veren stiren, elektron çeken maleik anhidrit ile yük transfer kompleksi üzerinden poli(stiren-ko-maleik anhidrit) kopolimerini, (2.13)'de görülen mekanizma üzerinden oluşturur.

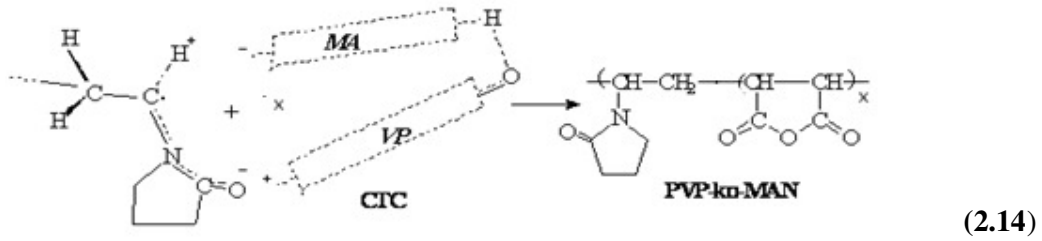


Elektron donör-akseptör çiftlerini içeren kopolimerizasyonlar ortak özellik olarak; homopolimerizasyona göre daha hızlı polimerleşme, yüksek oranda alternatif yapı gösterirler ve sezilebilir derecede bir homopolimerleşme göstermezler. Kompleks katılım modeline göre, oluşan komonomer kompleksleri serbest monomerlerden çok daha reaktiflerdir ve bunun sonucu olarak zincirlere monomer çiftleri olarak katılırlar ve alternatif dizilimleri oluştururlar. Monomer çiftleri arasındaki donör-akseptör ilişkisi, oldukça renkli komplekslerin oluşumuna olanak sağlar ve bu yapılar yeni

absorpsiyon bantları olarak UV-visible spektrumda gözlenebilir (Vosburgh v.d, 1941). Ayrıca yük transfer kompleksleri, NMR spektrumlarındaki küçük kaymalarla da karakterize edilebilir (Hanna v.d., 1966).

2.4.3.1 Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)

Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) polimeri, N-vinil pirolidon (NVP) ve maleik anhidritin (MAN) monomerlerinin yük-transfer kompleksi (2.14) ile polimerizasyonu sonucu elde edilir (Georgiev v.d, 1992; Konsulov v.d, 2008).



Mikroorganizmalar insanlara çeşitli yollarla kirlenmiş polimerik materyallar 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 (Temiz v.d, 2006).

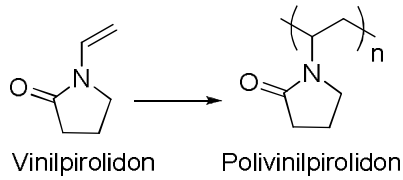
Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) antimikrobiyel özelliklere sahip bir polimerdir (Temiz v.d, 2006). Antimikrobiyel özelliğe sahip maleik anhidrit grupları birçok ilaçlarla (Azori, 1986; Azori, 1988), şekerlerle (Vely v.d, 2002), peptitlerle (Laure et al., 2001), proteinlerle (Veron et al., 2001) ve enzimlerle (Qian v.d., 1997) reaksiyon verirler.

Kopolimer N-Vinil prolidon ve maleik anhitritten meydana gelmiştir. Monomerlerden ve oluşun homopolimerlerden söz etmekte yarar vardır.

N-Vinil prolidon, kaynama noktası 96°C, donma noktası 13.5°C, molekül ağırlığı 111.16g/mol, viskozitesi 2.07 cP (25°C) olan nem çekici bir maddedir. Su, benzen, toluen, aseton ve kloroform gibi çözücülerde çözünür. Su ve organik çözücülerle her oranda karışabilir. Su-organik sistemlerde organik fazı tercih eder.

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, BF_3 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.

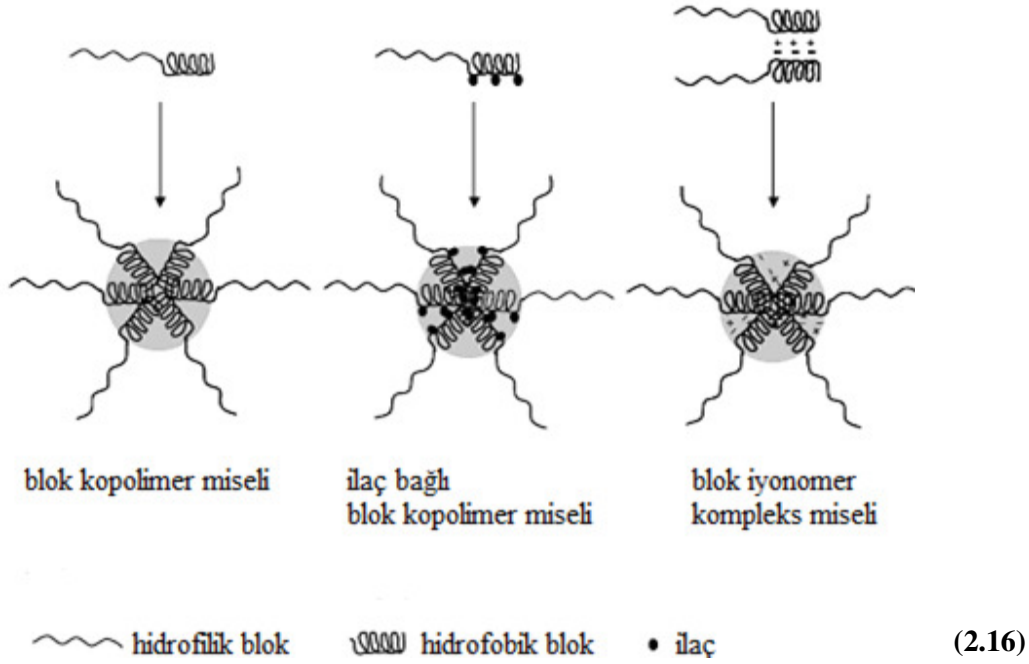
Polivinilpirolidon (PVP), NVP'nin homopolimerizasyon ürünüdür (2.15). PVP beyaz veya hafif sarımsı, hidroskopik, sert film teşkil eden toz yapılı bir polimerdir. Vinil grubundaki çift bağdan dolayı NVP zehirli bir monomerdır fakat polimerizasyon sırasında çift bağın tek bağa dönüşmesinden dolayı PVP zehirli değildir (Georgiev v.d, 1992). PVP'deki NVP kalıntısının içeriği NVP'nin zehirliliğinden ve kokusundan dolayı oldukça önemlidir (Y. Yoshinari v.d ,2001).



(2.15)

PVP mükemmel yapışkan özelliğiyle cama, plastiğe ve sert metal yüzeylere yapışır (Y. Yoshinari, 2001). 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.

Biyouyumlu ve yüksek derecede hidrofilik olmasından dolayı, PVP eczacılıkta ilaç taşıyıcı olarak kullanılan biyoyıkılır bir polimerdir. PVP ve polivinilpirolidon-poliakrilik asit kopolimerinin ilaç taşıyıcı olarak kullanıldığı çalışmada (2.16) parasetamol ve aspirinin polimerden pH 2, 6.8 ve 9'daki salımı incelenmiş ve parasetamol ve aspirinin polimer sistemlerinde farklı pH koşullarındaki davranışları kıyaslanmıştır (Declan v.d, 2006).

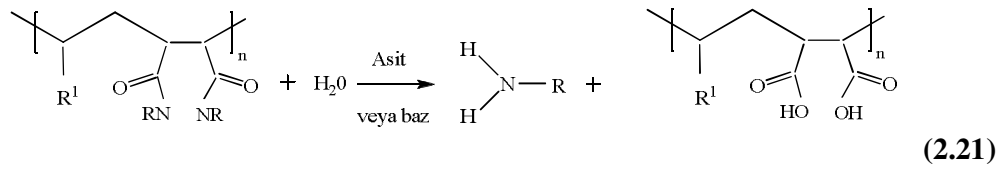


PVP özellikle organik çözücülerde ve sudaki iyi çözünürlüğü, hem hidrofilik hem hidrofobik maddelerle güçlü kompleksleşmesi, seçkin kimyasal kararlılığı gibi fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı oldukça çok kullanılan özel polimerlerden biridir. Kimyasal yapı ve elektriksel uyarı polimer-ilaç 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.

Maleik anhidrit ise, 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 (Zhou v.d.,1998). 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 (Chitanu v.d., 2002). Örneğin amin ihtiva eden galaktoz türevi ile amidasyon reaksiyonu ile (2.17) suda çözünen değişik galaktoz içerikli glikopolimer (yapay glikokonjugat polimeri) elde edilmiştir (Velt

[illegible]
$$\text{Polymer} + \text{R-OH} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{Polymer} \quad (2.18)$$
$$\text{Polymer-CH}_2\text{-C(=O)-O-C(=O)-} + \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{N}-\text{R} \\ | \\ \text{H} \end{array} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{Polymer-CH}_2\text{-C(=NR)-N(R)-C(=NR)-} \quad (2.19)$$
$$\begin{array}{c}
 \text{---[CH(R}^1\text{)CH}_2\text{C(=O)C(OR)C(=O)O]---} \\
 \text{RO} \quad \text{OR}
 \end{array}
 + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[\text{veya baz}]{\text{Asit}} \text{R-OH} + \begin{array}{c} \text{---[CH(R}^1\text{)CH}_2\text{C(=O)C(OH)C(=O)O]---} \\ \text{HO} \quad \text{OH} \end{array} \quad (2.20)$$



Hidroliz aynı zamanda ester ve amid gruplarının daha hidrofilik olan dikarboksilik asitlere dönüşmesine neden olur (Linehan v.d, 1978).

3. DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Vinilpirolidon	: Fluka
Maleik anhidrit	: Fluka
Toluen	: Riedel-De-Haen (Na teli çekildi.)
PEG 400	: Merck (Freeze Dryer'la kurutuldu.)
PEG 4000	: Merk
PEG 6000	: Merk
Dietileter	: Carlo Erba
Susuz CaCl_2	: Merck
Benzoil Peroksit	: BP, Merck
α,α -azobisisobutironitril	: AIBN, Merck
Tiyonil klorür (SOCl_2)	: Merck
Alüminyum klorür (AlCl_3)	: Fluka
Asetil salisilik asit (ASA)	: Merck
Asetil salisilik asit klorür (ASACl)	: Kalsiyum klorür takılı, geri soğutuculu, damlatma hunili ve termometreli üç boyunlu 0.9 g ASA 30 ml kloroformda çözüldü. İçersine damlatma hunisine konulan SOCl_2 (ve AlCl_3) kloroform karışımı damla damla eklendi. Reaksiyon azot atmosferinde 12 saatte tamamlandı. Saflaştırma işlemleri için ilk önce kloroform daha sonra SOCl_2 uçuruldu. Oluşan ürün su ile ekstraksiyon yapıp eter ile yıkandı. Vakumda kurutularak (veya kurutulmadan) doğrudan kullanıldı. (Khalikov v.d, 2006).
Dimetil formamid	: Merck
Aseton	: Riedel-de Haen
Etanol	: Damıtılarak saflaştırılmış
H_2SO_4 (derişik)	: Merck
HCl (derişik)	: Merck

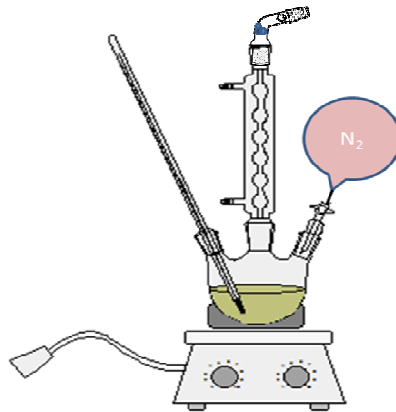
C ₅ H ₅ N	: Merk
Dimetil Sülfoksit	: DMSO, Riedel-de Haen
Kloroform	: Merk
Amberlite 120	: Henkel
50X TAE Tamponu	: 240 g Tris-HCl (Riedel-de-Haen) ve 5.71 g glasiyel asetik asit (Fluka), pH 8.0'da 100 ml 0.5 M EDTA (Merck) ile çözüldü ve hacim distile su ile 1 L'ye tamamlandı.
PH 4 fosfat çözeltisi	: Merck
PH 7 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 çözünene 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	: ¹ H-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
Reometre	: Brookfield DV-III Low Shear reometre (SC4-18) spindle ile analizler yapılmıştır.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)	: DSC ölçümleri Q10 DSC (TA Instruments) diferansiyel taramalı kalorimetri ile N ₂ atm'de 3 adımda alınmıştır. Önce 150 °C 'ye kadar 20°C/dak ısıtma hızıyla ısıtılmış, daha sonra 20°C/dak ile - 90°C'ye soğutulmuş ve son olarak 20°C/dak ile - 90-400°C ısıtılmıştır.
Thermogravimetrik Analiz (TGA)	: TGA analizleri Q50 TGA (TA Instruments) ile N ₂ atm'de 20°C/dak ile 0-600°C arasında ısıtılmıştır.
pH Metre	: InfoLab pH720
Santrifüj	: Beckman Coulter, Allegro 25R Centrifuge
Freeze Dryer	: Alpha 1-4 LD plus
Vakum Etüvü	: Kurutma işlemi için Shel-Lab isimli vakum etüvü kullanılmıştır.
Manyetik karıştırıcı	: AGE 10.0164, VELP Scientifica srl.
Reometre	: Brookfield DV-III low-shear reometre. Shear stress-shear rate ölçümleri 0-330 s ⁻¹ shear rate aralığında ve SSA-18 spindle ile yapılmıştır. Reolojik ölçümler iki defa tekrarlanmıştır.

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



Şekil 3.1 : Poli (N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in reaksiyon düzeneği

Kalsiyum klorür tüpü takılı, geri soğutuculu, termometreli üç boyunlu balona azot atmosferinde toluen, maleik anhidrit ve vinil pirolidon eklendi. Çözeltideki renk

değişiminden sonra AIBN (veya BP) radikal başlatıcı olarak ilave edildi. Reaksiyon sonunda karışım nuçede süzüldü ve eter ile yıkanarak saflaştırıldıktan sonra vakum etüvünde kurutuldu.

3.4 ASA Modifiye Poli(N-vinil prolidon-ko-maleikanhidrit) Sentezi

3.4.1 PEG modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik asit)

Kalsiyum klorür takılı, geri soğutuculu, ve termometreli iki boyunlu balona Bölüm 3.3’de belirtilen şartlarda elde edilmiş olan saf poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) ve değişen miktarlarda PEG400 (PEG4000 veya PEG6000) ve 30 ml DMSO ilave edilerek reaksiyon sıcaklığı 75°C’de sabitlendi ve balona katalitik miktarda HCl (veya Amberlite 120) ilave edildi. Reaksiyon sonunda balondaki modifiye ürün falkon tüplerine alınarak eter-etanol ile çöktürülüp 4500 rpm’de santrifüj edildi. Elde edilen modifiye ürün (PP₄₀₀, PP₄₀₀₀, PP₆₀₀₀) aseton ile yıkanıp, saflaştırıldı ve vakum etüvünde kurutuldu.

3.4.2 PEG modifiye polimerin ASA ile modifikasyonu

PEG modifiye polimerin ASA ile modifikasyonu için, kalsiyum klorür tüpü takılı (veya Dean Stark aparatı eklenerek), geri soğutuculu ve termometreli iki boyunlu balona Bölüm 3.4.1’de belirtilen şartlarda elde edilmiş olan saf PEG modifiye kopolimer, ASA ve katalizör olarak HCl (H₂SO₄, Amberlite120, veya PTSA) kullanılarak çözücü olarak 30 ml DMSO (veya Toluen) ilavesiyle 75°C’de reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda ele geçen modifiye kopolimer falkon tüplerine alınarak eter-etanol ile çöktürülüp 4500 rpm’de santrifüj edildi. Elde edilen modifiye ürün aseton ile yıkanıp, saflaştırıldı ve vakum etüvünde kurutuldu.

3.4.3 PEG modifiye polimerin ASACl ile modifikasyonu

Asetil salisilik asit klorür ve PEG modifiye ürünler (g:g) bire bir ortamda 30ml DMF ilavesiyle katalizörlü (Pirindin) ve katalizörsüz olarak 80 °C sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Oluşan ürün aseton ile çöktürülüp, yıkanarak saflaştırıldı.

3.5 PEG ve ASA ile Modifiye Edilen P(VP-ko-MA)'in Kontrollü Salımı

3.5.1 SA ve ASA'nın molar ekstinksiyon katsayılarının hesaplanması

ASA ve SA için 100 ppm'lik stok çözeltiler üç farklı pH tamponunda hazırlandı. Hazırlanan stok çözeltiler, bir seri seyreltme işleminden sonra UV spektrofotometresinde dalga boyu taraması yapıldı. Her bir çözelti için max dalga boyuna karşı gelen absorbans bulundu ve konsantrasyona absorbans grafiği çizildi. Grafiğin eğimi ile SA ve ASA'nın pH:4, 7.4 ve 9'da molar ekstinksiyon katsayılarına ulaşıldı.

3.5.2 ASA'nın kontrollü olarak salımı

PH 4, 7.4 ve 9.0 tampon çözeltilerinde polimer, ASA ve ASA modifiye polimerlerin 200 ppm'lik çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan çözeltiler vücut sıcaklığında (37°C) 200 rpm'de çalkalandı ve çeşitli zaman aralıklarında 12 saat içerisinde örneklerden alınan çözeltiler 25ppm'e seyreltilerek UV'de daha önce tesbit edilen ASA modifiye kopolimerin'in max dalga boyunda verdiği absorbanslar ölçüldü.

4. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRMELER

Çalışmada elde edilen sonuçlar üç alt bölümde incelenecektir.

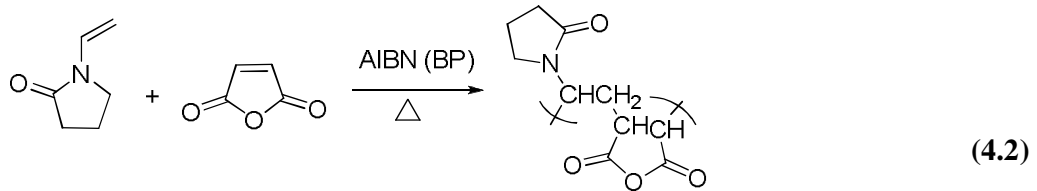
- Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) “P(VP-ko-MAN)” polimerinin eldesi ve karakterizasyonu,
- Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) polimerinin ASA ile modifikasyonu,
- ASA ile modifiye edilmiş poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) polimerinin kontrollü salımının incelenmesi.

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

Saflaştırılmış maleikanhidrit ve toluen oda sıcaklığında yarım saat azot atmosferinde $76 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de karıştırıldı. NVP'nun eklenmesi ile renksiz olan çözelti kırmızımsı bir renk aldı. Bu renk değişimi, NVP-MAN karışımında yük transfer kompleksinin (CTC) oluşumunu (4.1) göstermektedir.



Renk oluşumu görüldükten sonra, karışıma serbest radikal başlatıcı (AIBN veya BP) eklendi ve (4.2)'de bulunan polimer elde edildi (Atıcı, 1996).



Başlatıcı olarak kullandığımız AIBN veya BP ilavesinden sonra sıcaklıkta gözlenen ani yükselmeler, reaksiyonun ekzotermik olduğunu ifade eder. Bu nedenle reaksiyon sıcaklığı kontrol altında tutularak yapılmıştır. NVP'nun, MAN konsantrasyonuna yakın olması, ko-solvent etkisiyle monomerlerin çözülmesini arttırarak, reaksiyonun kinetiğini ve mol kütesini arttırmaktadır (Veron, v.d, 2001).

Reaksiyon sonunda elde edilen ürün karışımı nuçede süzüldü ve polimer, eter ile yıkanarak saflaştırıldı. Saflaştırılmış polimer vakum etüvünde kurutuldu. Etüvden

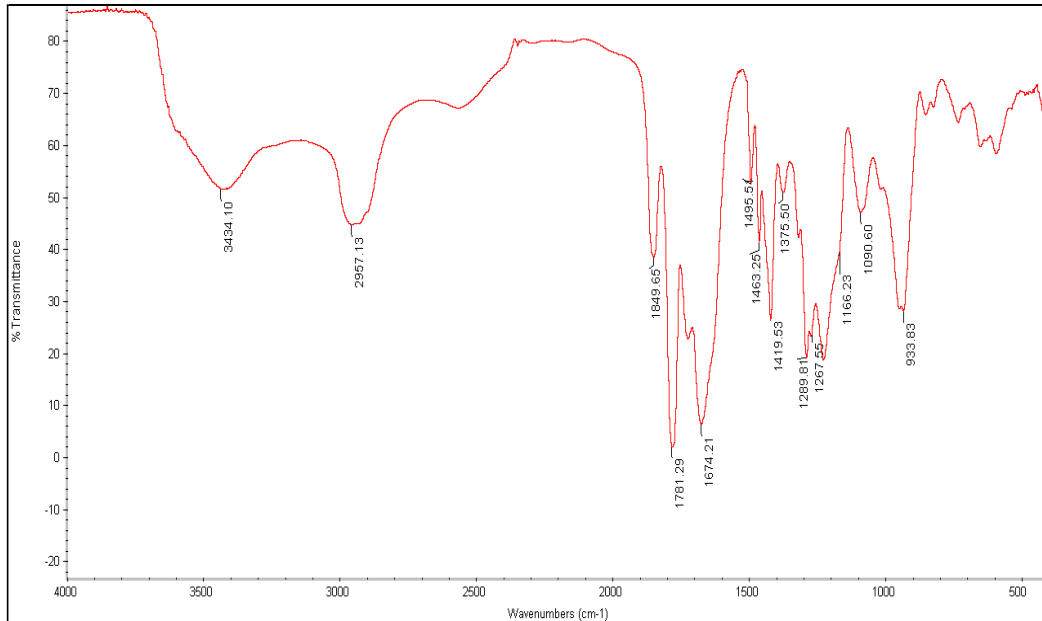
alınan örnek tartıldı, verim hesaplaması yapıldı (Çizelge 4.1) ve her bir örneğin spektral analizi yapıldı.

Çizelge 4.1 : 125 ml toluen çözücüsü kullanılarak $75\pm 2^\circ\text{C}$ 'de 2 saat reaksiyon süresinde P(VP-ko-MAN) polimerlerinin sentez koşulları ve verim yüzdesi

Deney No	MAN (g)	VP (ml)	Başlatıcı (g)	Verim %	Renk
P _B 1	10.1	10	0.21	70	Beyaz
P _B 2	10.1	10	0.23	70	Beyaz
P _B 3	10.1	10	0.4*	70	Beyaz
P _B 4	10.1	10	0.42*	75	Beyaz
P _B 5	10	10	0.43*	80	Beyaz

*: BP başlatıcı olarak kullanılmıştır.

Polimer eldesi için yapılan reaksiyonlar sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda, reaksiyon sıcaklığındaki ufak değişimlerin verimi etkilemediği fakat kopolimer yapısının farklı olduğu belirlenmiştir. Polimer için en iyi verim, BP ile sentezlenen P_B5 polimerinin sentezlendiği koşullardır. Reaksiyon verimi örneklerin başlatıcı miktarlarına göre kıyaslanmıştır. Buna göre, başlatıcı miktarı az olduğunda polimerler daha düşük verimle elde edilmiştir. Ayrıca, başlatıcı olarak AIBN yerine kütlece AIBN'nin iki katı miktarda BP kullanıldığında aynı verimle polimer elde edildiği görülmüştür.



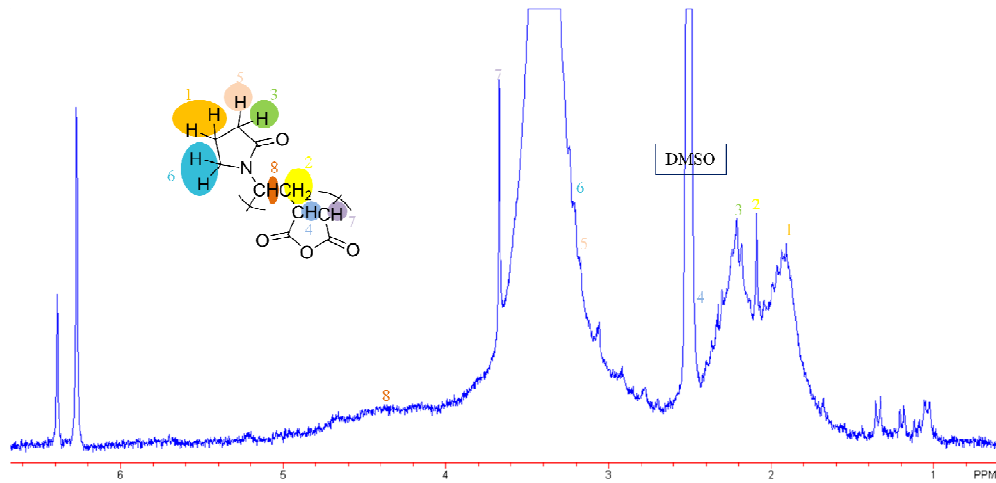
Şekil 4.1 : %1'lik KBr ile PVP-ko-MAN'ın FTIR spektrumu

Sentezlenen polimerlerin karakterizasyonu için kullanılan yöntemlerden ilki FTIR yöntemidir. Elde edilen kopolimerlerin karakterizasyonu için IR spektrumlarına bakıldığında kopolimerlerde (Şekil 4.1) MAN'a ait $1849-1781\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen karakteristik anhidrit karbonili bandları, 1674 cm^{-1} 'de görülen karakteristik amid karbonili bandı, 1492 , 1463 ve 1418 cm^{-1} 'de bulunan halkalı yapıdaki CH_2 gruplarının CH deformasyon bandları, 1376 cm^{-1} 'de C-N bandlarının varlığı, 1267 cm^{-1} 'de kambur şeklindeki band ve 1287 cm^{-1} 'deki amid III bandı (C-N gerilim), siklik C-O-C'lere ait $930-1092\text{ cm}^{-1}$ civarlarında görülen ikili bandlar ve 1165 cm^{-1} 'de asiklik C-O-C gerilim bandlarının varlığı kopolimerin oluştuğunu göstermektedir (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2 : Çeşitli polimerlerin FT-IR spektrumları

Örnek Kodu	Karbonil Pikleri (cm^{-1})		C-O Pikleri (cm^{-1})		C-N
	Anhidrit Karbonili	Laktam Karbonili ve N-C gerilim	Siklik C-O-C	Asiklik C-O-C	
P _B 1	1849-1781	1675	1091-935	1165	1376
P _B 2	1850-1780	1675	1090-934	1167	1375
P _B 3	1850-1781	1674	1092-934	1169	1376
P _B 4	1853-1781	1674	1095-934	1165	1383
P _B 5	1853-1781	1676	1095-934	1166	1383

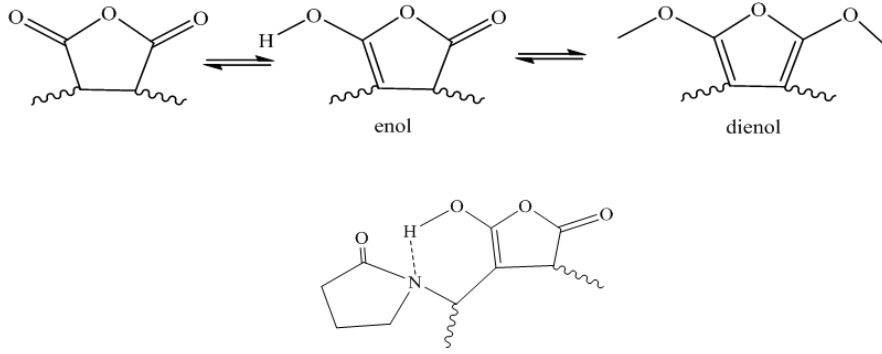
Karakterizasyon için kullanılan diğer bir yöntem poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) ait ^1H -NMR spektrumunun (Şekil 4.2) incelenmesidir.



Şekil 4.2 : P_B3 kopolimerinin DMSO-d₆ çözeltisindeki ^1H -NMR spektrumu

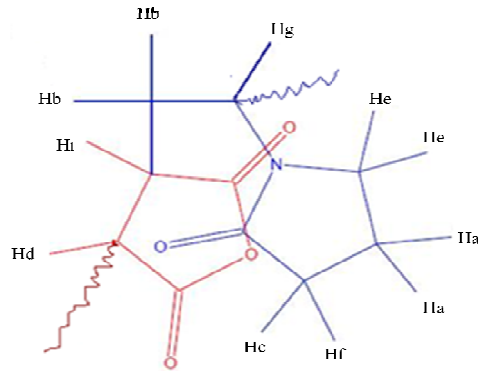
Sentezlediğim poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait DMSO-d₆ çözeltisindeki ¹H-NMR (δ skalası) spektrumunda 2-2,3 ppm'deki çoklu pikler vinilpirolidona ve ana zincir üzerindeki metilen grupları ile halkadaki merkez metilen grubuna aittir. 2,4-2,6 ppm'deki geniş pikler, amid karboniline komşu metilen grubuna ve maleik anhidrit karbonillerinden metilen grubuna komşu metin gruplarına aittir. 3,3-3,5 ppm'deki çoklu pikler azota komşu halka metilen grubundan ileri gelmektedir. 3,6-3,7 ppm arasındaki piklerse maleik anhidritin diğer metin gruba aittir. Ana zincir üzerindeki azota komşu metin grubu pikleri ise H bağı oluşumu nedeniyle daha düşük alana kayarak 4,6-4,7 ppm'de çoklu olarak görülmektedir.

6.3ppm'deki pik sikloanhidrit-enol tautomerisinden kaynaklanmaktadır. Bu yapı (4.3) pseudo-aromatik bir yapı oluşumunu desteklemektedir (Rzaev Z.M.O., 2000).



(4.3)

Kopolimere (4.4) ait protonların kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.3' te verilmektedir.

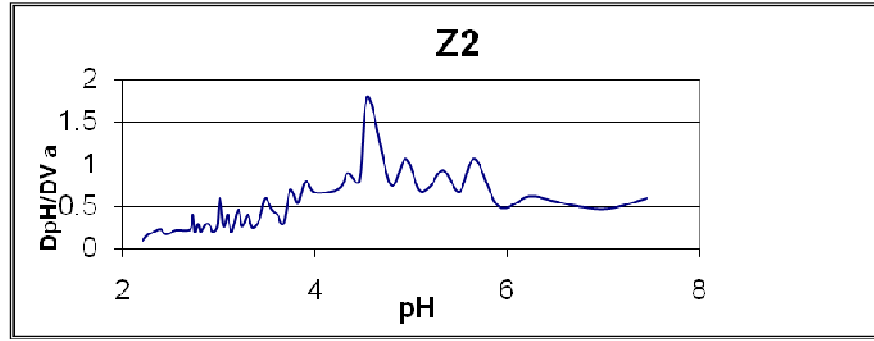


(4.4)

Çizelge 4.3 : P(VP-ko-MAN)'ait protonların kimyasal kayma değerleri

Protonlar (ppm)	H _a	H _b	H _c	H _d	H _e	H _f	H _g	H _i
P _{B1}	1.94	2.09	2.18	3.98	3.22	3.13	4.45	2.46
P _{B2}	1.95	2.09	2.21	3.62	3.2	3.12	4.40	2.54
P _{B3}	1.93	2.08	2.15	3.66	3.2	3.19	4.40	2.54

Karakterizasyon için potansiyometrik titrasyon yöntemiyle de maleik anhidrit miktarı tayini ve polimer zincirinin yapısının açıklaması yapıldı.



Şekil 4.3 : NaBr kullanılarak yapılan titrasyonla elde edilen grafik

$\Delta pH/\Delta V$ grafiğinden (Şekil 4.3) dönüm noktası $pH=4.55$ 'de harcanan titrant hacmi V_1 , titrant normalitesi N_1 , polimer çözeltisinin hacmi V_2 , maleik anhidridin normalitesi N_2 ise, $N_1V_1=N_2V_2$ formülünden maleik anhidrit normalitesi N_2 hesaplandı. Hesaplanan N_2 değerinden maleik anhidritin gram miktarı, ve toplam ağırlığından vinilpirolidon miktarı hesaplanarak VP:MA oranı bulundu (Çizelge 4.4).

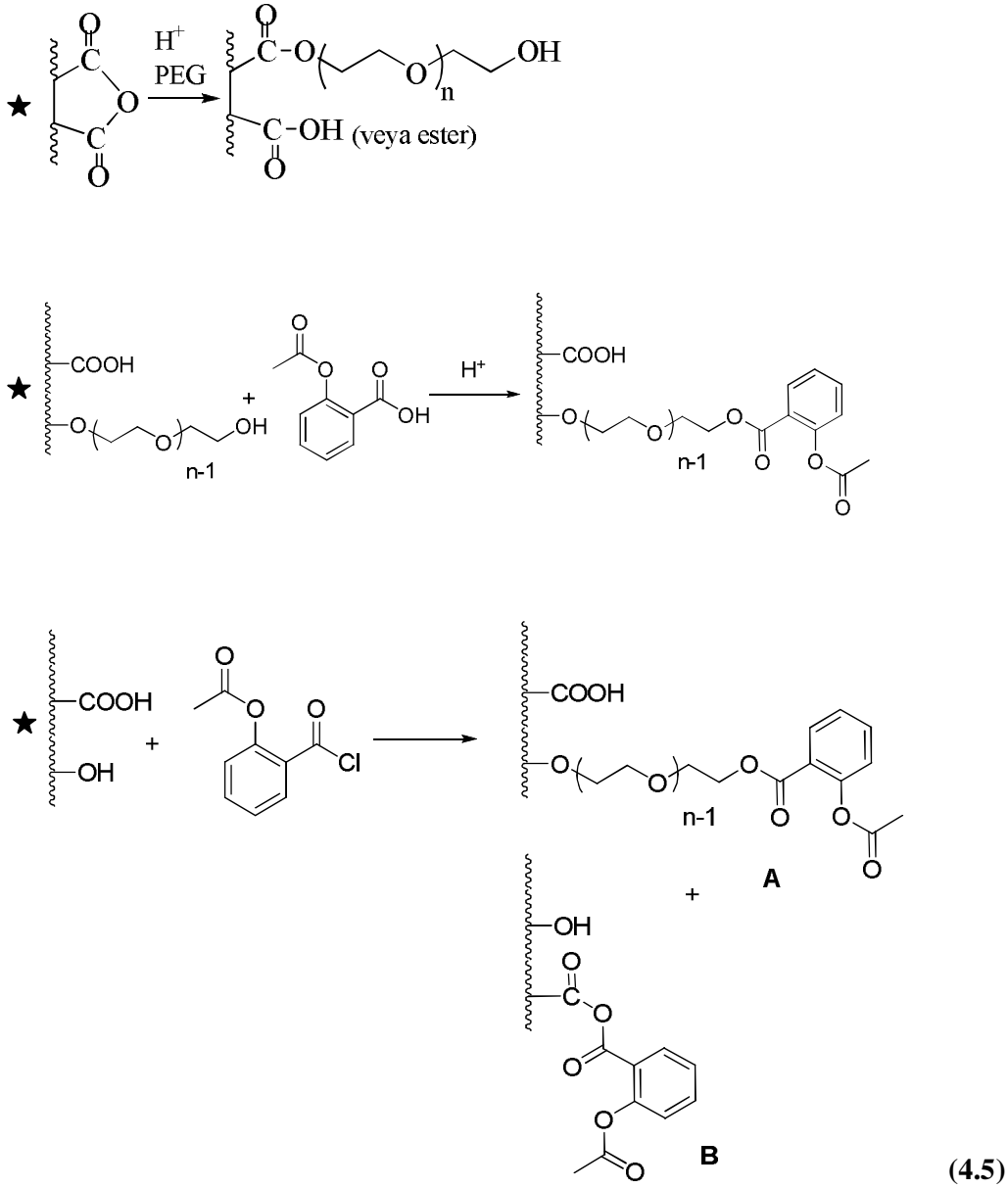
Çizelge 4.4 : 4mg/ml polimer + 1M NaBr'le hazırlanan çözeltinin VP:MA oranı

Baz Derişimi (N_1) (mmol/ml)	pH Donum	Harcanan titrant hacmi (V_1) (ml)	MAN normalitesi (N_2) (mmol/ml)	MAN mmol (g)	VP mmol (g)	MAN/V P
0.072	4.55	6.65	0.019	0.4788 (0.047)	0.4774 (0.053)	1.003

Oluşan kopolimerler serbest monomerlere göre çok daha reaktiftirler ve bunun sonucu olarak zincirlere monomer çiftleri olarak katılır ve alternatif dizilimleri oluştururlar (Georgiev v.d, 1992). MAN/VP 1 çıkması kopolimerin 1:1 oranında reaksiyona girdiğini ve alternatif kopolimer oluştuğunu kanıtlamaktadır.

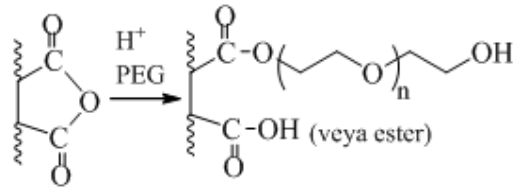
4.2 Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in ASA ile modifikasyonu

Polimer üzerine ASA'nın bağlanabilmesi veya ester bağı yapabilmesi ASA molekülünde bulunan karboksilik asit fonksiyonel grubu ile polimer üzerinde oluşturulacak hidroksi fonksiyonel grubu arasındaki esterleşme reaksiyonu ile olabilir. Bu nedenle öncelikle aracı grup (spacer group) olarak adlandırılan polietilen glikoller ile modifiye edilmesi (PEGilasyon) hedeflendi. Daha sonra –OH grubu içeren PEGilasyon ürünleri asetil salisilik asit (ASA) ve asetil salisilik asit klorür (ASACl) kullanılarak kopolimere ASA bağlanması çalışmaları yapıldı (4.5).



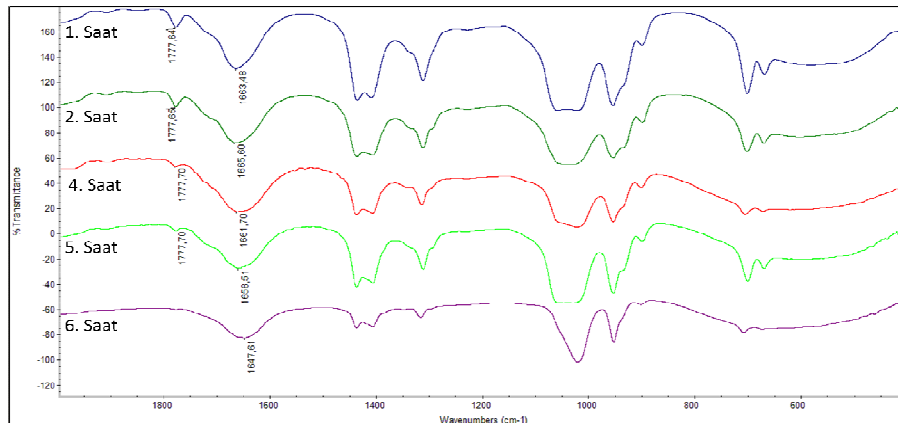
4.2.1 Kopolimerin PEG400, PEG 4000 ve PEG 6000 ile Modifikasyonu

Yapısında maleik anhidrit gibi elektron çeken grupları bulunduran polimerler –OH grubu içeren moleküllerle esterleşme reaksiyonu verirler. Yapmış olduğumuz çalışmada sentezlediğimiz kopolimerin yapısındaki maleik anhidrit gruplarının, PEG’ün yapısındaki –OH grubu ile esterleşme reaksiyonuna girerek PEGilasyon ürünü olan ve PP₄₀₀, PP₄₀₀₀, PP₆₀₀₀ olarak gösterdiğimiz PEG modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik asit) oluşturacağı düşünüldü (4.6).



(4.6)

İlk olarak poli(vinil piroolidon-ko-maleik anhidrit)'in PEG400 ile reaksiyona hangi oranda girebildiğini bulabilmek için 1:0.5, 1:1, 1:1.5 ve 1:2 oranlarında modifikasyon gerçekleştirildi (Atıcı O., 1996). Çözücü olarak DMSO kullanıldı. Reaksiyona asit katalizör olarak katalitik miktarda HCl veya Amberlite 120 eklendi. İki katalizörle ayrı ayrı yapılan deneylerde aynı sonuç ürünün oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon $75\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de sürdürüldü. Ele geçen ürünler eter-etanol ile çöktürülüp vakum etüvünde kurutuldu. Reaksiyon süresini belirlemek amacıyla, reaksiyon karışımından 1, 2, 4, 5 ve 6. saatlerde alınan ürün çözücü karışımı, hazırlanan iki KBr pelet arasına alındı. Ürün-çözücü karışımında polimere ait karakteristik anhidrit karbonilinin zamanla tükenmesi izlenerek, uygun reaksiyon süresi 6 saat olarak belirlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 : 1:0.5 PEG 400 modifiye kopolimerin reaksiyon süresinin izlenmesi

Reaksiyon şartları tam oturtulduktan sonra PEG400 ile yapılan esterleşme reaksiyonları PEG4000 ve PEG6000 ile de denendi. Değişik molekül ağırlığına sahip polietilen glikollerle yapılan modifikasyonun koşulları Çizelge 4.5’de görülmektedir. Çizelge 4.5’de yapılan reaksiyonlara bakıldığında diğer koşullar aynı iken katalizör değişikliğinde aynı verimle ürün elde edildiği görülmektedir (PP₄₀₀-5 ile PP₄₀₀-6, PP₄₀₀-7 ile PP₄₀₀-8, PP₄₀₀₀-1 ile PP₄₀₀₀-2 ve PP₄₀₀₀-3 ile PP₄₀₀₀-4).

Ayrıca kütlece 1:0,5 ve 1:1 oranlarında Polimer : PEG400 ile yapılan modifikasyonda daha yüksek verimle PEGilasyon ürünü elde edildiği görülmektedir. PEG ve polimerin mol/lı değeri arttıkça verimde azalma meydana gelmektedir .

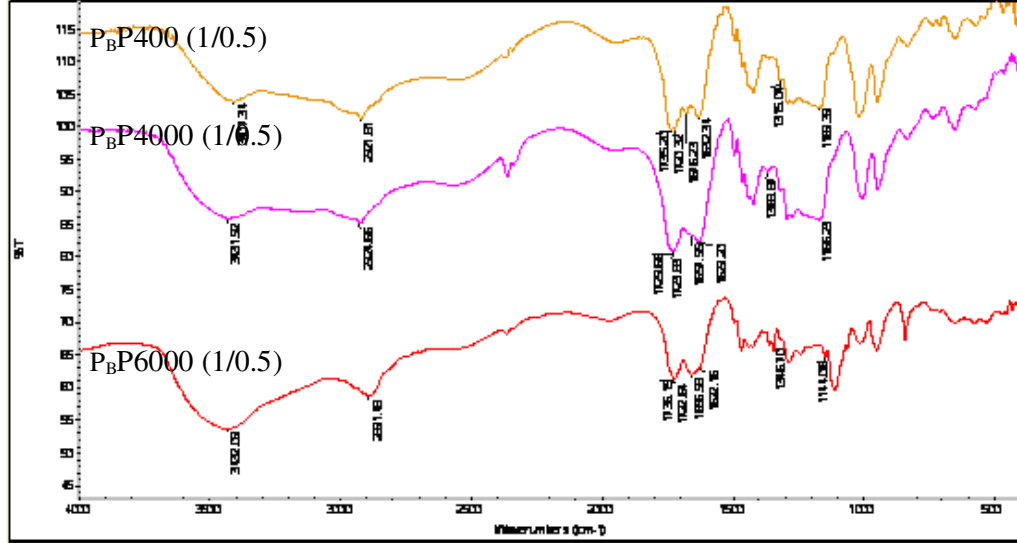
Çizelge 4.5 : 75±2°C sıcaklıkta 6 saat reaksiyon süresinde P(VP-ko-MAN) ile modifiye edilen çeşitli PEG’lerin sentez koşulları ve verim yüzdesi

Örnek Kodu	Polimer/P EG (mol:mol)	Polimer/PEG (g:g)	Çözücü (DMSO) (ml)	Katalizör	Verim (%)
PP ₄₀₀ -1	1/10.7	0,47/0,23	20	HCl	80
PP ₄₀₀ -2	1/21.3	0,48/0,49	20	HCl	80
PP ₄₀₀ -3	1/30.86	0,48/0,71	20	HCl	70
PP ₄₀₀ -4	1/46.07	0,48/1,06	20	HCl	70
PP ₄₀₀ -5	1/20.8	1,50/1,50	30	Amberlite 120	75
PP ₄₀₀ -6	1/20.8	1,50/1,50	30	HCl	75
PP ₄₀₀ -7	1/41.67	1,50/3,00	30	Amberlite 120	60
PP ₄₀₀ -8	1/41.67	1,50/3,00	30	HCl	60
PP ₄₀₀ -9	1/15.625	1,50/0,75	20	HCl	70
PP ₄₀₀ -10	1/10.43	3,00/1,50	20	HCl	75
PP ₄₀₀ -11	1/20.86	1,50/1,50	20	HCl	70
PP ₄₀₀₀ -1	1/1.043	1,50/0,75	30	Amberlite 120	75
PP ₄₀₀₀ -2	1/1.043	1,50/0,75	30	HCl	75
PP ₄₀₀₀ -3	1/1.042	1,50/0,75	20	HCl	80
PP ₄₀₀₀ -4	1/1.042	1,50/0,75	20	Amberlite 120	80
PP ₆₀₀₀ -1	1/0.69	1,50/0,75	20	HCL	80
PP ₆₀₀₀ -4	1/0.69	3,00/1,50	20	HCl	75

Bu verilerden sonra 1:0.5 (g:g) olacak şekilde reaksiyonlar sürdürülmüştür.

Şekil 4.1’de gösterilen poli(vinilpirolidon-ko-maleikanhidrit) kopolimerine ait spektrumla, Şekil 4.5’de bulunan PEG modifiye polimerin spektrumları karşılaştırıldığında 1849 ve 1781 cm⁻¹’deki anhidrite ait piklerin görülmediği ve 1720, 1724, 1722 cm⁻¹’de (sırasıyla PP₄₀₀, PP₄₀₀₀ ve PP₆₀₀₀) asit karbonili oluşumu görülmektedir. Ayrıca modifiye spektrumlarda ester C=O eğilme titreşimi 1169,

1166 ve 1144 cm^{-1} 'de çıkan C-O, 1735, 1730, 1736 cm^{-1} gerilme titreşimi ile birliktedir ve bu piklerin oluşması modifikasyonların gerçekleştiğini göstermektedir.



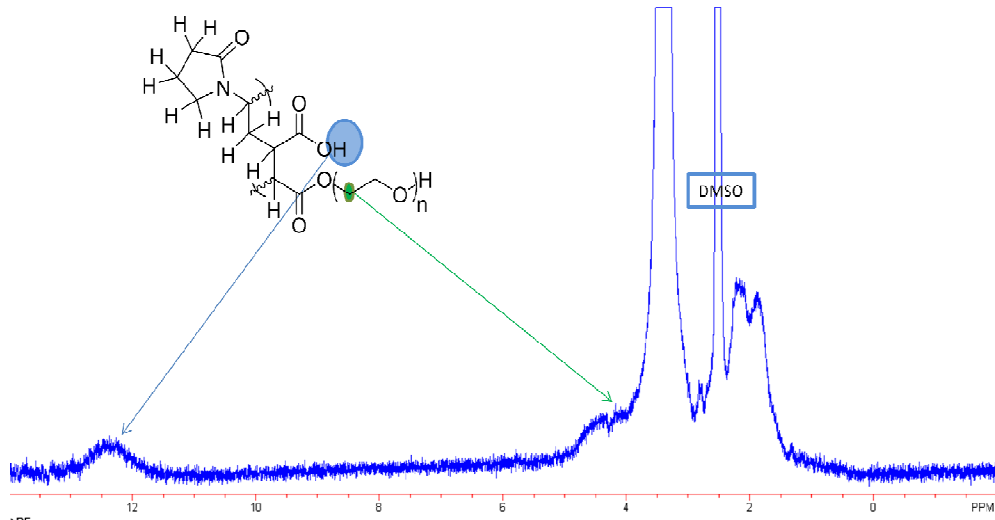
Şekil 4.5 : PP₄₀₀, PP₄₀₀₀ ve PP₆₀₀₀ modifiye kopolimere ait FTIR

Çizelge 4.6'da spektrumlarda görülen karakteristik bandlar ayrıntılı olarak verilmiştir.

Çizelge 4.6 : PEG400, PEG4000 ve PEG6000 modifiye kopolimere ve kopolimere ait FT-IR spektrumları

Örnek Kodu	Karbonil Pikleri (cm^{-1})				C-O Pikleri (cm^{-1})		C-N veya laktam halkasındaki CH_2
	Anhidrid Karbonili	Laktam Karbonili	Asit Karbonili	Ester Karbonili	Siklik C-O-C	Asiklik C-O-C	
PP ₂	1849-1781	1672		-	1090-933	1167	1375
PP ₄₀₀	-	1676	1720	1735	-	1169	1315
PP ₄₀₀₀	-	1657	1724	1730	-	1166	1368
PP ₆₀₀₀	-	1656	1722	1736	-	1144	1346

Modifikasyonun gerçekleştiğini anlamak için DMSO-d₆ çözeltisindeki ¹H-NMR spektrumu alınmıştır (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 : PEG400 modifiye kopolimerinin DMSO-d6 'da ^1H -NMR spektrumu

Şekil 4.6'ya bakıldığında kopolimerden (Şekil 4.1) farklı olarak 12.43 ppm'de asit protonu ve 4.19 ppm'de ester karboniline komşu proton ($\text{C}=\text{OOCH}_2$) görülmektedir, bu da modifikasyonu desteklemektedir. Guoqiang Qian ve arkadaşları PEG5000 ile P(VP-ko-MAN)'nın modifikasyonu sonucunda elde ettikleri ürünün ^1H -NMR (400 MHz, D_2O) verilerinin, 3.4–3.7 ppm'de ($\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 4.2 ($\text{C}=\text{OOCH}_2$) ve 3.3 ($\text{CH}_3\text{-O}$) olarak bulmuşlardır. Bu değerler sentezlediğim yapıya da uygundur.

NMR ve IR'e bakıldıktan sonra kopolimer ve modifiye kopolimerlerin viskozimetrik yöntemle molekül ağırlığı tayini yapıldı (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7 : Kopolimer ve PEG400 modifiye kopolimere ait molekül ağırlıklar

Örnek Kodu	Molekül ağırlığı (g/mol)
P _B 1	37017.78
P _B 2	56043.89
P _B 3	40722.89
PP ₄₀₀ -1*	64489.72
PP ₄₀₀ -2*	57879.80
PP ₄₀₀ -3**	49683.04
PP ₄₀₀ -4*	63849.60

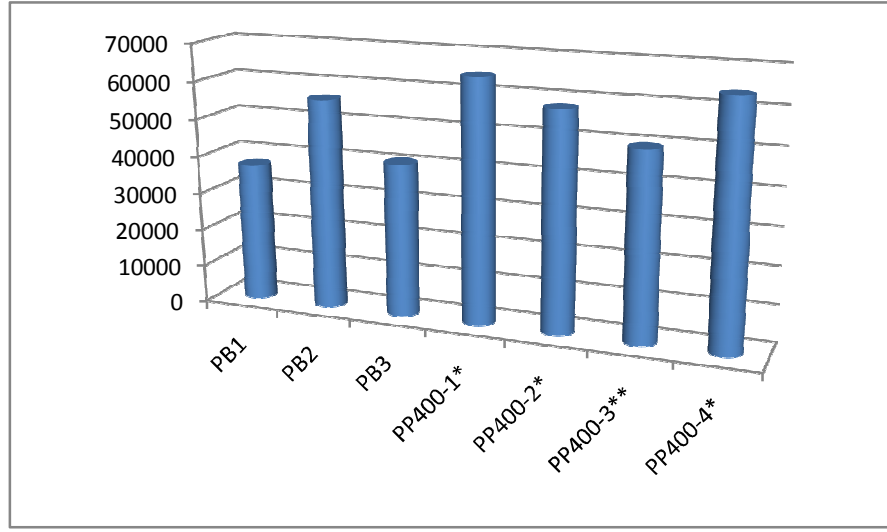
*P_B2 kopolimeriyle yapılmıştır.

**P_B3 kopolimeriyle yapılmıştır.

Kopolimerler ve PEG400 modifiye kopolimerin molekül ağırlığı Brookfield DV-III Low Shear reometre ile (SC4-18) spindle kullanılarak 25°C'de çözücü olarak su kullanılarak ve $[\eta] = K \times M^a$ ile verilen Mark-Houwink denkleminde değerler

$K=4,1 \times 10^{-3}$ dl/g ve $\alpha=0,85$ kullanılarak molekül ağırlığı PVP'ye göre hesaplanmıştır (Sadeghi v.d, 2004).

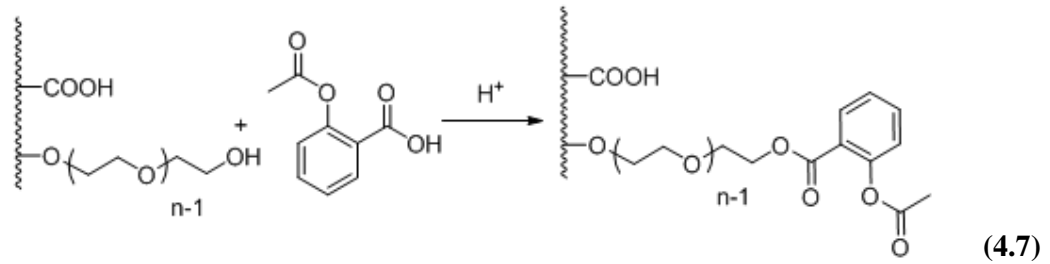
Viskozimetrik yöntemle elde edilen bu değerlere bakıldığında kopolimerin molekül ağırlığının 37017 ile 56043 arasında değiştiği görülmektedir. PEG modifiye kopolimerler P_{B2} kopolimeriyle yapılmıştır. P_{B2} 'nin molekül ağırlığı 56043.89 g/mol ve PP_{400-1} kopolimerinin ise 64489.72 g/mol olarak hesaplanmıştır. Aynı şekilde P_{B3} kopolimeriyle yapılan PP_{400-3} modifiye üründeki molekül ağırlığındaki artış modifikasyonu desteklemektedir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7 : Kopolimer ve modifiye kopolimerlerin molekül ağırlıkları

4.2.1.1 Aracı grup bağlı polimerin ASA ile modifikasyonu

PEGilasyon ürünü olan PEG modifiye polimerin yapısındaki -OH grubuyla ASA'nın yapısında bulunan -COOH grubunun esterleşme reaksiyonuyla modifikasyonu düşünülmüştür (4.7).



Sentezlenen PP_{400} , PP_{4000} , PP_{6000} ve ASA 1:1 mol oranında alınarak farklı çözücü, katalizör ve sıcaklıklarda reaksiyona sokuldu. Ele geçen çözücü ürün karışımı etanol-eter karışımı ile çötürüldü. Çöken katı aseton ile yıkanarak saflaştırıldı. Ürün vakum

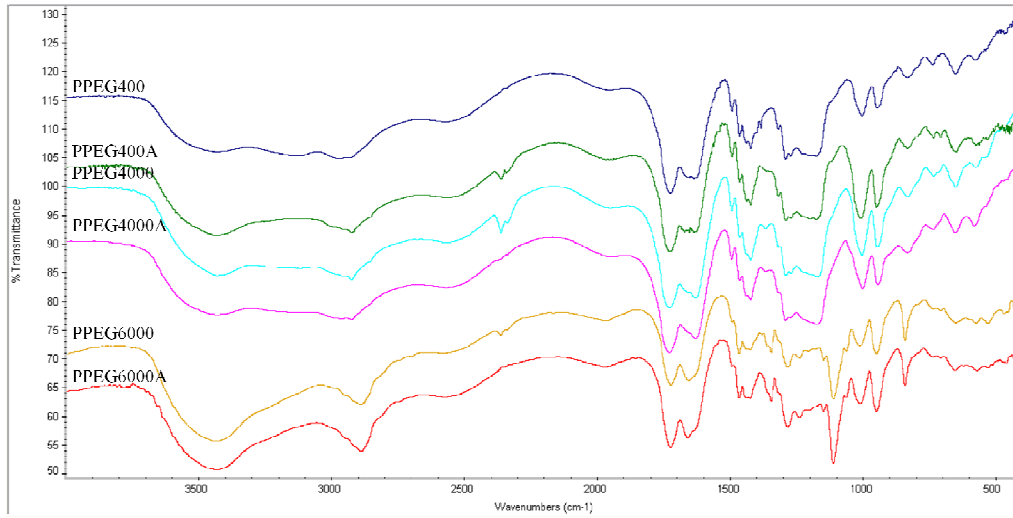
etüvünde kurutuldu. Aracı grup üzerinden ASA modifikasyonuna ait reaksiyon koşulları Çizelge 4.8’de görülmektedir.

Çizelge 4.8 : Aracı grup bağlı polimerin ASA ile modifikasyonu

Deney Kodu	Çözücü	Çözücü (ml)	Katalizör	Sıcaklık (°C)
PP ₄₀₀ A- 1	DMSO	20	HCl	75
PP ₄₀₀ A- 2	DMSO/THF	10/7	Amberlite	75
PP ₆₀₀₀ A-3	DMSO	15	Amberlite	75
PP ₆₀₀₀ A-4	DMSO	15	HCl	75
PP ₆₀₀₀ A-5	DMSO	30	HCl	75
PP ₄₀₀ A-6*	Toluen	20	p-TSA	110
PP ₄₀₀ A-7*	Toluen	20	Amberlite	110
PP ₄₀₀₀ A-8	DMSO	20	H ₂ SO ₄	75

* Dean Stark sistemi ile yapılan reaksiyon

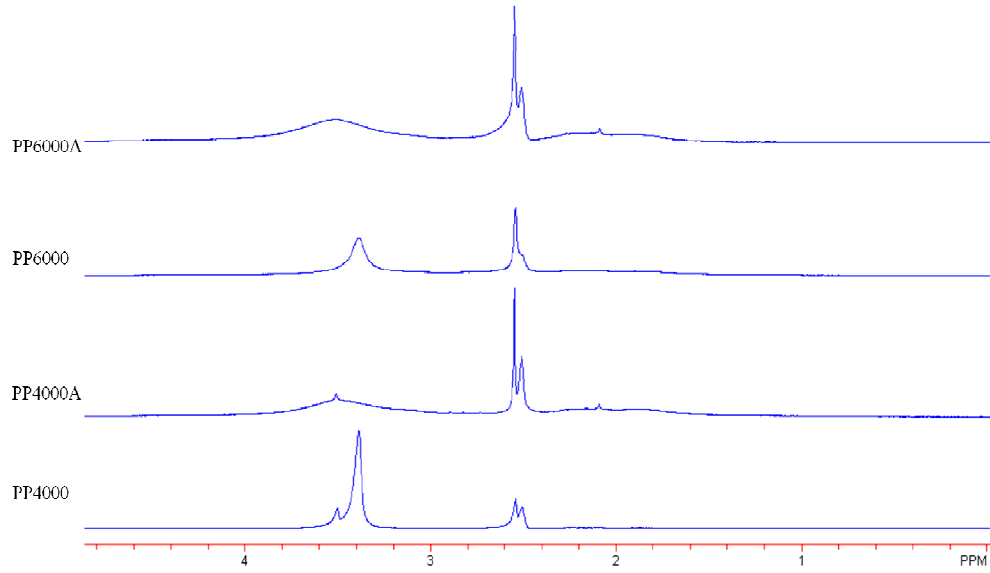
PEG modifiye polimerle ASA’nın modifikasyonuna ait IR spektrumları incelenmiştir (Şekil 4.8). Buna göre PEG modifiye polimerle, ASA bağlı PEG modifiye kopolimerin spektrumları arasında belirgin bir farklılık görülmemektedir. O halde PEG modifiye polimere ASA bağlanıp bağlanmadığı diğer yöntemlerle anlaşılabacaktır.



Şekil 4.8 : ASA bağlanmış PEG modifiye kopolimerin ve PEG modifiye kopolimerin FTIR spektrumları

PEG modifiye polimerle ASA’nın modifikasyonuna ait CDCl₃ ¹H-NMR spektrumlarına bakıldığında PP4000A ve PP6000A 2.08 ppm’de çıkan asetil piki aspirinin bağlandığını desteklemesine rağmen, 7.00 ppm’de beklenen aromatik halkaya ait protonlar görülmemektedir (Şekil 4.9). PEG’in molekül ağırlığıyla

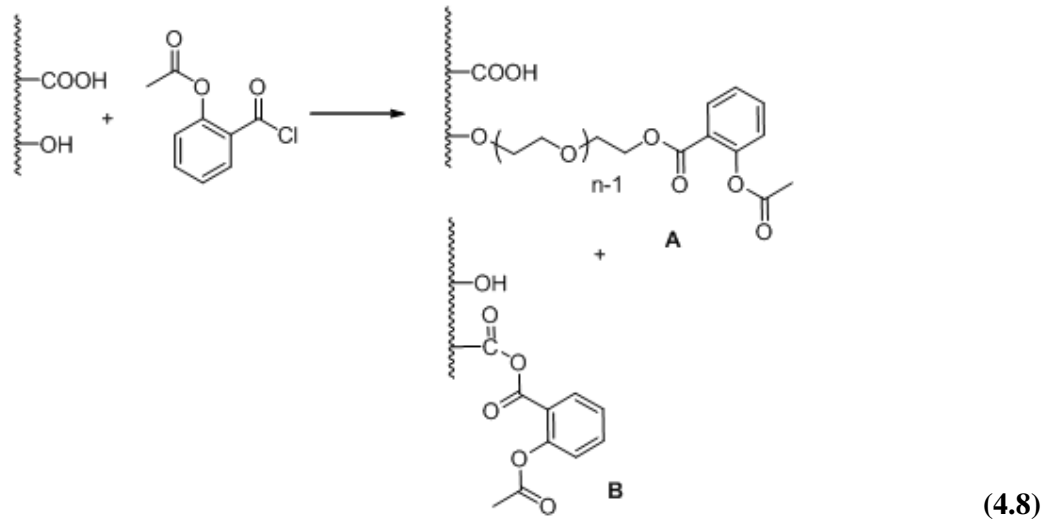
bağlantılı olarak sahip olduğu CH₂'lerin miktarının fazla olmasından dolayı 7 bölgesinde pik gürültü olarak algılanmıştır.



Şekil 4.9 : ASA bağlanmış PEG modifiye kopolimerin & PEG modifiye kopolimerin CDCl₃'da ¹H-NMR spektrumu

4.2.2 PEG modifiye polimere asetil salisilik asit klorür bağlanması

PEGilasyon ürünü olan PEG modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik asit)'in yapısındaki -OH grubuyla ASA'dan sentezlenen ASACl'nin (asetil salisilik asit klorür) reaksiyonu sonucu esterleşme ürünü oluşacağı düşünülmüştür (4.8) (Abzaeva K. A. v.d, 1997).



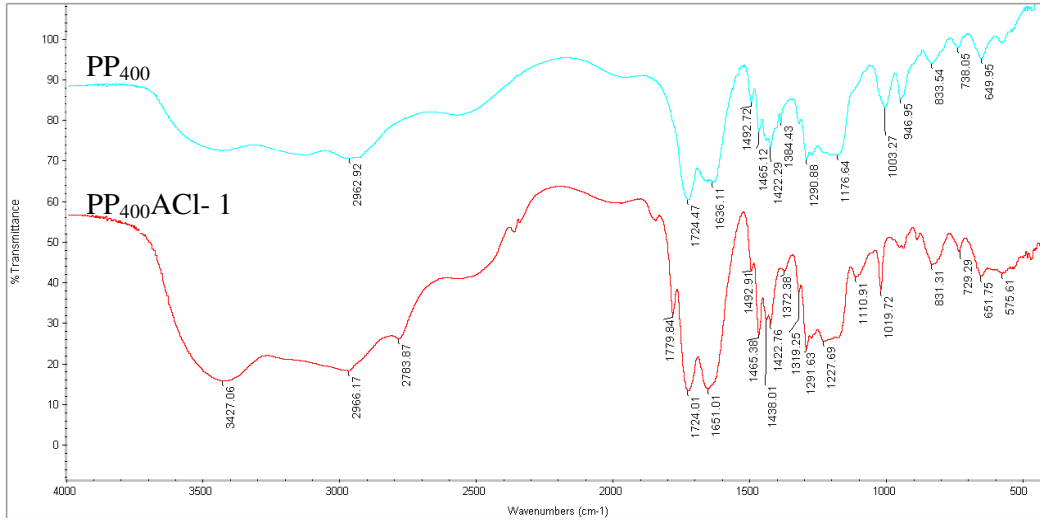
Literatürde belirtilen şartlarda sentezlenen ASACl (Khalikov v.d, 2006) PEG400 modifiye polimer ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonunda çözücü karışımından

ürün aseton ile çöktürölüp vakum etölvünde kurutuldu. Aracı grup üzerinden ASACI modifikasyonuna ait koşullar Çizelge 4.9’da görölmemektedir.

Çizelge 4.9 : Aracı grup bağılı polimerin ASACI ile modifikasyonu

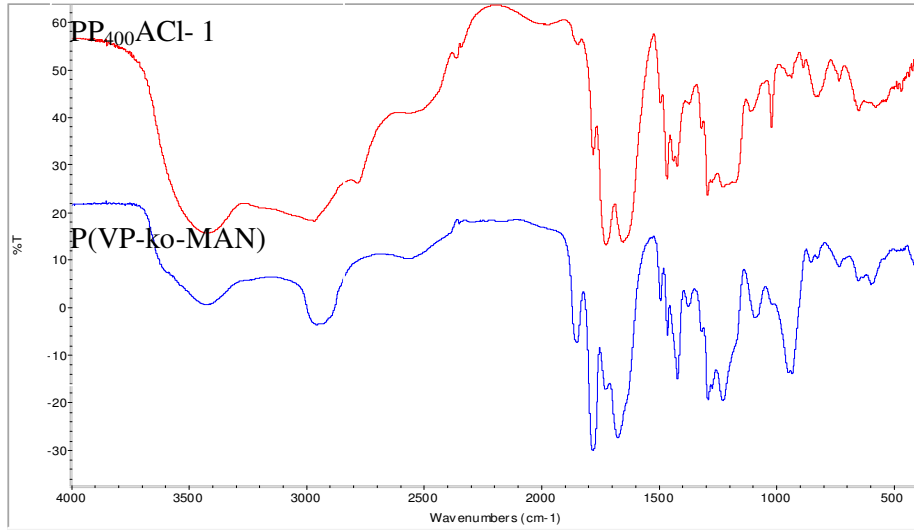
Deney Kodu	PP	Çözücü	Çözücü (ml)	Katalizör	Sıcaklık (°C)
PP ₄₀₀ ACI- 1	PP400	DMF	30	-	80
PP ₄₀₀ ACI- 2	PP400	DMF	30	Piridin	80

Reaksiyon sonucunda elde edilen PP₄₀₀ACI-1ürün karışımının FTIR spektrumuna bakıldığında 1847 cm⁻¹ve 1780 cm⁻¹ ‘de gözlenen iki adet karbonil bandı (veya anhidrit karbonil bandlarının) varlığı, PP₄₀₀ACI-1’de görülen 1651 cm⁻¹deki band, PP₄₀₀’de görülen 1636 cm⁻¹deki amid karbonili, ayrıca 3053 cm⁻¹’de görülen aromatik halkaya ait bantların oluşması ve 1738 cm⁻¹’de görülen ester gerilme, 1724 cm⁻¹’de asit gerilme bandının varlığıyla A ve B ürün karışımı içerdiğini göstermektedir.



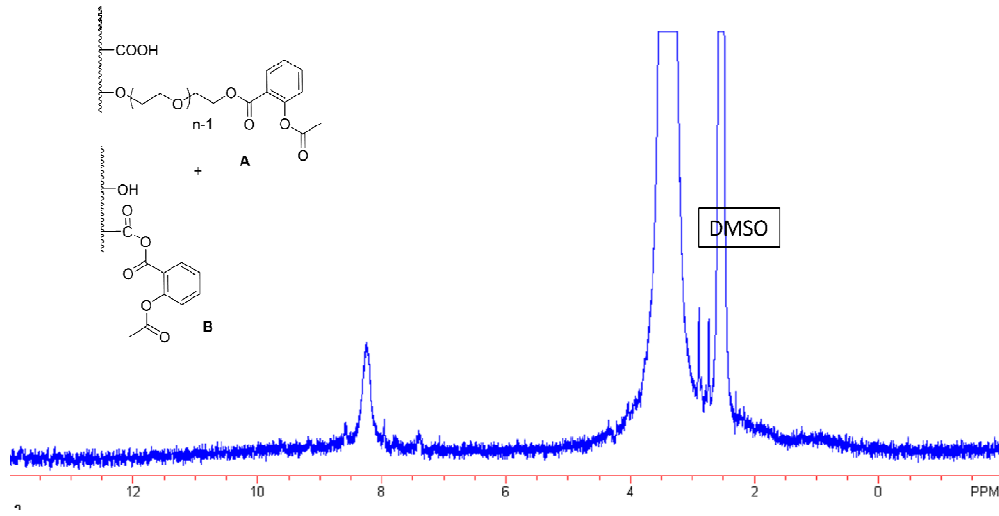
Şekil 4.10 : ASACI bağlanmış PEG modifiye kopolimerin ve PEG modifiye kopolimerin FTIR spektrumları

Şekil 4.10’a bakıldığında ASA modifiye kopolimerde oluşan iki adet karbonil bandının (anhidrit karbonil bandının) oluşumu görölmemektedir. Bu oluşumun saf polimerden farklı olduğunu görmek için, P(VP-ko-MAN)’a ait spektrumla, ASACI bağlanmış PEG modifiye kopolimerin spektrumu karşılaştırılmıştır (Şekil 4.11). Şekil 4.11’de anhidrit bandlarının birbirinden farklı olduğu görölmemektedir.



Şekil 4.11 : ASACI bağlanmış PEG modifiye kopolimerin ve kopolimerin FTIR spektrumları

NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 4.12) 12 ppm’de asit hidroksi piki, 8.7 ppm gibi düşük alanda yeni bir pik oluşumu görülmektedir. Abzaeva K. A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada poli(akrilol klorür) ve asetil salisilik asit’in modifikasyonu sonucunda aromatik halkaya ait piklerin 7.24-7.91 ppm’e kayması yapılmıştır desteklemektedir. Ayrıca Şekil 4.12’de 4.5 ppm’de laktam halkasına ait metin protonu ve 2.13 ppm’de asetil grubunun protonlarının net olarak görülmesi yeni bir yapının oluştuğunu düşündürmektedir (4.7 B ürünü). Bu oluşum ayrıca ASA’nın yapıda bulunduğunu da desteklemektedir.



Şekil 4.12 : ASACI bağlanmış PEG modifiye kopolimerin ¹H NMR spektumu

4.3 Termal Analizler

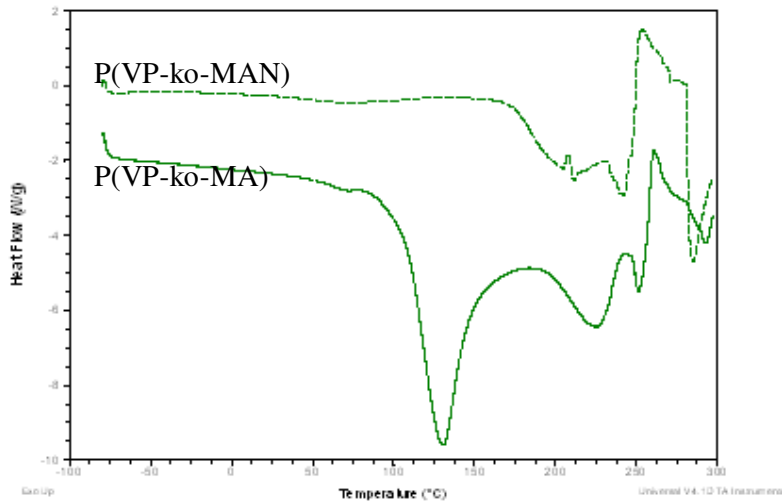
4.3.1 DSC analizleri

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, camsı geçiş sıcaklığı, kristallenme, çapraz bağ oluşumu, erime sıcaklığı ve çalışma ortamına göre bozunma ya da oksitlenmedir .

PEG'e ait DSC eğrisinde yaklaşık 64°C'de PEG'e ait belirgin erime piki görülmektedir. Yüksek sıcaklık bölgesinde, 380-410°C arasında, ısısal bozunma pikleri olarak değerlendirilebilecek pikler de görülmektedir.

Şekil 4.13'de görülen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik asit)'e ait DSC eğrisinde 130, 226, 252 ve 292°C'de 4 tane endotermik pik görülmektedir.

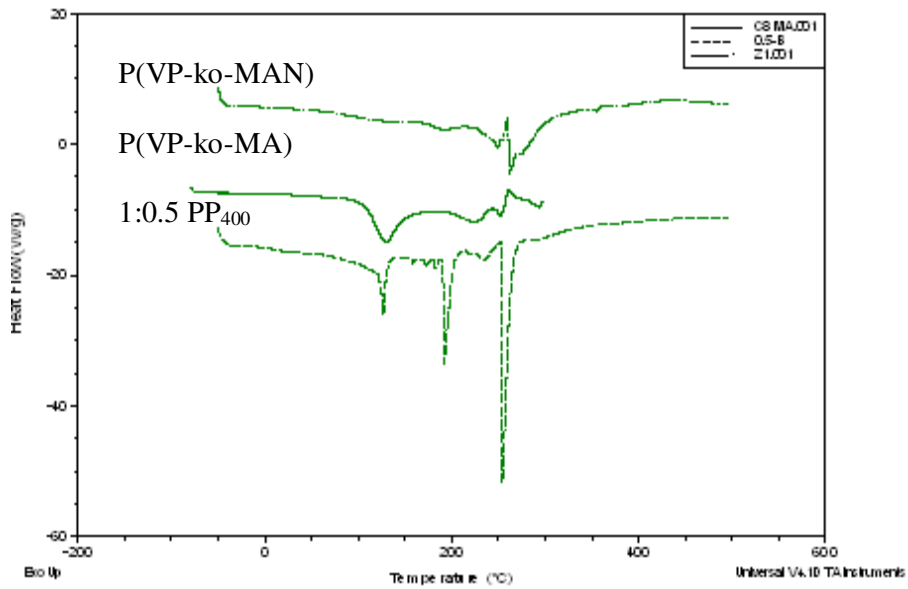
Şekilde ayrıca modifikasyonda kullanılan poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) kopolimerinin ve bu kopolimerin hidrolizi ile ele geçen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik asit)'e ait DSC termogramları birlikte görülmektedir. Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) için 201, 211, 242 ve 284°C'lerde, kopolimerin hidroliz ürünü ise 130, 226, 252 ve 292°C'lerde T_m ve/veya bozunma diyebileceğimiz pikler vermiştir. Görüldüğü gibi iki termogram birbirinden farklıdır.



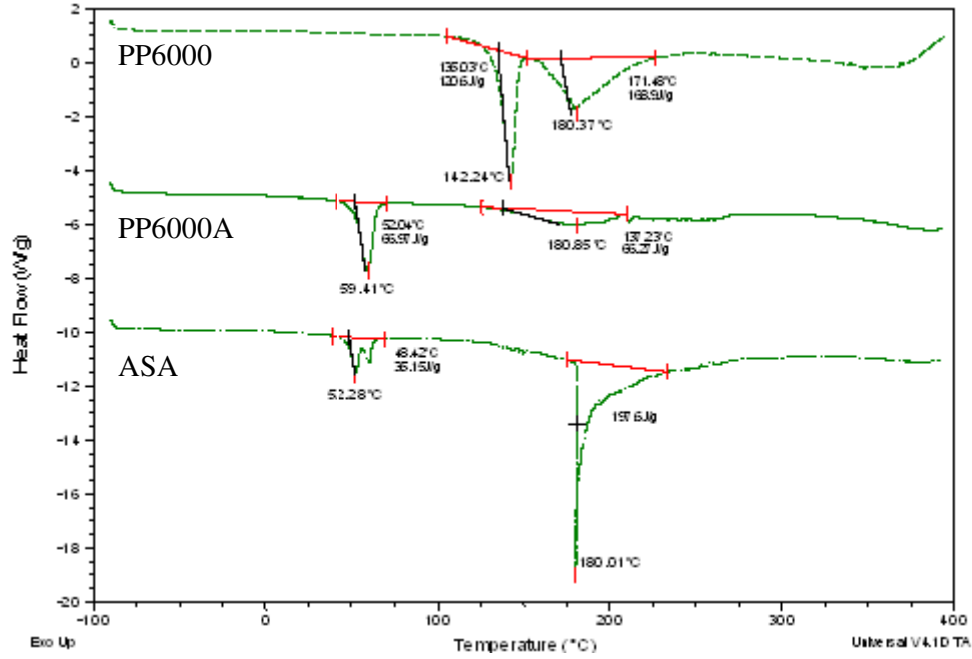
Şekil 4.13 : Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) ve poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik asit)'e ait DSC eğrileri

PVP-ko-MAN değişik oranlarda PEG400 ile modifikasyonların sonucunda elde edilen ürünün DSC eğrisi hem kopolimerden hem de hidroliz ürününden farklı oldukları belirlenmiştir (Şekil 4.14).

Kopolimerin anhidritine ve 1:0.5 oranında yapılan modifikasyon ürününe ait DSC eğrileri Şekil 4.14'te toplu olarak gösterilmiştir. 1:0.5 oranında yapılan modifikasyon ürününün DSC eğrisinde 126.72, 192.44 ve 255°C'de ısısal değişim görölmektedir. Bu değerler çıkış bileşiklerinden farklıdır. Polimerin asidine ve modifikasyon ürünlerine ait DSC eğrileri karşılaştırılmıştır. Aside ait DSC eğrisinde 130°C'de görölen ısısal bozunmaya ait sinyaller, modifiye ürüne ait DSC eğrisinde 126.72°C'de gözlenmektedir. Bu da ele geçen ürünlerde serbest –COOH fonksiyonel grubu olduğunu göstermektedir. Ancak modifiye polimerde, polimerin asidine göre diğer bozunmalar farklı olduğundan, ele geçen ürünlerin hidrolize uğramadığı ve modifikasyonun gerçekleştiği görölmektedir.



Şekil 4.14 : P(VP-ko-MAN), P(VP-ko-MA) ve 1:0.5 PP₄₀₀ ürünlerinin DSC eğrileri



Şekil 4.15 : PP6000, PP6000A ürünlerinin ve ASA'ye ait DSC eğrileri

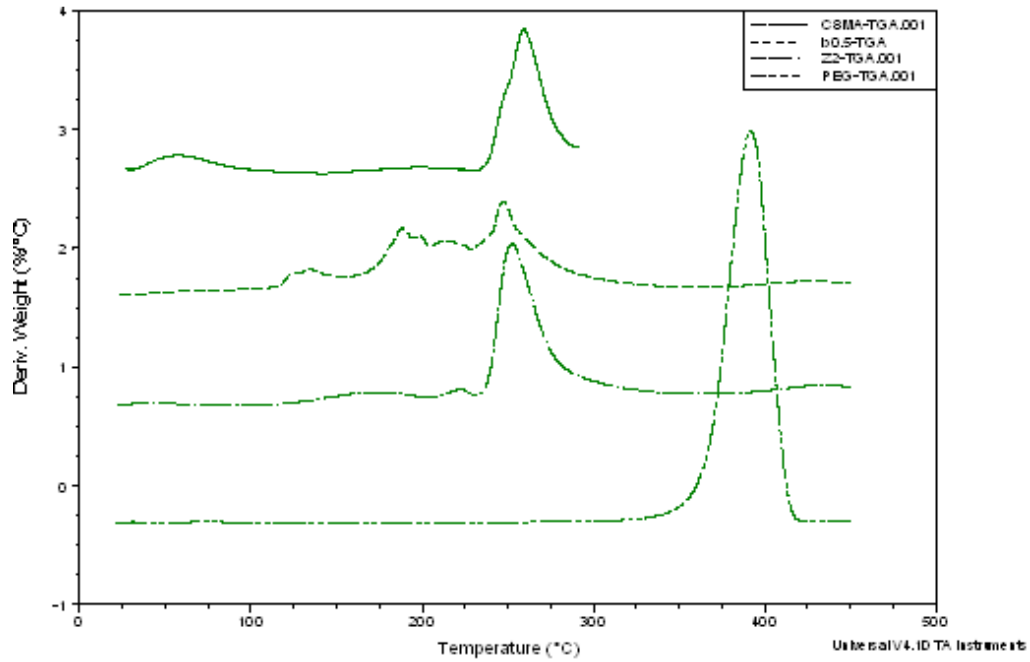
Şekil 4.15'teki DSC eğrilerine ait değerler kıyaslandığında PP6000'de gözlenen 59.41 °C deki ısısal değişim PP6000'nde bulunan tek ucu açık PEG'e ait olduğu düşünüldüğünde, ASA modifiye kopolimerde (PP6000A) benzer değer, 52.28°C de ve daha az görülmektedir. Ayrıca ASA ve PP6000A ait DSC eğrileri karşılaştırıldığında ASA'da gözlenen 180.37'ye ait ısısal değişim ASA modifiye kopolimerde 180.01'de görülmektedir. Bu iki olay PP6000'nin ASA modifikasyonunu desteklemektedir. DSC eğrilerine ait ısısal bozunma değerleri Çizelge 4.10'da özetlenmektedir.

Çizelge 4.10 : Çıkış bileşiklerine ve modifikasyon ürünlerine ait DSC sonuçları

BİLEŞEN KODU	ENDOTERMİK PİK MAKSİMUM (°C)
PVP-ko-MAN	201, 211, 242, 284
PVP-ko-MA	130, 226, 252, 292
1:0.5 P/PEG400	126.72, 192.44, 255
1:1.5 P/PEG400	134.58, 202.82, 224.92
PP6000	59.41, 180.85
ASA	142.24, 180.37, 367.35
PP6000A	180.01, 52.28

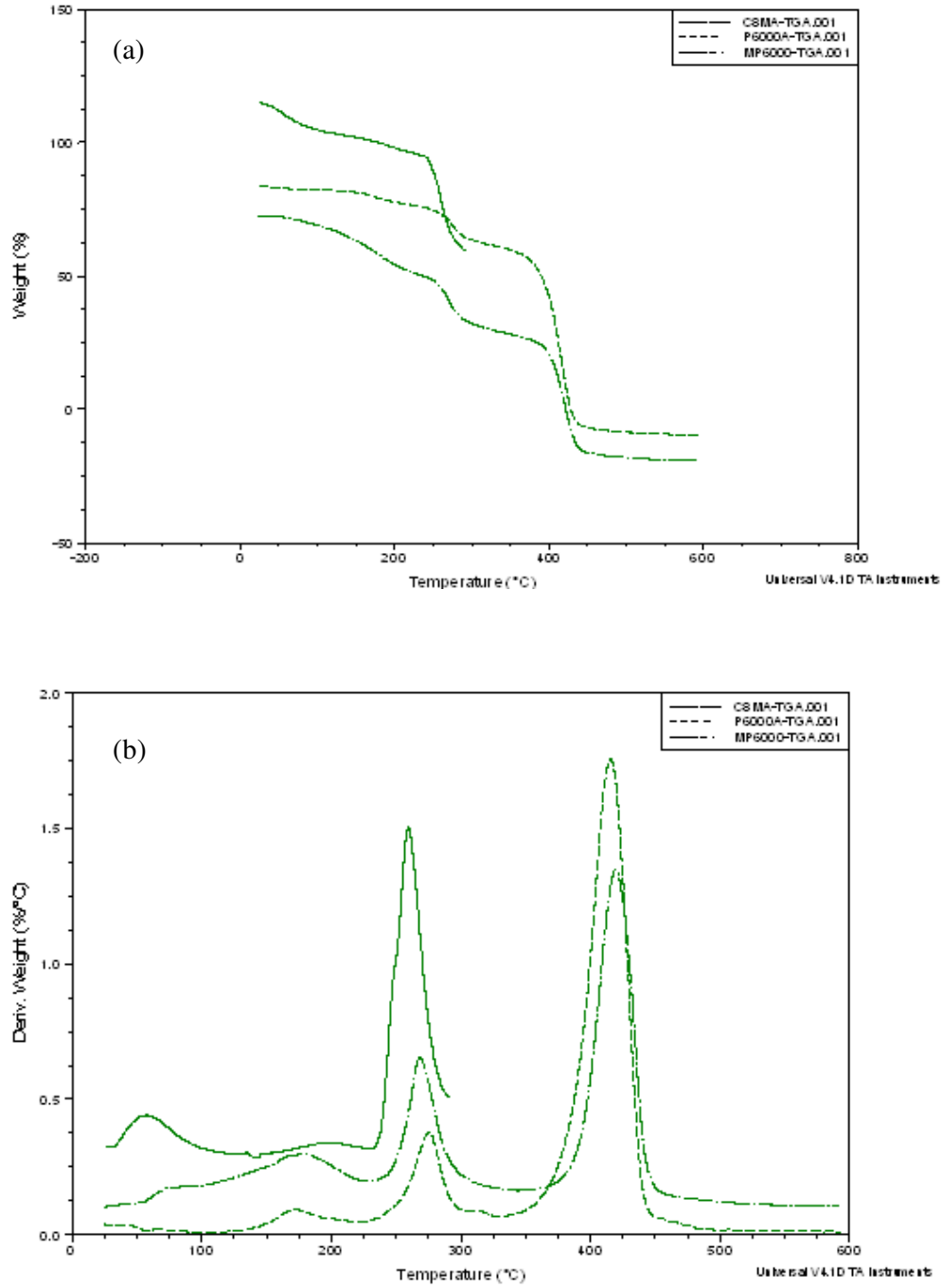
4.3.2 TGA analizleri

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 meydana gelen kütle kayıpları tespit edilmektedir. Elde edilen sıcaklık-kütle kaybı grafiğinden, kırılmanın meydana geldiği sıcaklık değeri, bozulma sıcaklığı olarak tespit edilmektedir (Ahmetzade v.d., 2007).



Şekil 4.16 : PVP-ko-MAN, PVP-ko-MA, 1:0.5 PP₄₀₀ ve PEG400'e ait TGA eğrileri

PVP-ko-MAN, PVP-ko-MA, PEG400 ve modifikasyon ürününün TGA eğrileri incelendiğinde (Şekil 4.16) PEG400 ile modifikasyon ürünlerinde görülen piklerin birbirlerinden oldukça farklı oldukları gözlenmektedir. PVP-ko-MAN ile PEG modifiye ürününün TGA eğrileri incelendiğinde (Şekil 4.16), polivinilpirolidon-ko-maleik aside ait pikler ile modifikasyon ürünlerine ait piklerin birbirlerinden farklı oldukları görülür. Bu da kopolimerin modifikasyon sırasında hidroliz olmadığını, modifikasyonun başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 4.17 : Sırasıyla P(VP-ko-MA), PP6000 ve PP6000A'nın (a) TGA eğrileri, (b) türevlerinden pik maksimumları

Çizelge 4.11'de, P(VP-ko-MAN), P(VP-ko-MA), PP400, PP4000, PP6000 ve PEG'e ASA ile yapılan modifikasyondan PEG4000-A ve PEG6000-A, PEG modifiye polimer üzerinden yapılan modifikasyon sonucu ele geçen PP4000A ve PP6000A ürünlerinin termal analiz sonuçları özetlenmiştir.

P(VP-ko-MAN) ile hidroliz ürünü P(VP-ko-MA) ve PP6000 ile ASA modifiye olan PP6000A modifikasyon ürününün TGA eğrileri incelendiğinde (Şekil 4.17, Çizelge 4.11), poli(N-vinil 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 4.11 : Çıkış bileşiklerine ve modifikasyon ürünlerine ait TGA sonuçları

BİLEŞEN KODU	T*	T ₄₀	T ₆₀
PVP-ko-MAN	253.87	261.8	!
PVP-ko-MA	259.23	290.94	263.13
PP400 (1:0.5)	247.74	267.57	231.8
PP400 (1:1)	197.45	268.27	228.99
PP400 (1:1.5)	251.27	277.10	237.81
PP4000	266.34	253.03	286.08
PP4000A	271.60	269.37	308.49
PP6000	268.55	298.48	422.41
PP6000A	273.05	272.32	320.11

T* Maksimum kütle kaybının olduğu sıcaklık

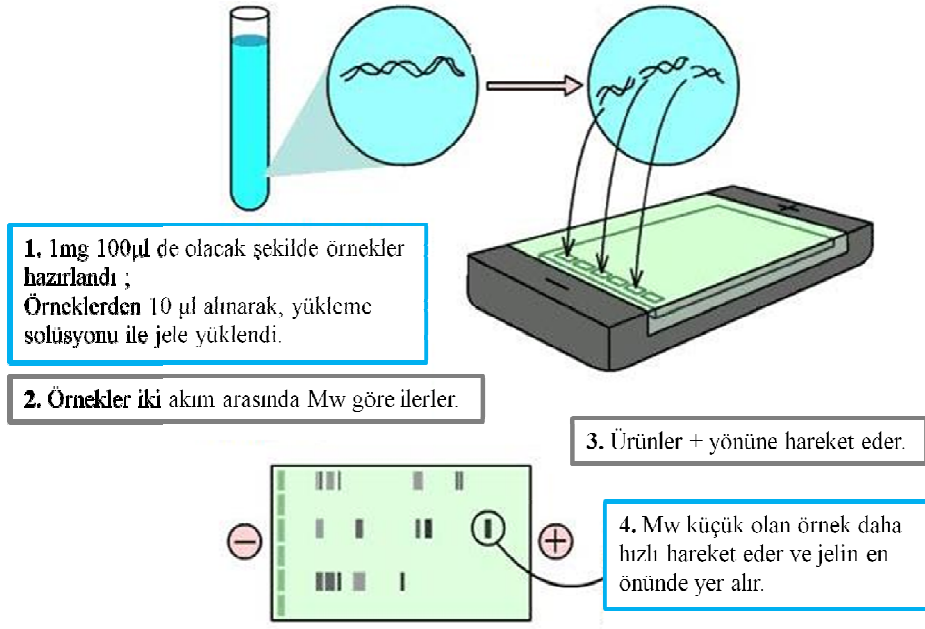
T₄₀ %60 kütle kaybının olduğu sıcaklık

T₆₀ %40 kütle kaybının olduğu sıcaklık

4.4 Elektroferez

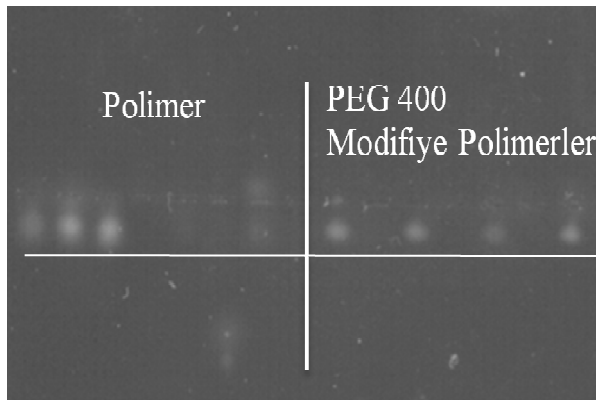
Elektroferez yapılması istenen örneklerin 1X TAE içerisinde 1mg 100µl de olacak şekilde çözeltileri hazırlandı ve herbir çözeltiden 10 µl alınarak jel kuyularına aktarıldı. Daha sonra sistem bir güç kaynağına bağlanıp akım uygulanarak (-) yüklenen örneklerin, (+) kutba doğru ilerlemesi sağlandı. Molekül büyüklüğü daha küçük ve yüklenme miktarı daha fazla olan moleküller daha hızlı ilerlediği için, elektroferez sonunda öteki moleküllerden daha ilerde kalmış olduğu görülmektedir (Şekil 4.18).

JEL ELEKTROFOREZ



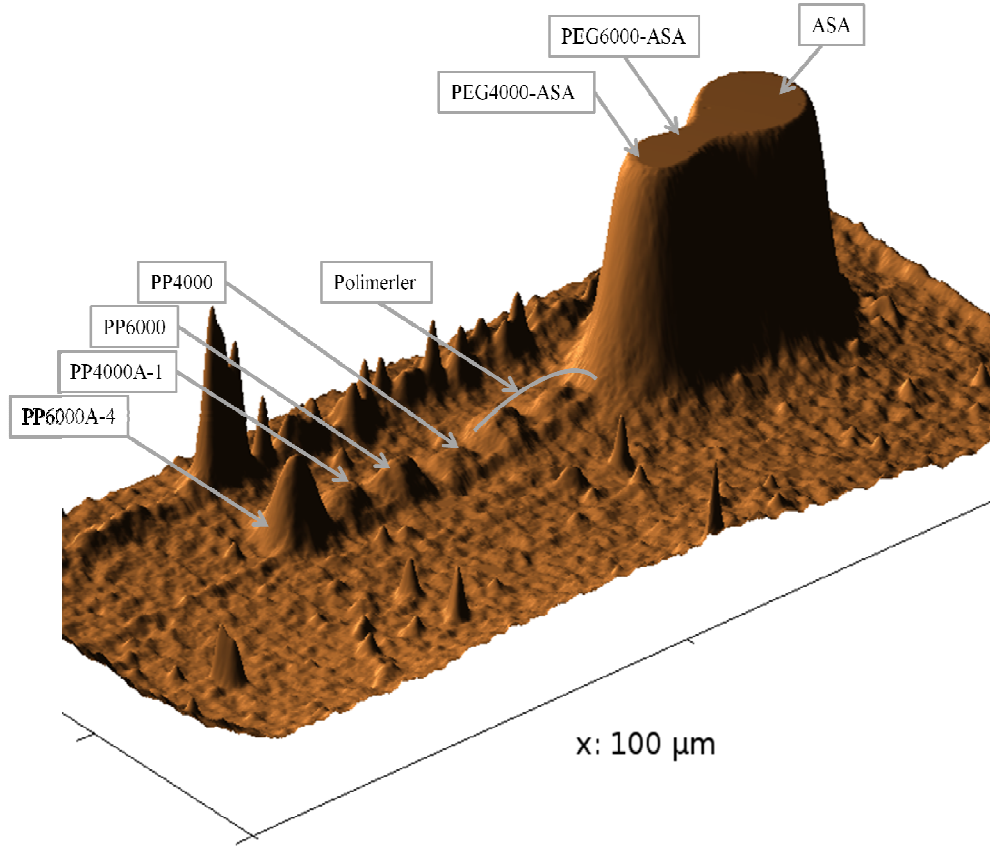
Şekil 4.18 : Jel elektroforezde polimer ve modifiye polimerlerin yürüme prensibi

Polimerlerin ve 1:0.5, 1:1, 1:1.5, 1:2 oranın sentezlenen PEG 400 modifiye polimerlerin jel elektroforezine bakıldığında modifiye ürünler ile polimerlerin yürümesine bakıldığında farklı yerlerde görülmektedir. Modifikasyon sonucu oluşan ürünlerin molekül ağırlığının polimere göre artış gösterdiği daha önce bulunmuştu (Çizelge 4.7). Elektroforez sonunda floresans yapabilen örneklerin bilgisayar bağlantılı floresan ışık altında incelenmesi sonucunda elde edilen görüntüde (Şekil 4.19), molekül ağırlığı küçük olan polimerlerin modifiye ürünlere göre daha çok ilerlediği gözlenmiştir.



Şekil 4.19 : P(VP-ko-MAN) ve PP400'lerin elektroforezi

Polimere aracı grup üzerinden ASA bağlanması sonucu elde edilen ürünler PP6000A-4, PP4000A1 ve PP4000, PP6000, P(VP-ko-MAN), ASA, PEG4000-ASA ve PEG6000-ASA'nın agoroz jel elektroforezine ait görüntü Şekil 4.20'deki görünüme dönüştürülmüştür. Band şiddeti arttıkça tepelerin boyu ve çapı arttığı gözlenmiştir. İlk üç örnekte ASA bulunması band şiddetlerini arttırdığından üç örnek birleşmiş durumdadır. En belirgin olan ASA bağlandığını band şiddetindeki artış ile kanıtlayan PP6000A-4 örneğine aittir . PP4000, PP6000 ve PP4000A-1 hemen hemen aynı görünümündedir. Bu da PP4000A-1 örneğindeki ASA miktarının yok ya da çok az olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.20 : ASA, PEG4000-ASA, PEG6000-ASA, , P(VP-ko-MAN), PP4000, PP6000, PP4000A-1 ve PP6000-A4

4.5 PEG ve ASA ile Modifiye Edilen PVP-ko-MAN'ın Kontrollü Salımı

Ester grupları asidik ve bazik ortamda hidroliz olurlar. Bu özellikten faydalanılarak ester grupları taşıyan modifiye kopolimerin, değişik pH'larda hidrolizi gerçekleştirilmiştir.

4.5.1 ASA'nın molar ekstinksiyon katsayılarının hesaplanması

ASA'nın standart çözeltisinden (100 ppm) gerekli seyreltmeler yapılarak hazırlanan örneklerin çeşitli tampon pH (4, 7.4, 9)'larında molar ekstinksiyon katsayıları hesaplanmıştır.

ASA ve SA'ya ait molar ekstinksiyon katsayıları maksimum dalga boyuna göre Çizelge 4.12'te verilmektedir. Elde edilen molar ekstinksiyon değerlerinden, çözeltideki ASA miktarı hesaplanmıştır (Bölüm 4.5.2).

Çizelge 4.12 : SA ve ASA'ya ait molar ekstinksiyon katsayıları

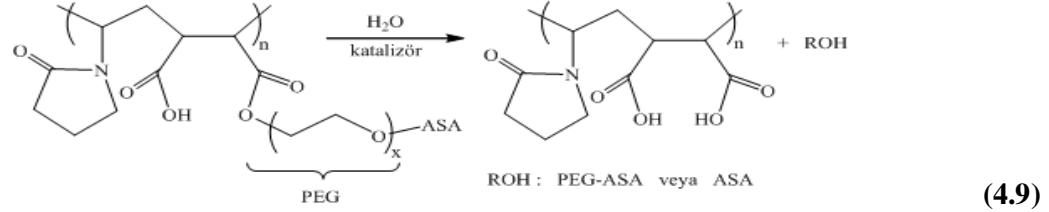
ASA pH	Max Absorpsiyon	Molar Ekstinksiyon Katsayısı (ϵ)
ASA 4	230	0.01079
ASA 4	268	0.00261
ASA 7.4	202	0.01307
ASA 7.4	268	0.00232
ASA 9	202	0.03594
ASA 9	217	0.02828
SA 4	247	0.02193
SA 4	313	0.0229
SA 7.4	201	0.02421
SA 7.4	231	0.06654
SA 7.4	295	0.01994
SA 9	201	0.19291
SA 9	228	0.02563
SA 9	295	0.02006

4.5.2 ASA'nın kontrollü olarak salımı

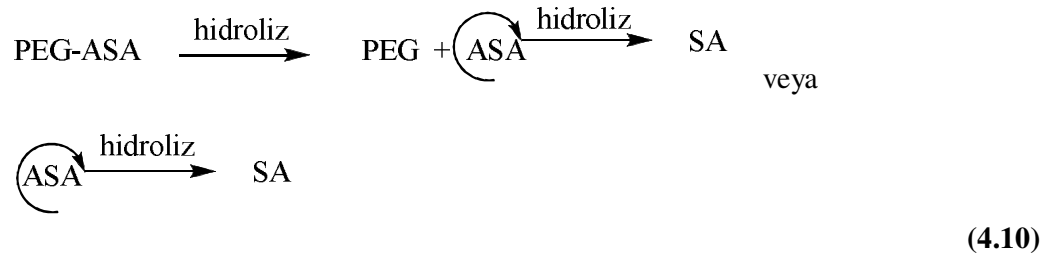
ASA hidrolizi oluşan SA miktarıyla tayin edilebilmektedir. Kokot Z. ve Burda K.'nın yaptıkları çalışmada ASA içeren kontrollü salım tabletinin salımını UV spektrofotometresi ve HPLC methodu ile incelemişlerdir. Çalışmalarının sonucunda iki yöntemle elde ettikleri verileri karşılaştırdıklarında yaklaşık % 1'lik bir fark bulmuşlardır (Kokot Z. ve Burda K., 1998). Bu veriden yola çıkarak, PEG modifiye

polimere bağlı ASA'nın kontrollü salımının incelenmek için UV spektroskopisi kullanılmıştır.

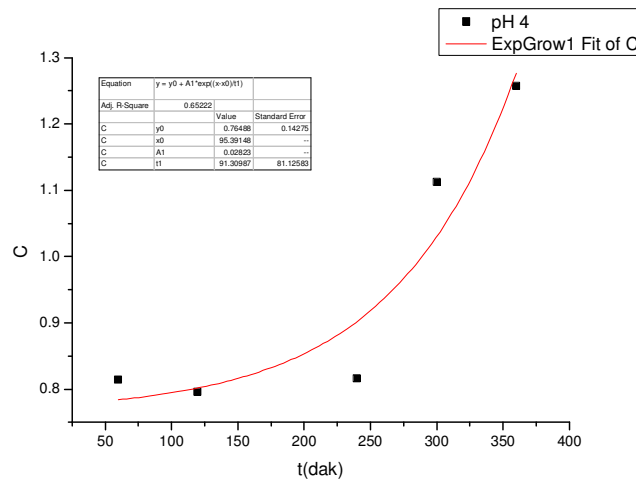
Modifiye polimerin hidrolizi iki noktadan olduğu düşünülmektedir (4.9).



Her bir hidroliz sonucunda asetil grubunun koptuğu ve çözeltide SA oluşumu gözlenmiştir (4.9). Sonuç olarak ASA içeren modifiye kopolimerin sulu çözeltisinde oluşan SA miktarı incelenmiştir (4.10).



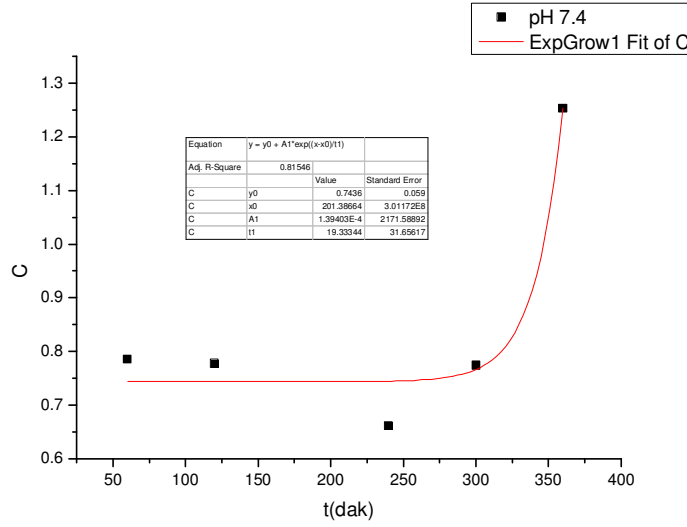
PP6000-A örneğinin, farklı pH'larda (pH:4, pH:7.4 ve pH:9), UV spektroskopisinde 201 nmde, kontrollü salımı incelenmiş ve üç pH içinde ASA'nın hidroliz süresinin uzadığı gözlenmiştir.



Şekil 4.21 : pH:4 ortamında PP6000-A kontrollü salımı

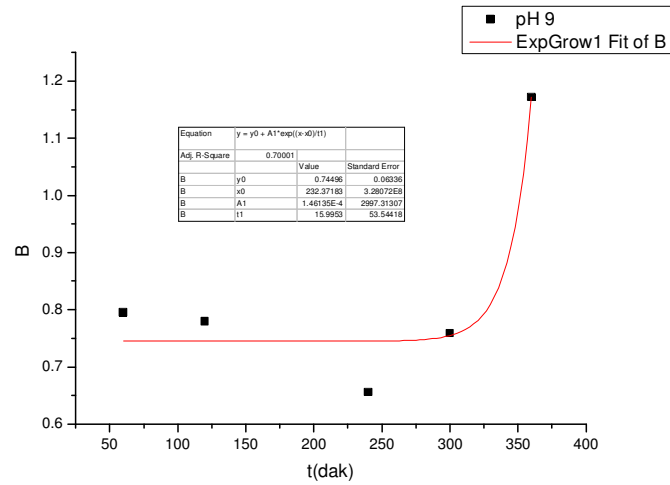
Şekil 4.21'de pH:4 ortamında PP6000-A için konsantrasyon-zaman grafiğine bakıldığında konsantrasyondaki artış daha kısa zamanda artmaktadır. Bu artış

hidrolizin asetil salisilik asit üzerindeki asetil grubunu ($-\text{COCH}_3$) atarak asetil salisilik asitin salisilik asite hidroliz görüşünü desteklemektedir.



Şekil 4.22 : pH:7.4 ortamında PP6000-A kontrollü salımı

PP6000-A salımı için, pH:7.4 ortamında konsantrasyon-zaman grafiğine bakıldığında, konsantrasyonun ilk saatlerde neredeyse sabit kalırken daha sonra arttığı görülmektedir (Şekil 4.22). Asetil salisilik asitin kontrollü salımını incelemek amacıyla Yu Tang ve Jagdish Singh tarafından yapılan çalışmada, pH:7.4 fosfat tamponunda biyoyıkılır bir polimer olan polilaktik glikolik asit (PLGA) ve. PEG400 kullanmış ve salım sonucunda ASA'nın yarılanma ömrü yedi gün olarak bulunmuştur (Tang Y. ve Singh J., 2008).



Şekil 4.23 : pH:9 ortamında PP6000-A kontrollü salımı

PP6000-A için bazik ortamdaki konsantrasyon-zaman grafiğinde (Şekil 4.23) de, konsantrasyonun ilk saatlerde neredeyse sabit kalırken daha sonra arttığı görülmektedir. Artan zamanla birlikte pH:7.4 ve pH:9 salım grafiği birbirine benzemektedir. Bu artışlar da ilk aşamda ASA modifiye polimerden PEG-ASA'nın hidrolizine ve daha sonra ASA'nın SA hidrolizi görüşünü desteklemektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in kontrollü salımında kullanılmasına ait bu çalışma ve sonuçlarını aşağıdaki gibi özetleyebiliriz:
- Poli(N-vinil 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 pirolidon-ko-maleik anhidrit), alternatif kopolimeri elde edilmiştir.
- Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in asetil salisilik asit ile bağlanabilmesi aracı bir grup (PEG) vasıtasıyla gerçekleşmiştir.
- Sentezlenen kopolimer PVP-ko-MAN ve PEG400 1:0.5, 1:1, 1:1.5 ve 1:2 oranlarında reaksiyona sokularak modifiye edilmiştir ve en iyi verim 1:0.5 ve 1:1 oranlarında bulunmuştur.
- Kopolimerin PEG ile modifikasyonu için katalitik miktarda kullanılan HCl ve Amberlite katalizörleriyle elde edilen ürünlerin aynı olduğu gözlenmiştir.
- Kopolimerin farklı molekül ağırlıklarına sahip PEG ile esterleşmesinde lt'deki gr miktarının önemli olduğu, çözeltideki g/lt artmasıyla oluşan ürünün verimi azaldığı görülmüştür.
- PEG modifiye kopolimerlerin termal özelliklerinin değiştiği tespit edilmiştir.
- Molekül ağırlığı büyük olan PEG6000'nin PEG400 veya PEG4000'e göre ASA ile daha kolay gözlemlenmiştir (Elektroforez).
- ASA modifiye kopolimer HCl katalizör varlığında en iyi verimle oluşmuştur.
- ASA modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik asit)'in vücut sıcaklığında (37 °C), pH: 4, pH: 7.4 ve pH: 9.0'daki in vitro olarak hidroliz reaksiyonları incelenmiştir.
- ASA modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik asit) ile ASA hidroliz süreleri karşılaştırıldığında ASA'nın yarı ömrünün uzadığı gözlenmiştir.

- ASA modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik asit)'in hidrolizi HPLC metodu ile incelenebilir ve hidrolizin oluşum mekanizması bulunabilir.
- ASA modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik asit)'in, pH: 4, pH: 7.4 ve pH: 9.0'daki in vivo olarak hidroliz reaksiyonlarının incelenmesinde yarar vardır.

KAYNAKLAR

- Abzaeva K.A., Zhdankovich E.L., Sherstyannikova L.V., Kozyreva O.B. ve Voronkov M. G.**, 1997. Modification of Poly(Acryloyl Chloride) by Acetylsalicylic Acid, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **31**(9), 497.
- Ahmed F. E.**, 2005. Effect of Diet, Life Style, and Other Environmental/ Chemopreventive Factors on Colorectal Cancer Development, and Assessment of the Risks, *Journal of Environmental Science and Health Part C*, **22**, 91-148.
- Ahmetzade, Perviz, Yılmaz, Mehmet, Yılmaz, Mesude**, 2007. Epoksi Reçine İle Modifiye Edilen Bitümlerin Fiziksel Özellikleri Üzerinde Yaşlanmanın Etkisi, Fırat Üniv. Fen ve Müh. Bil. Dergisi
- Ainaoui, A. ve Vergnaud, J.M.**, 1998. Assessment of blood level with controlled-release dosage forms: Effect of the rate constant elimination of the drug, *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **23**, 383.
- Ajun W., Yan S., Li G., Huili L.**, 2009. Preparation of aspirin and probucol in combination loaded chitosan nanoparticles and in vitro release study, *Carbohydrate Polymers*, **75**, 566–574.
- Akar, A.**, 1982, Polimer Kimyasına Giriş, İ.T.Ü., Fen-Edebiyat Fakültesi, Maslak-İstanbul
- Atıcı O.**, 1996 Maleik anhidrit/vinil pirolidon kopolimerinin sentezi ve endüstriyel incelenmesi, İ.T.Ü. Araştırma Fonu destekli tamamlanmış proje
- Azori M.**, 1988. Polymeric Prodrug systems based on poly(N-vinylpyrrolidone-alt-maleic anhydride, *Poly. in Med.*, **3**, 189-199.
- Baysal B.**, 1994, Polimer Kimyası, 2. Baskı
- Benet, L.Z.**, 1978. Effect of route of administration and distribution on drug action, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **6**, 559.
- Brannon-Peppas L. ve Vert M.**, 2000. Polyactic and polyglycolic acids as drug delivery carriers, *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, p. 345-367, Eds.: D. Wise, L. Brannon –Peppas, A.M. Klibanov, R. Langer, A.G. Mikos, N.A. Peppas, D.J. Trantolo, M.J. Yaszemski, G.E. Wnek, Dekker, New York.
- Brannon-Peppas L.**, (1997), Polymers in Controlled Drug Delivery, *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, Alınış tarihi 15 Şubat, 2009 <http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/003.html>
- Brannon-Peppas L.**, 1995. Recent advances on the use of biodegradable microparticles and nanoparticles in controlled drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, **116**, 1-9.

- Bruice P.Y.** 2004. *Organic Chemistry (4th. Ed.)*, Prentice Hall, Inc.
- Chitanu, G.C., Bacu, E., Couture, A., Grandclaudon, P., Singurel, ve G., Carpov, A.**, 2002. Potential drug delivery systems from maleic anhydride copolymers and phenothiazine derivatives, *Eur. Poly. J.*, **38**, 1509-1513.
- Cowie, J.M.G.**, 1973, *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials*, Int. Text Book Co.
- Dash Alekha K. Ve Cudworth II Gregg C.**, 1998. Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, **40**(1), 1–12.
- Declan M. Devine, Sinead M. Devery, John G. Lyons, Luke M. Geever, James E. Kennedy, Clement L. Higginbotham** (2006) Multifunctional polyvinylpyrrolidinone-polyacrylic acid copolymer hydrogels for biomedical applications, *International Journal of Pharmaceutics* **326** (2006) 50–59.
- Devine D. M., Devery S. M., Lyons J. G., Geever L. M., Kennedy J. E., Higginbotham C. L.**, 2006. Multifunctional polyvinylpyrrolidinone-polyacrylic acid copolymer hydrogels for biomedical applications, *International Journal of Pharmaceutics*, **326**, 50–59.
- Eldem T.**, 1990. Studies with carrier glyceodiphosphate and its prodrug estrogen glycerodiphosphate, Dissertian ETH. Nr. 9110, Zürich.
- Fiorucci S., Distrutti E., Mencarelli, A., Morelli A., Laufor S. A., Cirino G., Wallace J. L.**, 2003. Evidence that 5-lipoxygenase and acetylated cyclooxygenase 2-derived eicosanoids regulate leukocyte–endothelial adherence in response to aspirin, *British Journal of Pharmacology*, **139**, 1351–1359.
- Fix, J.A.**, 1996. Oral controlled release technology for peptides: status and future prospects, *Pharmaceutical Research*, **13**, 1760.
- Flóra Fehérvári, Mária Azori**, 1987, Analysis of the role of complex in the alternating copolymerization of N-vinylpyrrolidone and maleic anhydride, *Polymer bulletin* **18**, 225-232.
- Francesco M. Veronese and Gianfranco Pasut**, 2005. PEGylation, successful approach to drug delivery, *Drug discovery Today*, **21**, 1451-1458
- Georgiev , G., Konstantinov, C., ve Kaboivanov, V.**, 1992. Role of the Charge-Transfer Complex during the Copolymerization of N-Vinylpyrrolidone and Maleic Anhydride, *Makromolecules*, **25**, 6301-6308.
- Gupta P., Vermani K., Garg S.**, 2002. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery, *Drug Discovery Today*, **7**(10), 569-579.
- Gürsoy A. Z.**, 2002, Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Derneği, İstanbul
- Hall, H.K. ve Padias, A.B.**; 2001, “Charge Transfer” Polymerization and the Absence Thereof!, *J. Pol.Sci, Part A* **39**, 2069-2077.

- Hanna, M.W.; Ashbaugh, A.L.**, 1964. Nuclear magnetic resonance (N.M.R.) study of molecular complexes of 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane and aromatic donors, *J. Phys. Chem.*, **68**, 811.
- Heller J, Hoffman AS.**, 2004, Drug delivery systems. Biomaterials science: An introduction to materials in medicine, 2. Baskı, San Francisco, CA: Elsevier Academic Press; 628-648.
- Jiang, H. And Zhu, K.**, 2001, Synthesis and characterization of new biodegradable fluorescing poly(amide-anhydrides), *Society of Chemical Industry*, **50**, 722-727.
- Karahasanoğlu M.**, 2002, Modifiye Vinil Prolidon Kopolimerinin Kontrollü Salınımında Kullanımı, *Yüksek Lisans Tezi*, İ.T.Ü. Kimya Bölümü
- Keskin B.**, 2008, Maleikanhidrit Kopolimerinin Parasetamol İle Kimyasal Modifikasyonu Ve Kontrollü Salınımının İncelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, İ.T.Ü. Kimya Bölümü
- Khalikov Sh. Kh., Kodirov M., ve Alieva S. V.**, 2006. Synthesis and anti-inflammatory activity of acetylsalicylamino acids and peptides, *Chemistry of Natural Compounds*, **42**, 204-207.
- Kokot Z. ve Burda K.**, 1998. Simultaneous determination of salicylic acid and acetylsalicylic acid in aspirin delayed-release tablet formulations by second-derivative UV spectrophotometry, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **18**, 871-875.
- Konsulov V., Lyapova A., Petrov G., Eremieva B., Saha P.**, 2008. Synthesis and Modification of Amphiphilic Copolymers of N-Vinylpyrrolidone Containing Nitroxide Radicals, *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy*, **43**(3), 297-302.
- Langer Robert**, 1993. Polymer-Controlled Drug Delivery Systems, *Acc. Chem. Res.*, **26**(10), 537-542.
- Laure, A. v.d** , 2001. Mechanisms Leading to an Oriented Immobilization of Recombinant Proteins Derived from the P24 Capsid of HIV-1 onto Copolymers, *Bioconjugate Chem.*, **12**, 972-979.
- Lazarus, J., ve Cooper, J.**, 1961. Absorption, testing and clinical evaluation of oral prolonged-action drugs, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **50**, 715.
- Linehan, D. J.**, 1978. The update by plants of polymaleic acid: A polycarboxylic acid structurally related to those of soils, *Plant and Soil*, **50**, 625-632.
- Lipowski I.**, Avustralya Patenti 109, 438 1938 tarihli
- Longer, M.A. ve Robinson, J.R.**, 1990. Sustained-release drug delivery systems, *Remington's Pharmaceutical Science*, p. 1676, Eds.: A.R. Gennaro, G.D. Chase, A.D. Marderosian, S.C. Harvey, D.A. Hussar, Marck Printing Company, Easton.
- Lowman A. M., Peppas N. A.**, Hydrogels, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, p. 397-418, Ed.: E. Mathiowitz, Wiley, New York.
- Mark, F., H., Biakales, M.**, 1991. Encyclopedia of polymer science and engineering, **11**, 739-755.

- Mathiowitz E., Kreitz M. R., Brannon-Peppas L.**, 1999. "Microencapsulation" Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, New York, Wiley, 493-546.
- Narasimhan B., Peppas N. A.**, The role of modeling studies in the development of future controlled release devices, *Controlled Release: Challenges and Strategies*, p. 529-557, Ed.: K. Park, ACS, Washington, DC.
- Pasquale, J.A.**, 2002. Ph. D. Thesis, Synthesis and Characterization of Multi-Component Polymeric Materials Prepared via Free Radical Polymerization
- Pasut G, Canal F, Dalla Via L, Arpicco S, Veronese FM, Schiavon O.**, 2008. Antitumoral activity of PEG-gemcitabine prodrugs targeted by folic acid, *Journal of Controlled Release*, **3**, 127, 239-248.
- Pepinsky R. B., Legafe D.J., Gill A., Chakraborty A., Vaidyanathan S., Green M., Baker D.P., Whalley E., Hochman P.S., Martin P.**, 2001. Improved pharmacokinetic properties of a polyethylene glycol-modified form of interferon- β -1a with preserved in vitro activity, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **297**, 1059-1066.
- Peppas N. A., Reinhard L. T.**, Solute diffusion in swollen membranes.I. A new theory, *Journal of Membrane Science*, **15**, 275-287.
- Qian G., Ma J., Zhou J., He B. ve Wang D.**, 1997. Chemical Modification of E. coli L-Asparaginase with Polyethylene Glycol Grafted Vinylpyrrolidone-Maleic Anhydride Copolymer, *Polymers for Advanced Technologies*, **8**, 581-586.
- Robinson, J.R., ve Gauger, L.J.**, 1986. Formulation of controlled release products, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **78**, 676.
- Rzaev Z.M.O.**, 2000. Complex-radical alternating copolymerization, *Prog. Polym. Sci.*, **25**, 163-217.
- Sadeghi R. ve Zafarani-Moattar M. T.**, 2004. Thermodynamics of aqueous solutions of polyvinylpyrrolidone, *J. Chem. Thermodynamics*, **36**, 665-670.
- 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.
- Siegel S.J., Kahn J. B., Metzger K., Winey K. I., Werner K., Dan N.**, 2006. Effect of drug type on the degradation rate of PLGA matrices, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **64**, 287-293.
- Simoa C., Cifuentes A., Gallardo A.**, 2003, Drug delivery systems: polymers and drugs monitored by capillary electromigration methods, *Journal of Chromatography B*, **797**, 37-49.
- Solomon & Moad**, 1995. The Chemistry of Free Radical Polymerization

- Tanaka, T. , Fillmore, D.J., Sun, S.T., Nishio, I., Swislow, G. And Shah, A.,** 1980, Phase transition in Ionic Gels, *Physical Review Letters*, **45** , 1636
- Tang Yu ve Singh J.,** 2008. Controlled delivery of aspirin: Effect of aspirin on polymer degradation and *in vitro* release from PLGA based phase sensitive systems, *International Journal of Pharmaceutics*, **357**, 119–125.
- Temiz Ayhan, Togay Sine Özmen, Şener Ayla, Güven Güldem, Rzaev M. O. Zakir, Piksin Erhan,** 2006. Antimicrobial Poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-alt-maleic anhydride) / Poly(ethylene imine) Macrocomplexes, *Journal of Applied Polymer Science*, **102**, 5841-5847.
- Velty R. A., Cristea M., Rinaudo M. ,** 2002, Galactosylated N-Vinylpyrrolidone-Maleic Acid Copolymers: Synthesis, Characterization, and Interaction with Lectins, *Biomacromolecules*, **3**, 998-1005.
- Verma RK, Krishna DM, Garg S.,** 2002, Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J Controlled Release*; **79**(1), 7-27.
- Veron, L. ve Revol, B.,** 2001, Synthesis and characterization of Poly(N-vinyl pyrrolidone-alt-maleic anhydride): Conjunction with Bovine Serum Albumin, *Journal of Applied Polymer Science*, **81**, 3327-3337.
- Vosburgh, W.C.; Cooper, G. R.,** 1941., Complex Ions. I. The Identification of Complex Ions in Solution by Spectrophotometric Measurements, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 437-442.
- Y. Yoshinari, Y. Hitoshi, K. Akira, S. Yuuji,** EP1094 061A1 (2001).
- Yamamota, Y. ve Tsutsumi, Y.,** 2004. Poly(vinylpyrrolidone-co-dimethyl maleic acid) as a novel renal targeting carrier, *Journal of Controlled Release*, **95**, 229-237.
- Zhao Q., Li B.,** 2008. pH-controlled drug loading and release from biodegradable microcapsules, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **4**, 302-310.
- Zhou, P. ve Deng, Y.,** 1998. Preparation of Polymers and its applications: Maleic Anhydride, *Chemical Journal of Chinese Universities*

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad : Beril ÇOLAK
Doğum Yeri ve Tarihi : İstanbul 02.03.1984
Adres : Karayolları cad. Çınar sok. No:4/1 Küçükyalı/İstanbul
Lisans Üniversite : İstanbul Teknik Üniversitesi / Kimya Bölümü

Bitirme Çalışması:

Gıda Analizlerinde Kullanılmak Üzere Kapiler Elektroforezle Bir Akrilamid Tayin Yöntemi Geliştirilmesi

Mayıs 2007

Bitirme Çalışmasını yöneten: Prof. Dr. Bedia ERİM BERKER

Bildiriler:

A Capillary Electrophoretic Analysis Of Acrylamide In Food By Derivatization Of Glutathione

3rd International Symposium on RECENT ADVANCES IN FOOD ANALYSIS,
Prague

7-9 Kasım 2007

Poster Sunumu:

Vinil Prolidon Kopolimerinin Polietilen Glikol ile Modifikasyonu

XXII. Ulusal Kimya Kongresi,

6-10 Ekim 2008