T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOPOLİMER-İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMİNİN ÇEŞİTLİ ÖZELLİKLERİNİN FARKLI ORTAMLARDA İNCELENMESİ

AZİZE DİZDAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
FİZİKOKİMYA PROGRAMI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. DOLUNAY ŞAKAR DAŞDAN

İSTANBUL, 2016

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOPOLİMER-İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMİNİN ÇEŞİTLİ ÖZELLİKLERİNİN FARKLI ORTAMLARDA İNCELENMESİ

Azize DİZDAR tarafından hazırlanan tez çalışması 29.11.2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Doç.Dr.Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Ayfer SARAÇ

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

Namık Kemal Üniversitesi _____

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2016-01-02-YL06 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Çalışmalarım sırasında bana her konuda yardımcı olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, deneysel çalışmalarımda bana her türlü imkânı sağlayan çok kıymetli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Dolunay Şakar Daşdan'a;

Tez çalışmamda kullandığım kopolimer-ilaç taşıyıcı sisteminin sentezlenmesinde bana yardımcı olan Yard.Doç.Dr.Gülderen Karakuş'a;

Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü'ne; (Proje Numarası : 2016-01-02-YL06)

Bu süreçte bana her türlü destek olan canım aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Ekim, 2016

Azize DİZDAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ..... viii

KISALTMA LİSTESİ..... iix

ŞEKİL LİSTESİ..... x

ÇİZELGE LİSTESİ..... xi

ÖZET..... xii

ABSTRACT..... xiv

BÖLÜM 1

GİRİŞ..... 1

1.1 Literatür Özeti..... 1

1.2 Tezin Amacı..... 2

1.3 Hipotez..... 2

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİ..... 3

2.1 İlaç Taşıyıcı Sistemler..... 3

2.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Önemi..... 4

2.3 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Bulunması Gereken Özellikler..... 5

2.4 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları..... 5

2.5 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Dezavantajları..... 6

2.6 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan Taşıyıcılar..... 7

2.6.1 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Biyobozunur Polimerler..... 7

2.6.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Biyobozunur Olmayan Polimerler..... 9

2.7 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan Mekanizmalar..... 10

2.7.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler..... 10

2.7.2 Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler 11
2.7.3 Kimyasal Kontrollü Sistemler 13
2.7.4 Ayarlanabilen Sistemler 15
2.8 Zeta Potansiyeli 15
2.8.1 Zeta Potansiyelin Ölçümü 16
2.8.2 Zeta Potansiyel ve Stabilite 17
2.8.3 Zeta Potansiyelinin Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımı 19
2.9 MAVA (Maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimeri 19
2.10 Akrifilavin (AF) 20
BÖLÜM 3
KULLANILAN CİHAZLAR VE MADDELER 21
3.1 Kullanılan Cihazlar 21
3.2 Kullanılan Maddeler 21
BÖLÜM 4
DENEYSEL ÇALIŞMA 22
4.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Sentezi 22
4.2 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin Kopolimer-İlaç Taşıyıcı Sisteminin Sentezi 22
4.3 Yapay Vücut Sıvıları 23
4.3.1 Dekstroz 23
4.3.2 Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS) 24
4.4 Zeta Potansiyel ve UV/VIS Ölçümleri 24
BÖLÜM 5
SONUÇLAR VE TARTIŞMA 25
5.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimeri, Akrifilavin ve Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 25
5.1.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 25
5.1.2 Akrifilavin İlaç Etken Maddesinin Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 27
5.1.3 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 29
5.2 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimeri, Akrifilavin ve Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin'in Aktivitesi Üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi 31
5.2.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Aktivitesi Üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi 31

5.2.2 Akrifilavin İlaç Etken Maddesinin Aktivitesi Üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi 32
5.2.3 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Aktivitesi Üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi 33

5.3 Farklı Vücut Sıvısı Ortamlarında Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimeri, Akrifilavin ve Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin'in Partikül Boyutu, Mobilite ve Zeta Potansiyeli Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi.....33

5.3.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Partikül Boyutu, Mobilite ve Zeta Potansiyeli Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi 33
5.3.2 Akrifilavin İlaç Etken Maddesinin Partikül Boyutu, Mobilite ve Zeta Potansiyeli Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi.....36
5.3.3 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Partikül Boyutu, Mobilite ve Zeta Potansiyeli Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi.....39

KAYNAKLAR.....43

ÖZGEÇMİŞ.....46

SİMGE LİSTESİ

J	Akı
D	Etkin maddenin difüzyon katsayısı
x	Geçiş mesafesi
C	Etkin madde konsantrasyonu
ζ	Zeta potansiyeli
μ	Elektroforetik mobilite
ε	Dielektrik sabiti
f(ka)	Henry fonksiyonu
η	Elektrolit çözeltisi viskozitesi

KISALTMA LİSTESİ

AF	Akrifilavin
BPO	Benzoil peroksit
DMF	Dimetil formamid
HDEEMA	Hidroksidietoksietilmetakrilat
HEEMA	Hidroksietoksietilmetakrilat
HEMA	2-hidroksietilmetakrilat
IEN	İzoelektrik nokta
MA	Maleik anhidrit
MAA	Metakrilik asit
MAVA	Maleik anhidrit-ko-vinil asetat kopolimeri
MDEEMA	Metoksidietoksietil metakrilat
MEK	Metil etil keton
MEMA	Metoksietil metakrilat
PACA	Poli(alkil siyanoakrilat)
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
PCL	Poli(ε-kaprolakton)
PGA	Poli(glikolik asit)
PLA	Poli(laktik asit)
POE	Poli(orto ester)
TEA	Trietilamin
UV/Vis	Ultraviyole/Görünür
VA	Vinil asetat
VAc	Vinil asetat

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1 İlaç plazma konsantrasyonunun zamanla değişimi 5
Şekil 2. 2 Polimer parçalanma mekanizmaları 8
Şekil 2. 3 Difüzyon kontrollü salım sistemleri; a) Matriks salım sistemi, b) Rezervuar salım sistemi 11
Şekil 2. 4 Şişme kontrollü ilaç salım sistemlerinin şematik görünümü 12
Şekil 2. 5 A-tip ve B-tip osmotik kontrollü sistemler 13
Şekil 2. 6 Vücutta aşınan sistemlerden ilaç salımı 14
Şekil 2. 7 Zincire takılı sistemlerden ilaç salımı 14
Şekil 2. 8 Zeta potansiyelinin tanımı 16
Şekil 2. 9 Zeta potansiyeli ve partikül boyutu ölçme cihazı Brookhaven 90 Plus Zetasizer 17
Şekil 2. 10 İzoelektrik nokta ve stabilite 18
Şekil 2. 11 MAVA kopolimerinin sentezi 20
Şekil 2. 12 Akrifilavin ilaç etken maddesinin formülü 20
Şekil 4. 1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin sentezi 23
Şekil 5. 1 MAVA'nın pH=8'deki partikül boyutu ölçümü 25
Şekil 5. 2 MAVA'nın pH=8'deki mobilite ve zeta potansiyel ölçümü 26
Şekil 5. 3 AF'nin pH=11'deki mobilite ve zeta potansiyel ölçümü 28
Şekil 5. 4 MAVA-AF'nin pH=2'deki mobilite ve zeta potansiyel ölçümü 30
Şekil 5. 5 MAVA'nın aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi 32
Şekil 5. 6 AF'nin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi 32
Şekil 5. 7 MAVA-AF'nin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/Vis ile incelenmesi 33
Şekil 5. 8 MAVA'nın %5'lik dekstroz içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi 34
Şekil 5. 9 MAVA'nın PBS içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi ..36
Şekil 5. 10 AF'nin %5'lik dekstroz içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi 37
Şekil 5. 11 AF'nin PBS içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi39
Şekil 5. 12 MAVA-AF'nin %5'lik dekstroz içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi 40
Şekil 5. 13 MAVA-AF'nin PBS içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi 42

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2. 1 Biyobozunur polimer örnekleri…… 7
Çizelge 2. 2 Zeta potansiyel değerleri ve stabilite davranışı ……18
Çizelge 5. 1 MAVA'nın partikül boyutu,mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine pH etkisi27
Çizelge 5. 2 AF'nin partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine pH etkisi….. 29
Çizelge 5. 3 MAVA-AF'nin partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine pH etkisi……..... 31
Çizelge 5. 4 MAVA'nın %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi ……
344
Çizelge 5. 5 MAVA'nın PBS tamponu içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi…… 35
Çizelge 5. 6 AF'nin %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi…… 37
Çizelge 5. 7 AF'nin PBS tamponu içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi…… 38
Çizelge 5. 8 MAVA-AF'nin %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi…… 40
Çizelge 5. 9 MAVA-AF'nin PBS tamponu içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi……..41

ÖZET

KOPOLİMER-İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMİNİN ÇEŞİTLİ ÖZELLİKLERİNİN FARKLI ORTAMLARDA İNCELENMESİ

Azize DİZDAR

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilacın istenen hız ve sürede salınabilmesini sağlayan sistemlerdir. Bu sistemler ilaç etken maddesini, etken maddeyi hemen salan sistemlere göre daha uzun sürede ve kontrollü olarak salarlar. Salım daha yavaş gerçekleştiğinden dolayı, etken maddenin biyolojik etkisi de daha uzun olur. Günümüzde kontrollü salım sistemleri; tıp, kozmetik, tarım, gıda, veterinerlik gibi başlıca alanlarda kullanılmaktadır.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin çoğunu günümüzde kopolimer-ilaç taşıyıcı sistemleri oluşturur. Bu sistemlerin çevre ile etkileşimi ve stabilitesinin bilinmesi, etkili bir salım için gereklidir. Zeta potansiyel ölçümleri stabilite hakkında bilgi verir, partikülün net yükünü belirtir. Zeta potansiyel değerleri arttıkça, sistemin stabilitesi artar. Zeta potansiyel değerinin sıfır olduğu durumlarda minimum stabilite söz konusudur. Bunun yanında partikül boyutu ve mobilite ölçümleri de kontrollü salım sistemlerinde kullanılan ölçümlerdir.

Bu çalışmada, kopolimer-ilaç taşıyıcı sisteminin çeşitli salım özelliklerinin farklı ortamlarda incelenmesi amaçlandı. Kopolimer olarak poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat), ilaç etken maddesi olarak akrifilavin seçildi ve katalizör varlığında poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-akrifilavin kontrollü salım sistemi sentezlendi. Bu sistemin partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyel ölçümleri farklı pH değerlerinde, dekstroz ve fosfat tampon çözeltilerinde yapıldı. Bu özelliklerin zamana bağlı değişimleri UV/VIS spektrumu ölçümleri ile incelenerek kopolimer-ilaç taşıyıcı sisteminin çeşitli ortamlarda salımı ve kararlılığı araştırıldı.

Anahtar kelimeler: poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-akrifilavin, zeta potansiyel, kontrollü salım, stabilite, kopolimer-ilaç taşıyıcı sistem

ABSTRACT

INVESTIGATION OF DIFFERENT PROPERTIES OF COPOLYMER-DRUG DELIVERY SYSTEM AT DIFFERENT MEDIA

Azize DİZDAR

Department of Chemistry

MSc. Thesis

Adviser: Assoc. Prof. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Controlled drug delivery (release) systems are the systems that can release drug in the expecting speed and time. These systems release the active substance of drug in much controlled manner and much more time than systems that release the active substance quickly. So, the release occurs slowly, the biological effect of the active substance is prolonged. Nowadays, controlled drug delivery systems are used in different areas, such as medicine, cosmetics, agriculture, food and veterinary.

Nowadays, copolymer-drug delivery systems are used in controlled drug delivery studies. It is necessary for an effective delivery that the known of stability and interaction with surrounding. Zeta potential measurements inform about stability and net particular charge. If the zeta potential values increase, stability of the system increases, too. If the zeta potential is zero, the stability of system is minimum. In addition to zeta potential, particle size and mobility measurements are used in controlled drug delivery systems.

In this study is aimed investigation of different delivery properties of copolymer-drug delivery system at different medias. Poly(maleic anhydride-co-vinyl acetate) is chosen as copolymer and acriflavin is chosen as drug active substance. Poly(maleic anhydride-co-vinyl acetate)-acriflavin controlled drug release system is synthesized by catalyst. At the different pHs, particle size, mobility and zeta potential of the system are measured in dextrose and phosphate buffered saline. The time-dependent change of these characteristics, stability and release of the copolymer-drug release system were investigated by UV/VIS spectrum measurements at different media.

Keywords: poly(maleic anhydride-co-vinyl acetate)-acriflavin, zeta potential, controlled release, stability, copolymer-drug delivery system

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Günümüzdeki tedavilerin çoğunda, tekrarlayan dozlarda ilaç alımı gerekmekte, bu ilaçların çoğu da vücudun tamamına yayılarak etki göstermektedir. Bu durum pek çok yan etkiye neden olmaktadır. Bunun yerine, son zamanlarda ilaçların belirli organ yada dokulara hedeflendirildiği çalışmalar hız kazanmıştır. Literatürde kontrollü salım sistemleri olarak geçen bu tür sistemler, etken maddenin salım hızını ve zamanını kontrol ederek salım gerçekleştirmekte, böylece ilacın toksik etkisinin minimuma indirilmesi amaçlanmaktadır. Kontrollü salım çalışmalarının büyük bir bölümünü kopolimer-ilaç taşıyıcı sistemleri oluşturmaktadır. Bu tür çalışmalarda, kopolimer ve ilacın ne tür bir etkileşimde olduğu, yüzey yükü ve stabilite gibi faktörler değerlendirme yapma açısından önemlidir. İlacın hangi bölgelerde stabil bir davranış sergilediği konusunda bizlere yol gösteren ölçümler zeta potansiyel ölçümleridir. Zeta potansiyel değerleri arttıkça, stabilite artar. Sıfıra yaklaştıkça stabilite azalır. Sıfır olduğu noktada pozitif ve negatif yükler eşit sayıdadır ve bu nokta "izoelektrik nokta" olarak adlandırılır.

Maleik anhidrit (MA), $C_4H_2O_3$ moleküler formülüne sahip elektron alıcı bir monomerdir. Kontrollü salım çalışmalarında MA içeren kopolimerler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kopolimerler, serbest radikal polimerizasyonu ile sentezlenebilmektedir. MA ve vinil bazlı monomerler (stiren, vinil asetat, metil metakrilat gibi) ile sentezlenen pek çok kopolimer, karboksil grupları arasında hidrojen bağlarına sahip olmalarından dolayı doğrudan antitümör etkileyici olarak aktivite gösterirler. Literatürde MAVA kopolimeri; maleik anhidrit ve vinil asetat maddelerinin metil etil keton (MEK) içerisinde, 1:1

oranında, serbest radikal polimerizasyonu yoluyla, benzoil peroksit (BPO) başlatıcısı varlığında reaksiyona girmesi ile elde edilir. MAVA kopolimeri, bu çalışmada bir antiseptik ve antikanser ilaç etken maddesi olan akrifilavin (AF) ile türevlendirilerek MAVA-AF kopolimer ilaç taşıyıcı sistemi elde edilmiş, bu sistemin salım ve stabilitesi hakkında pek fazla çalışma yapılmamış olmasından dolayı, sistemle ilgili aydınlatılması gereken noktalar olduğu tespit edilmiştir.

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmada, serbest radikal polimerizasyonu yöntemi ile sentezlenen poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) kopolimerinin akrifilavin ilaç etken maddesi ile türevlendirilmesinden elde edilen poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-akrifilavin kopolimer-ilaç taşıyıcı sisteminin çeşitli ortamlardaki salım ve stabilite özelliklerinin belirlenmesi hedeflenmektedir. Bunun için, bu taşıyıcı sistemin farklı pH değerlerinde ve çeşitli vücut sıvılarındaki zeta potansiyel, mobilite, partikül boyutu ölçümlerinin yapılması ve bu ölçümlerinin zamanla değişiminin görülmesi için UV/Vis ölçümlerinin alınarak, sistemin hangi ortamlarda daha kararlı olduğu ve etkili bir salım için gereken koşulların neler olduğunun belirlenmesi amaçlanmaktadır.

1.3 Hipotez

Kontrollü salım sistemlerinin temel prensibi, ilacın istenen doku yada organa hedeflendirilerek salım hızının kontrol edilmesi, böylece hedeflenen bölgede etken madde konsantrasyonunun maksimum seviyede tutularak toksik etkisinin minimuma indirilmesidir. Bu tür sistemlerde, ilacın bir taşıyıcı ile birlikte taşınması çabuk bozunmasını önlemekte, biyoyararlanımın daha fazla olmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda ilacın vücutta agregasyona uğramasını da önlemektedir. Yeni geliştirilen MAVA-AF kopolimer-ilaç taşıyıcı sisteminin zeta potansiyel, mobilite, partikül boyutu özelliklerinin çeşitli ortamlarda belirlenmesi, UV/Vis spektrumu ölçümleriyle salım ve kararlılığının kontrol edilmesi hedeflenerek, bu çalışmanın ilaç endüstrisinde kullanılmasına ve yeni sistemlerin geliştirilmesine katkıda bulunması beklenmektedir.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİ

2.1 İlaç Taşıyıcı Sistemler

Günümüzde kullanılan ilaçların çoğu, aktivitelerini belli bir organa, hücreye ya da dokuya selektif olarak dağılarak göstermezler. Bu ilaçların çoğu, genellikle vücudun tamamına dağılarak etki gösterirler. Bu sırada ilaçlar, patolojik süreç içerisinde yer almayan normal organ ve dokularda birikebilirler. Bu durum ilacın hasta tarafından büyük dozlarda alınmasını gerektirir ve pek çok negatif yan etkiye neden olur. İlacın hedeflenerek istenen doku veya organa ulaştırılması bu soruna çözüm getirmektedir. İlacın hedeflenmesi, etken maddenin kimyasal yapısından ve alım şeklinden bağımsız olarak hedef doku veya organda selektif ve kantitatif olarak toplanması anlamına gelir. Böylece ilacın konsantrasyonu; hastalıklı bölgelerde yüksek olacak, diğer bölgelerde ise negatif yan etkileri önleyecek şekilde minimum seviyede kalacaktır [1].

İlaçların seçici bir şekilde taşınması yaklaşımı aslında yeni değildir. Paul Ehrlich, bundan yaklaşık 100 yıl önce “sihirli mermi” (magic bullet) kavramını ortaya atmıştır. 19. yüzyılın sonlarına doğru Emil Heubel, bazı ilaçların belli organlara karşı seçiciliğinin olduğunu gözlemlemiştir. Bu çalışmalardan etkilenen Ehrlich ise, frengi hastalığının tedavisinde kullanılan “Salvarsan” (Asfenamin) isimli ilacın, bu hastalığın etkenine olan seçiciliğinden yararlanarak “sihirli mermi”sini geliştirmiştir [2].

İlaç taşıyıcı sistemler, tanısal görüntüleme veya tedavi amaçlı maddelerin hedef organa güvenli, kontrollü ve etkin bir şekilde ulaşmasını sağlar. Son yıllarda yapılan bu tür çalışmaların büyük kısmını kolloidal ilaç taşıyıcı sistemler oluşturmaktadır. Bu tür

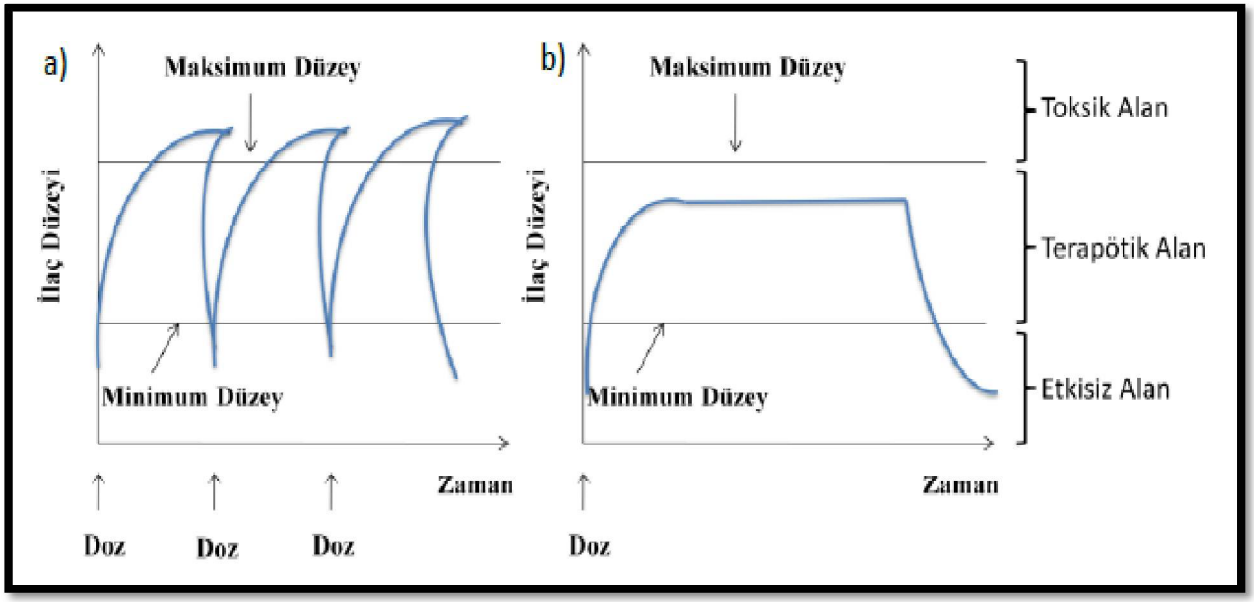
taşıyıcı sistemler yarı katı ve katı olmak üzere iki şekilde bulunurlar. Kolloidal taşıyıcı sistemler kullanıldığında, tedavi için gereken ilaç miktarı, serbest ilaçtan daha düşüktür. Bu da ilaçların yan etkilerinin azalmasını sağlar. Kolloidal taşıyıcı sistemlerin hazırlanma yöntemleri pahalıdır, fakat yan etkinin azalması maliyeti düşürür. İlaç taşıyıcı sistemlerde; taşıyıcı bölüm ve ona yüklenmiş olan ilaçtan oluşan iki kısım bulunur. Taşıyıcı bölüm, sentetik polimerlerden ve doğal polimerlerden (protein, selüloz vb.) hazırlanabilir. Eğer sistem, sadece tanı amaçlı kullanılacaksa fizyolojik koşullarda parçalanması gerekmez. Fakat tedavi amaçlı kullanılacaksa parçalanma gerekir. Fagositoz ile girdiği hücrede lizozomal enzimlerle parçalanarak, kontrollü salım sağlanması ve etkisini göstermesi beklenir [3].

2.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Önemi

İlaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi; dozlama aralığını uzatmak, ilaç dozunu minimuma indirmek, hastanın yan etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu beklentileri en iyi karşılayan sistemler "kontrollü salım sistemleri"dir. Kısa zaman içerisinde bu tür salım sistemleri; kardiyoloji, onkoloji, endokrinoloji ve immünoloji de dahil olmak üzere tıbbın hemen her alanında etkili olmuştur. Kontrollü salım sistemleri ilacı taşıyan ve taşıdıkları ilacı istenen hız ve sürede salabilen sistemlerdir. Kontrollü salım sistemleri ile ilgili çalışmalar son yıllarda daha çok önem kazanmıştır. Yeni bir ilacın geliştirilmesi ve patentinin alınması 10 yıldan daha uzun süren araştırma geliştirme faaliyetlerini gerektirdiğinden, ilaç firmaları araştırmalarını yeni ilaç geliştirmek yerine var olan ilaçların etkinliğini ve kullanım ömrünü artırmaya yöneltmişlerdir.

Kandaki ilaç düzeyinin zamana karşı derişimini gösteren (Şekil 2.1) incelendiğinde, ilaç alındıktan bir süre sonra kandaki ilaç derişiminin bir miktar arttığı, ardından çok kısa bir süre sabit kalarak hızla azaldığı görülmektedir. Alışılmış dozaj şekillerinde ilaç alımını takiben konsantrasyon düşer ve yeni bir doz uygulanarak etkin madde-plazma düzeyi etkili alanda tutulur. Bu işlemin pek çok defa tekrarlanması ile tedavi sağlanır. Derişimin düşme süresi, ilacın parçalanma veya etki alanından uzaklaşma gibi nedenlerle vücuda yararsız hale gelme hızına bağlıdır. Bu nedenlerden dolayı plazmadaki ilaç derişimi etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin (toksik bölge) üzerine çıkabilir. Etkin düzeyin altı ve toksik düzeydeki bölgeler yararlanılmamış

ilaç miktarıdır ve hastada istenmeyen yan etkilere neden olurlar. Kontrollü salım sistemlerinde ise, belli bir dozdan sonra etkin madde yüzeyi sabit kalır ve hasta sürekli ilaç almaktan kurtulur. Böylelikle tedavi düşük dozda ve aynı miktardaki aktif madde ile sağlanmış olur [4].



Şekil 2. 1 İlaç plazma konsantrasyonunun zamanla değişimi; a) standart dozaj şekli, b) kontrollü salım yapan dozaj şekli [5]

2.3 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Bulunması Gereken Özellikler

Bir kontrollü ilaç salım sisteminde bulunması gereken özellikler şunlardır:

- Etkin madde düzeyinin sabit kalmasına bağlı olarak ilacın etkisinin sürekli olabilmesi için, önceden belirlenen hızda ve sürede salım gerçekleştirebilmelidir.
- İlaç etkisinin lokalize olabilmesi için, salım sisteminin hastalıklı dokuya yerleştirilebilir olması gereklidir.
- Etkin maddenin istenen doku veya organa ulaştırılabilmesi için uygun taşıyıcıların kullanılması gerekmektedir [6].

2.4 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları

Kontrollü ilaç salımının pek çok avantajı vardır. Bunlardan bazıları şunlardır:

- Kontrollü salımda belli bir doz alındıktan sonra plazmadaki ilaç miktarı istenen süre sabit kalır ve hasta sürekli ilaç almaktan kurtulur. Aynı zamanda tedavi de daha düşük dozlarla sağlanır.
- Yan ve toksik etkisi azdır. Antikanser ilaçlarda bu durum daha belirgindir.
- İstenen bölgeye, organa veya dokuya hedeflendirme yapılabilir, böylece zararlı etkiler azaltılabilir.
- Hastanın yaşam kalitesi artar ve hasta bakımı kolaylaşır.
- Etkin madde kapalı bir sistemde bulunduğu için ortam koşullarından etkilenmez [7].

2.5 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Dezavantajları

Kontrollü ilaç salımının avantajları olduğu gibi dezavantajları da vardır. Bunlardan bazıları şunlardır:

- Kontrollü ilaç salım sistemlerinde genellikle polimerler kullanılır, etken madde salım hızı ve süreleri polimerlere göre ayarlanır. Bazen çalışmalar sırasında polimerlerden kaynaklanan aksaklıklar meydana gelebilir.
- Üretim sırasında veya sonrasında oluşabilecek çatlaklardan dolayı salım istenen zamanda durdurulamayabilir.
- Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaç için geçerli olabilecek tek bir kontrollü salım sistemi hazırlama yöntemi de yoktur. Bu yöntem kullanılan etkin maddenin yapısına göre değişir. Örneğin; sülfonamid gibi yüksek dozlu maddelerin kontrollü salım sistemi hazırlanamaz.
- İlaçların yarı ömrü dikkat edilmesi gereken bir diğer faktördür. Yarı ömrü kısa olan ilaçlar için kontrollü salım uygun değildir. Yarı ömrü uzun olan ilaçlar için ise böyle bir sistem hazırlamaya gerek yoktur. Bu sistemler için en uygun ilaçlar, yarı ömrü yaklaşık 4 saat civarında olan ilaçlardır [4].

2.6 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan Taşıyıcılar

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde doğal veya sentetik polimerik maddeler kullanılmaktadır. Bu sistemlerin en yaygın örneklerini mikropartiküller ve nanopartiküller oluşturur. Mikropartiküllerin çapları bir mikrometreden birkaç mikrometreye kadar değişebilirken, nanopartiküllerin çapları 10-1000 nanometre arasında değişebilir. Ayrıca etken madde üzerinin biyomalzeme ile kaplanması sonucu elde edilen kapsüller de kontrollü ilaç salım sistemlerinde sıklıkla kullanılır. Doğal polimerler vücut yapısıyla uyumlu olduklarından, canlı vücudunda iltihaplanma veya toksik etki meydana getirmezler. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan yapay biyomalzemeler ise biyobozunur ve biyobozunur olmayan olmak üzere iki grupta incelenebilir. Poli(laktik asit), poli(vinil alkol), poli(kaprolakton) ve poli(glikolik asit) gibi polimerler biyobozunur (biyoparçalanır) polimerlere; poli(metil metakrilat), poli(hidroksietil metakrilat) gibi polimerler ise biyobozunur (biyoparçalanır) olmayan polimerlere örnektir [7].

2.6.1 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Biyobozunur Polimerler

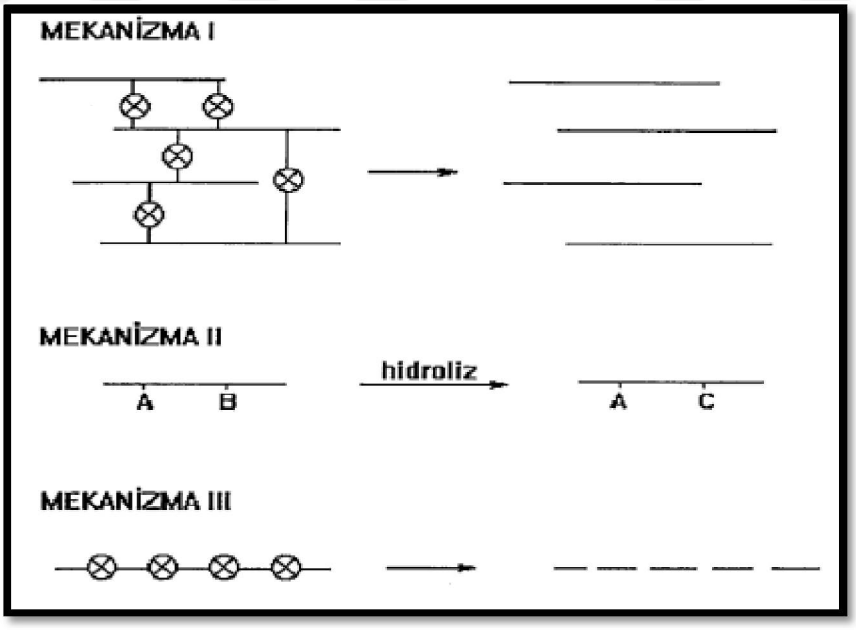
Biyobozunur polimerler suda çözünmeyebilir, fakat biyolojik sıvılarla etkileştiklerinde fiziksel veya kimyasal değişime uğrarlar. Biyolojik parçalanma iki türlü olabilir: Birinci aşamada, moleküldeki bağlar rastgele koparlar ve polimerin özelliklerinde birtakım değişiklikler olur, ağırlık kaybı olmaz. İkinci aşamada ise, moleküldeki zincirler koparlar ve ağırlık kaybı olur. Molekül ağırlığı gitgide azalır, “oligomer” adı verilen küçük yapılar molekülden koparlar. Bu yapılar en yakın dokuya difüze olacaklarından biyouyumlu olmaları istenir. Biyobozunur polimer örnekleri (Çizelge 2.1)’ de verilmiştir:

Çizelge 2. 1 Biyobozunur polimer örnekleri [8]

Biyobozunur polimerlere örnekler	
Poli(laktik asit)	Poli(glikolik asit)
Poli(aminoasitler)	Poli(kaprolakton)
Poli(alkil 2-siyanoakrilat)	Polianhidrit
Poli(ortoester)	

Polimerlerin parçalanma ürünleri vücuttan atılmalı veya absorbe olmalıdır. Parçalanan bağlar; polimer ana zincirinde, yan zincirlerde veya çapraz bağlarda olabilir. Polimerlerin parçalanma mekanizmaları hidrolitik veya enzimatik yollarla gerçekleşebilir, bazen bu mekanizmaların ikisi birlikte de görülebilir. Hangi mekanizma ile parçalanmanın gerçekleşeceği, parçalanma ortamı da dahil birçok faktöre bağlıdır. Aşağıda bu faktörlerden bazıları verilmiştir:

- Kimyasal yapı ve içerik
- Fiziksel faktörler (şekil,büyüklük)
- Morfoloji (amorf, kristal, yarıkristal, mikroyapı)
- Fizikokimyasal faktörler (iyon değişimi, iyonik güç, pH)
- Moleküler ağırlık dağılımı
- Üretim şartları ve sterilizasyon işlemi
- Sertleştirme ve saklama koşulları
- Uygulama yolu ve etki bölgesi



Şekil 2. 2 Polimer parçalanma mekanizmaları [8]

Poli(laktik asit), poli(glikolik asit), poli(kaprolakton), polianhidritler, poli(orto ester) ve poli(alkil-siyanoakrilat) gibi polimerler hidrolizle parçalanan polimerlerdir. Poli(L-

arjinin), poli-(L-lisin), poli(L-aspartik asit) ve poli(N-(2-hidroksietil)-L-glutamin) gibi pek çok poli(amino asit) ise enzimatik olarak parçalanabilenlerdir.

- Poli(laktik asit) (PLA) ve Poli(glikolik asit) (PGA): PLA, PGA ve bunların kopolimerleri, poliester grubunun en önemli örnekleridir. Kontrollü salım sistemlerinde sıklıkla kullanılırlar.
- Poli(ε-kaprolakton) (PCL): İlaç taşıyıcı olarak ilk in vivo incelenen polimerlerden biridir. Kısmen kristal yapılı, hidrofobik ve yüksek molekül ağırlıklıdır. PCL'nin diğer laktonlarla oluşturduğu kopolimerler ilaç salım sistemlerinde kullanılırlar.
- Poli(orto ester) (POE): Biyolojik olarak aşınabilen hidrofob polimerlerdir. Alkali ortamda dayanıklıdırlar, fakat asidik ortamda hidroliz olurlar. Bu tür polimerlere asit veya baz ilavesi ile aşınma hızı kontrol edilebilir.
- Poli(alkil siyanoakrilat) (PACA): Yapıdaki alkil grubunun uzunluğu arttıkça aşınma hızı azalır. Butilden daha uzun alkil grubu içerenler daha yavaş parçalandıklarından minimum toksisite gösterirler.
- Polianhidritler: Yapıdaki anhidrit bağları kolay hidroliz olur ve poliasit iyonize duruma geçer.

İdeal bir biyobozunur polimer aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

- Kendisini çevreleyen dokunun iyileşmesini sağlayacak kadar sürede uygulama bölgesinde kalmalıdır.
- Uygulama tamamlandığında kalıntı bırakmamalıdır.
- Toksik etkiye neden olmamalıdır.
- Sterilizasyonu kolay olmalıdır.
- İstenen ürüne kolaylıkla dönüştürülebilmelidir [8],[9].

2.6.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Biyobozunur Olmayan Polimerler

Biyobozunur olmayan polimerler biyolojik ortamda parçalanmazlar. Bu tür polimerler hidrofil veya hidrofob yapıda olabilirler. Hidrofil yapıda olanlar genellikle "hidrojel" olarak adlandırılır. Suda çözünmemelerine karşın suda şişerler. Hidrofob olanlar ise

suda çözünmezler ve şişmezler [9]. Hidrojeller önemli miktarda su absorplama yeteneğine sahip, suda şişebilen, hidrofilik, homopolimer ya da kopolimer yapıda olabilen, üç boyutlu çapraz bağlı veya ağ yapılı polimerlerdir [10]. Hidrojellerin hazırlanmasında; 2-hidroksietil metakrilat (HEMA), vinil asetat (VAc), hidroksietoksietil metakrilat (HEEMA), hidroksidietoksietil metakrilat (HDEEMA), metoksietil metakrilat (MEMA), metoksidietoksietil metakrilat (MDEEMA) gibi monomerler kullanılır [11].

2.7 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan Mekanizmalar

Etkin maddenin salımı; difüzyonla, çözücü yardımıyla (sisteme çözücünün girmesi sonucu meydana gelen osmotik etki ve şişmeyle) veya aşınmayla (pH ve hidrolize dayalı biyolojik etkilerle polimerin parçalanması veya ilacın polimerden ayrılmasıyla) gerçekleşebilir [12].

2.7.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

Difüzyon; atom veya partiküllerin yüksek derişimli bölgeden düşük derişimli bölgeye geçişidir.

1. Fick yasasına göre difüzyon hızı, aşağıdaki eşitlikle bulunabilir:

$$J = \frac{-DdC}{dx} \tag{2.1}$$

Burada;

J: akı, (birim zamanda, birim yüzeyden dikey olarak geçen çözünmüş etkin madde miktarı) ($g.cm^{-2}.s^{-1}$),

D: etkin maddenin difüzyon katsayısı, ($cm^2.s^{-1}$),

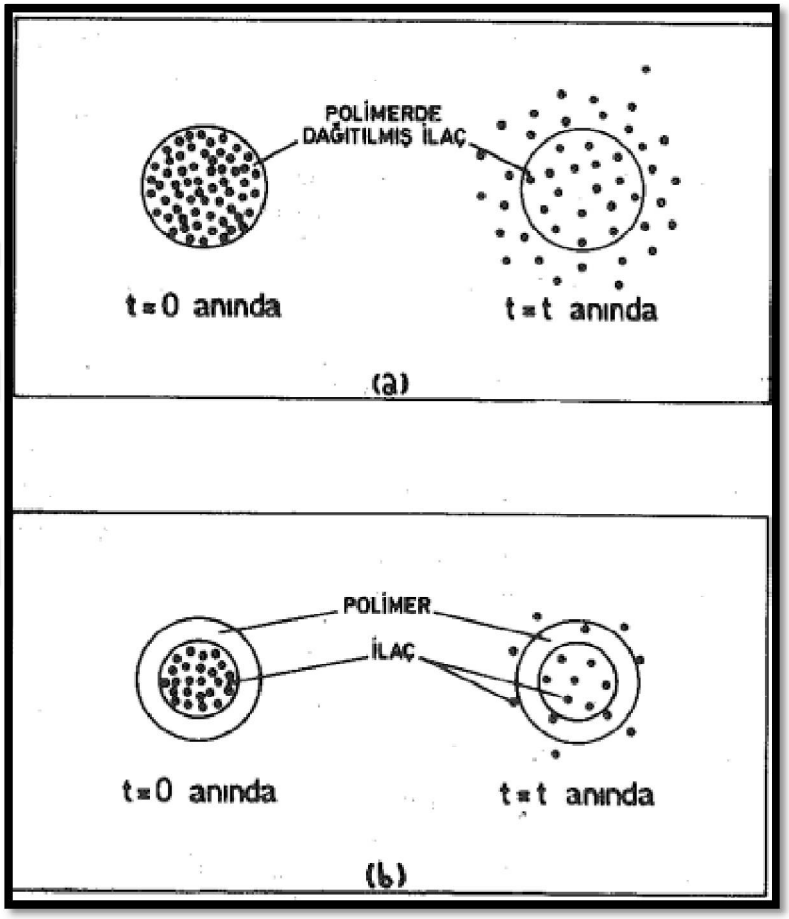
dC/dx : Konsantrasyonun mesafe ile değişimi,

x: geçiş mesafesi,

C: etkin madde konsantrasyonudur.

Bu yasada; sistemin yalnızca moleküler hareket içerdiği, difüzyonun tek yönlü, sıcaklığın sabit olduğu, difüzyon kabiliyetinin çözünme hızını etkilediği varsayılır [13].

Difüzyon kontrollü sistemler; matriks ve rezervuar sistemler olmak üzere ikiye ayrılır. Rezervuar sistemlerde ilaç uygun çözücüde dağıtılıp, ilacın çevreye kontrollü salımının sağlanması için karışım polimerik membranlarla kaplanır. Burada salım hızını kontrol eden faktörler, kaplamanın cinsi ve kalınlığıdır. Bu tür sistemlerde kolaylıkla sabit salım hızına (sıfırıncı dereceden salım kinetiği) ulaşılır. Matriks sistemlere göre hazırlanması kolay ve fabrikasyon maliyeti düşüktür [14].

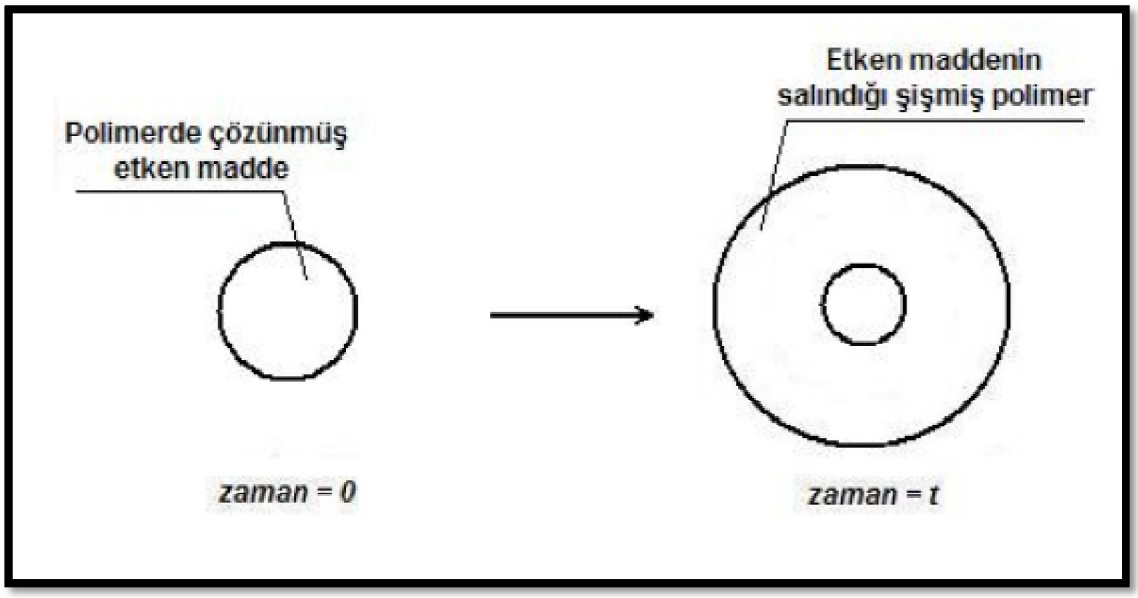


Şekil 2. 3 Difüzyon kontrollü salım sistemleri; a) Matriks salım sistemi, b) Rezervuar salım sistemi [14]

2.7.2 Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Şişme kontrollü sistemler ve osmotik kontrollü sistemler bu gruba girer. Şişme kontrollü sistemlerde; polimer çözücü varlığında camsı durumdan kauçuğumsu duruma geçer ve oluşan gevşeme sonucunda polimerin iki ucu arasındaki uzaklık ve dönme yarıçapı artar. Böylece çözücü molekülleri, camsı bölge içerisine girer [15]. Hidrojeller,

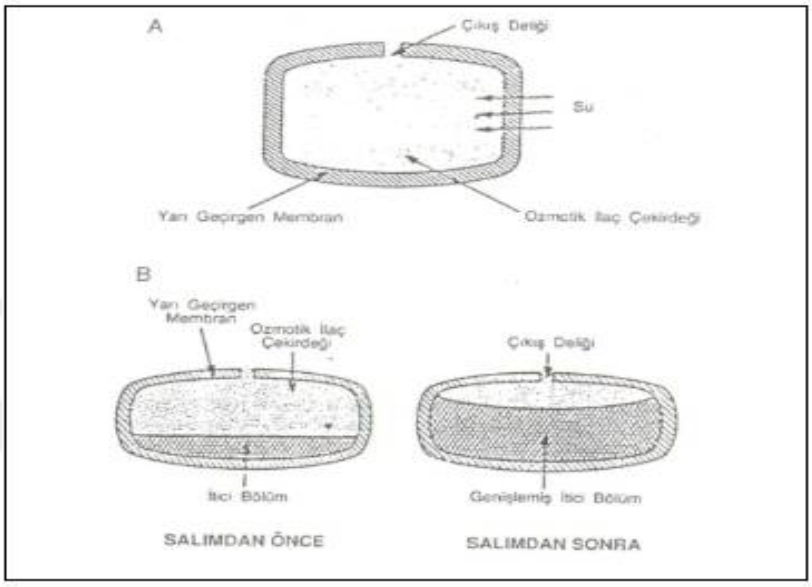
şişme kontrollü sistemlerde çok sık kullanılırlar. Bu maddeler, çevredeki uyaranlara tepki verebilirler. 2004 yılında Mahkam ve arkadaşları, radyasyon polimerizasyonuyla hidroksietil metakrilat (HEMA) ve metakrilik asit (MAA) bazlı kopolimerler hazırlayıp bunların farklı pH'larda (1-7.4 arası) şişme davranışlarının farklı olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bu nedenle hidrojellerin kontrollü salım sistemlerinde kullanılmasıyla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır, hâlen de yapılmaktadır. Şişme kontrollü salım sistemlerinde, sistemdeki ilaç ya da protein çevredeki değişikliğe (pH veya sıcaklık) bağlı olarak salınır. Bu sistemler, belli ortam koşullarında şiştiklerinde ilaç ya da polimer gibi biyomoleküllerin sistemden difüzlenmesini sağlayacak şekilde üretilebilirler [16].



Şekil 2. 4 Şişme kontrollü ilaç salım sistemlerinin şematik görünümü [6]

Osmotik kontrollü sistemlerde salım hızını kontrol eden faktör, iç sistem ve dış çevre arasındaki osmotik basınç değişimidir. Sabit osmotik basınca ulaşmanın en kolay ve en kestirilebilir yolu, ortamdaki osmotik ajanın doymuş çözeltisini elde etmektir. Bu yöntem, hidrofilik ilaçlar için sıfırıncı dereceden salım sağlar. İlacın kendisi osmotik açıdan aktif olabilir veya osmotikçe aktif bir tuza (örneğin; NaCl) bağlanabilir. Osmotik basınç; çözünen madde konsantrasyonundaki değişime bağlı olarak, yarı geçirgen bir zar ile bölünen ortamdaki çözelti tarafından üretilen hidrostatik basınçtır. Osmos ise; bir sıvının yarı geçirgen bir zardan, çözünen derişimi az olan bölgeden daha fazla olan bölgeye, her iki bölgedeki sıvı derişimi eşit olana kadar difüzyonudur. Yarı geçirgen bir zar; tablet, partikül veya ilaç çözeltisi etrafına yerleştirilir, küçük bir salım açıklığından

tablet dışına ilaç çözeltisinin pompalanması ile tablet içerisine suyun geçişine izin verir. Osmotik sistemler A- ve B-tip olmak üzere ikiye ayrılır. A-tip sistemde, çekirdek içinde ilaç ve elektrolitler bulunur. Elektrolitler, osmotik basınç sağlar ve ilaç salım hızını ayarlar. B-tip sistemde, ilaç çözeltisi elektrolitlerle çevrili bir yarı geçirgen zar içerisinde bulunur. (Şekil 2.5)'te A-tip ve B-tip sistemler görülmektedir [17].

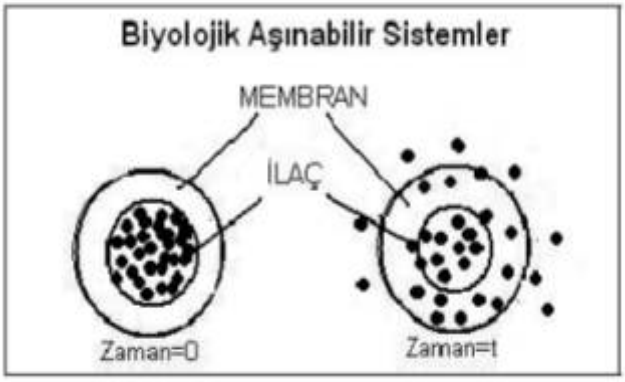


Şekil 2. 5 A-tip ve B-tip osmotik kontrollü sistemler

2.7.3 Kimyasal Kontrollü Sistemler

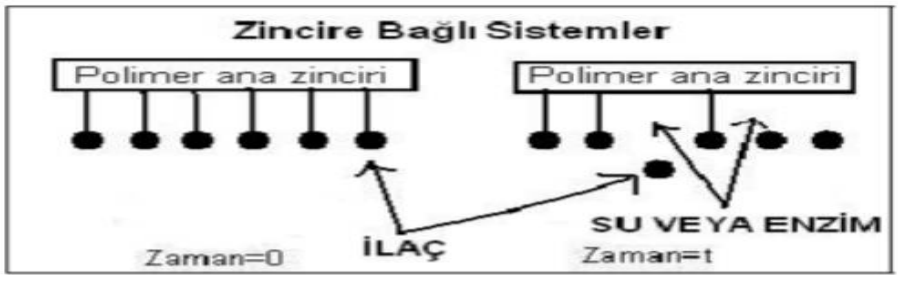
Kimyasal kontrollü sistemler; vücutta aşınan sistemler ve zincire takılı sistemler olmak üzere ikiye ayrılır.

Matriks kontrollü sistemler ve vücutta aşınan sistemlerin her ikisinde de ilaç aynı yolla bir polimerden düzgün bir şekilde dağıtılır. İkisi arasındaki fark şudur: Matriks sistemlerde polimer faz, zamanla değişmeden kalır ve ilaç difüzyonla salınır. Vücutta aşınan sistemlerde ise polimer faz zamanla azalır. Böylece, polimer çevresi aşınır ve etken madde açığa çıkar. Bu sistemlerin, vücutta aşınamayan sistemlere göre pek çok avantajı vardır. Vücut bu tür biyobozunur polimerleri absorbe edebilir, vücuttan atılmaları için tıbbi giderime gerek yoktur. Fakat, bu ürünlerin toksik olmaması, kansere yol açmaması, bağışıklık yapmaması önemlidir. (Şekil 2.6)'da vücutta aşınan kimyasal kontrollü sistemlerden ilaç salımı görülmektedir[18].



Şekil 2. 6 Vücutta aşınan sistemlerden ilaç salımı [18]

Zincire takılı sistemlerde ise; ilaç molekülü polimer zincirine kimyasal olarak bağlanır. Enzimler ya da sıvılar varlığında, ilacın kontrollü bir hızda salınmasıyla kimyasal veya enzimatik hidroliz meydana gelir. İlaç polimere doğrudan ya da bir ara grup yoluyla bağlanabilir. Biyobozunur sistemlerde polimer giderek ayrışır ve ilacın kontrollü salımı sağlanır. İlaç polimerden ayrılır ve yavaşça polimer parçacıkları gibi salınır. Kovalent bağlı ilaçların salımı, polimer-ilaç bağının bozunma hızı ile belirlenebilir [19]. Zincire takılı sistemlerde, polimer sistemi çözünebilir veya çözünmeyebilir. Çözünebilen ana zincirler, hedef hücre gibi fonksiyonlara taşımada kullanılır. Çözünmeyen formları ise, uzun dönemli kontrollü salımlar için daha uygundur. Ana zincir biyobozunur veya biyobozunur olmayan türde olabilir. In vivo kullanım için, polimerlerin immunolojik reaksiyon meydana getirmemesi ve ilaç polimere bağlandığında alerjik reaksiyon meydana getirmemesi gerekir. (Şekil 2.7)' de zincire takılı sistemden ilaç salımı görülmektedir [20].



Şekil 2. 7 Zincire takılı sistemlerden ilaç salımı [21]

MAVA-AF kopolimer-ilaç taşıma sistemi, kimyasal kontrollü sistemlerden olup zincire takılı sistemler sınıfına girmektedir.

2.7.4 Ayarlanabilen Sistemler

Ayarlanabilen sistemler; kendi kendine ayarlanabilen ve dışarıdan ayarlanabilen sistemler olmak üzere iki grupta incelenebilir. Dışarıdan ayarlanan sistemler; manyetik alan, mekanik pompa ve ultrason ile elde edilebilir. Örneğin; şeker hastalarında kandaki glikoz seviyesine göre salım yapan sistemler buna örnektir.

Kendi kendine ayarlanabilen sistemler ise; substrat-duyarlı ve çevre-duyarlı olabilmektedir. Substrat duyarlı sistemler, belli bir dış moleküle bağlı olarak ilaç salımı başlatabilir. Örneğin; uyuşturucu bağımlılığının tedavisinde kullanılan sistem buna örnektir. Bu sistem normalde ilaç salmaz, fakat morfine maruz kaldığında narkotik bir madde olan naltrexona salar.

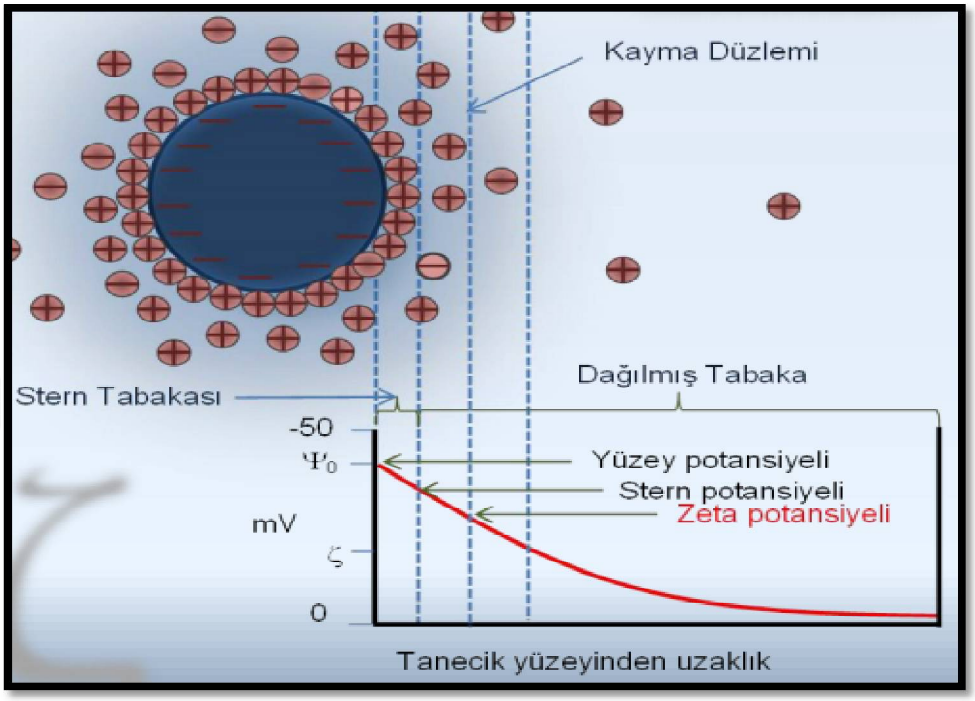
Çevre-duyarlı sistemler ise; pH ve sıcaklık gibi değişen çevre faktörlerine ilaç salımı gerçekleştirerek cevap verirler. pH-duyarlı polimerler kullanılarak, ilacın bağırsakta salımı gerçekleştirilebilir. Mide ortamında (pH<2) büzüşen jeller, bağırsak ortamında (pH>7) şişerek ilaç salımı yaparlar [22].

2.8 Zeta Potansiyeli

Kolloidler dispersiyon ortamında iyonları absorbe ederek pozitif veya negatif yüklenirler ve yükün cinsine göre zıt yüklü iyonlarla çevrilebilirler. Böylece tek tabakalı bir yapı oluşur. Bu tek tabakalı yapının etrafında da hareketli ikinci bir tabaka bulunmaktadır, buna hareketli difüze çift tabaka denir. Çift tabakanın dışında nötral bir alan bulunmaktadır, bu nötral alanda pozitif yükler ve negatif yükler eşit sayıdadır. Partikül yüzeyi ve bu nötral alan arasındaki potansiyel fark zeta potansiyeli olarak adlandırılır [23]. Zeta potansiyel partikül yüzeyindeki net yük hakkında bilgi verir ve stabilitenin değerlendirilmesinde kullanılır [24].

Zeta potansiyel, kolloidal dispersiyonlardaki elektrokinetik potansiyel için kullanılan bir terimdir. Kolloidal kimya literatüründe Yunan alfabesinden zeta (ζ) harfiyle sembolize edildiğinden dolayı ζ-potansiyel olarak adlandırılır. Zeta potansiyel net yükün belirlenmesinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Zeta potansiyel çift tabakadaki potansiyele eşit değildir, çünkü bunlar farklı lokasyonlarda yer alan potansiyellerdir. Ancak yine de zeta potansiyel çift tabaka özelliklerinin belirlenmesinde geçerli bir yoldur. Zeta potansiyel, kolloidal dispersiyonların kararlılığının belirlenmesinde anahtar

bir belirleyicidir. Zeta potansiyel değeri yüksek olduğunda, tanecikler birbirlerini iterler ve çökelmeye karşı dayanıklı olurlar. Bu değer düşük olduğunda tanecikler bir araya gelir ve çökerler. Kısaca, yüksek zeta potansiyel değerlerinde (pozitif veya negatif) elektriksel stabilite sağlanmış olur [25].



Şekil 2. 8 Zeta potansiyelinin tanımı [26]

2.8.1 Zeta Potansiyelin Ölçümü

Zeta potansiyel, kolloidal partiküllerin yüzey yükü ile yakından ilgilidir ve kolloidal sistemlerin stabilitesinin belirlenmesini sağlar. Bu potansiyel pH ve iyonik kuvvetten etkilenir. Partiküller dış elektriksel alana maruz kaldıklarında yükün türüne göre bir elektrottan diğerine belli bir hızla göç ederler. Bu hız, partikülün elektroforetik mobilitesidir ve direk ölçülebilir olmasından dolayı önemlidir. Zeta potansiyel Henry eşitliğinden faydalanılarak hesaplanabilir:

$$\mu = \frac{2\varepsilon z f(ka)}{3\eta} \qquad (2.2)$$

Bu eşitlikte;

μ: elektrofretik mobilite (μm.cm. $V^{-1}.s^{-1}$), ε: dielektrik sabiti, z: zeta potansiyel (mV), f(ka): Henry fonksiyonu ve η: viskozite (cP) anlamına gelmektedir. Zeta potansiyelinin elektroforetik olarak belirlenmesi sulu ortamda ve uygun elektrolit konsantrasyonlarında yapılmaktadır [27].

Zeta potansiyel 4 farklı elektrokinetik olayla ölçülebilir. Bunlar; elektroosmoz, elektroforez, sedimentasyon potansiyeli ve akış potansiyelidir. Elektroforezde; bir kolloidal çözelti içindeki partiküller, uygulanan elektrik alanın etkisi altında zıt yüklü elektrotlara hareket ederler ve göç etme hızından faydalanarak zeta potansiyel hesaplanır. Elektroosmozda; yüksüz maddelerin elektrik akımı altında zardan geçmesi söz konusudur. Sıvının zardan geçme hızının saptanması ile zeta potansiyel hesaplanır. Akış potansiyelinde, sıvının partikül yatağından geçmeye zorlanmasıyla potansiyel yaratılır. Sedimentasyon potansiyeli ise, partikülün çökme esnasında oluşturduğu potansiyeldir [25],[28].

Zeta potansiyel ölçümü Zetasizer cihazları ile yapılır. Bu cihazlarla zeta potansiyel, partikül boyutu ve moleküler ağırlık gibi parametreler ölçülebilir [25].



Şekil 2. 9 Zeta potansiyeli ve partikül boyutu ölçme cihazı Brookhaven 90 Plus Zetasizer

2.8.2 Zeta Potansiyel ve Stabilite

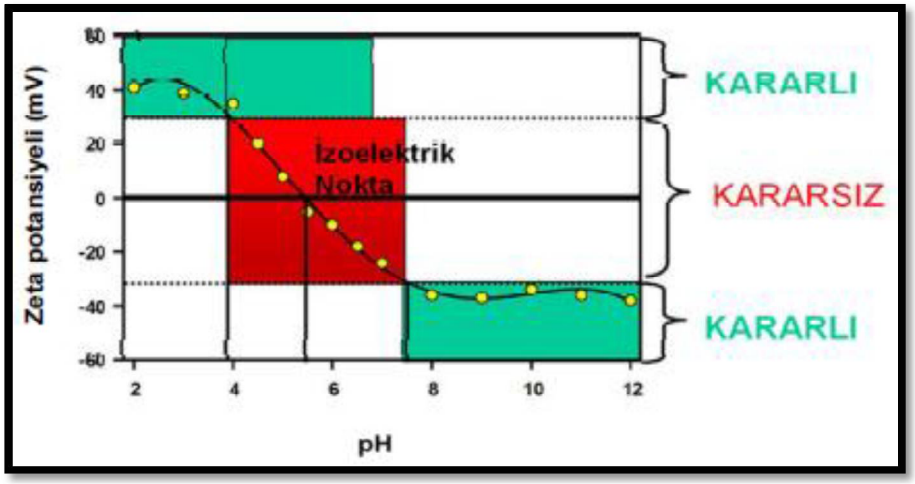
Zeta potansiyel ölçümleri, kolloidal bir sistemin stabilitesinin belirlenmesinde önemli bir kriterdir. Zeta potansiyel, nanopartiküller arasındaki etkileşimin belirlenmesinde bir

yoldur. Bu nedenle kontrollü ilaç salım çalışmalarında, hücresel biyolojik aktivitenin belirlenmesinde, hücre ve biyomolekül arasındaki etkileşimin saptanmasında sıklıkla kullanılır [29].

Çizelge 2. 2 Zeta potansiyel değerleri ve stabilite davranışı [30]

Zeta potansiyel (mV)	**Stabilite Davranışı**
0 ve ±5 arası	Hızlı koagülasyon veya flokülasyon
±10 ve ±30 arası	Kararsızlık başlangıcı
±30 ve ±40 arası	Uygun stabilite
±40 ve ±60 arası	İyi ölçüde kararlı
±61 ve fazlası	Mükemmel kararlılık

Çizelge 2.2'ye göre, zeta potansiyelinin yüksek değerlerde (pozitif veya negatif) olması durumunda iyi bir stabilite sağlanır. Zeta potansiyelin 0 mV olduğu nokta "izoelektrik nokta (IEN)" olarak adlandırılır. Bu noktada pozitif ve negatif yükler eşit sayıdadır ve partikül hareket etmez [31]. Bu nokta kolloidal sistemin en kararsız olduğu noktadır. +30 mV'dan yüksek ve -30 mV'dan düşük zeta potansiyeline sahip sistemler kararlı kabul edilir[32].



Şekil 2. 10 İzoelektrik nokta ve stabilite [32]

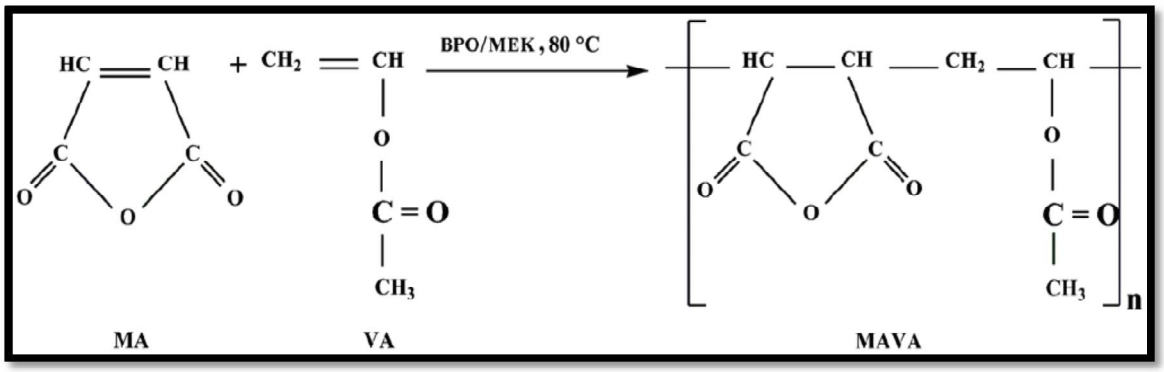
2.8.3 Zeta Potansiyelinin Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımı

Partikül boyutu, şekil ve yüzey yükü gibi fizikokimyasal özellikler, nanopartiküllerin hücre içine alımında önemli bir rol oynar. Nanopartiküllerin hücre içine alınması iki basamakta gerçekleşir: İlk basamak bağlama adımıdır, ikinci basamak ise içselleştirme adımıdır. Nanopartiküllerin hücre zarına bağlanmasında en önemli faktör partiküllerin yüzey yüküdür. Partikülün yüzey yükü, dokulara bağlanmayı kontrol eder ve nanopartikülleri in vitro ve in vivo olarak hücre bölümlerine yönlendirir [33].

Zeta potansiyel, yüzey partiküllerinin yüklenmesi hakkında bilgi verir ve değişen pH ile kolaylıkla değişebilir. Zeta potansiyel ölçümleri ilaç ve taşıyıcının ne tür bir etkileşimde olduğu hakkında bilgi verir. Zeta potansiyel değerlerinin sıfıra yaklaşması durumunda partiküller birbirini itemeyecek ve çökelme durumu, dolayısıyla da bir kararsızlık durumu meydana gelecektir. Bu nedenle bu tür ilaç-taşıyıcı sistemlerinde enkapsülasyon yönteminin kullanılması yerinde olacaktır [31].

2.9 MAVA (Maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimeri

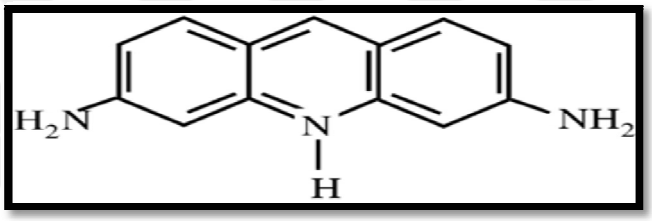
Maleik anhidrit (MA), $C_4H_2O_3$ moleküler formülüne sahip elektron alıcı bir monomerdir. MA içeren kopolimerler, serbest radikal zincir polimerizasyonu ile kolaylıkla sentezlenebilirler. Bu maddeler reaktif anhidrit gruplarına sahip olmalarından dolayı, nükleofilik maddelerle (amin ve amin türevi) modifiye edilebilirler. Maleik anhidritin tekrar eden birimi üzerindeki yüksek reaktiviteye sahip anhidrit halkası,halka açılması reaksiyonu yolu ile nükleofilik maddelerin amino veya hidroksil gruplarına bağlanabilir ve sonuç olarak ester/karboksilik asit veya amid/karboksilik asit yapıları meydana gelebilir. MA içeren kopolimerler, ilaç taşıyıcı sistemlerde çok sık kullanılırlar. MA ve vinil bazlı monomerler (stiren, vinil asetat, metil metakrilat gibi) ile sentezlenen pek çok kopolimer, çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren makromoleküllerdir. Bunların pek çoğu, doğrudan antitümör etkileyici olarak aktivite gösterirler. Bu aktivite, ana zincir üzerindeki dağılımdan ve karboksil grupları arasındaki hidrojen bağlarının miktarından kaynaklanır. MAVA kopolimeri; maleik anhidrit ve vinil asetat maddelerinin metil etil keton (MEK) içerisinde, 1:1 oranında, serbest radikal polimerizasyonu yoluyla birleşiminden elde edilir. Başlatıcı olarak BPO (benzoil peroksit) kullanılır [34].



Şekil 2. 11 MAVA kopolimerinin sentezi [34]

2.10 Akrifilavin (AF)

Akrifilavin bir ilaç etken maddesidir. Topikal antiseptik, boya ve antikanser ilaç etken maddesi gibi kullanım alanlarına sahiptir [35].



Şekil 2. 12 Akrifilavin ilaç etken maddesinin formülü [36]

BÖLÜM 3

KULLANILAN CİHAZLAR VE MADDELER

3.1 Kullanılan Cihazlar

Zeta potansiyeli ve partikül boyutu ölçme cihazı olarak Brookhaven 90 Plus Zetasizer ve UV-Visible Spektrometresi olarak Shimadzu marka Uvmini-1240 UV Visible Spektrofotometresi cihazları kullanıldı.

3.2 Kullanılan Maddeler

Maleik anhidrit (MA), dimetilformidamid (DMF), metiletilketon (MEK), trietilamin (TEA) ve benzoilperoksit (BPO) gibi kimyasal maddeler Merck firmasından, akrifilavin Sigma firmasından, vinil asetat (VA) ve etil asetat kimyasal maddeleri ise Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir. Etil alkol kimyasal maddesi Carlo Erba firmasına aittir.

BÖLÜM 4

DENEYSEL ÇALIŞMA

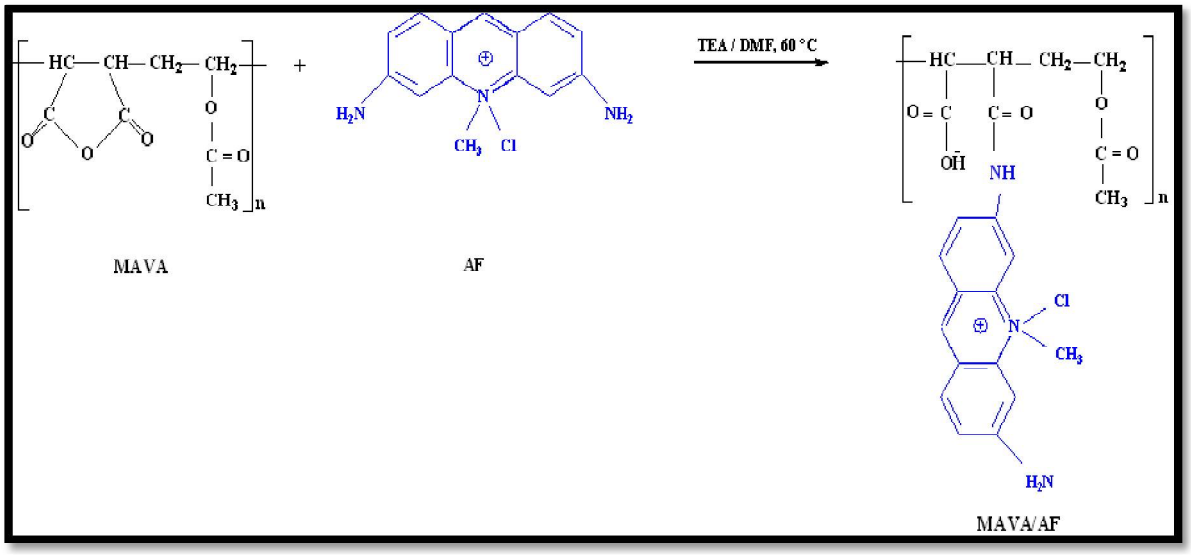
4.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Sentezi

Poli (maleik anhidrit-ko-vinil asetat) kopolimeri, literatürde [34] verilen sentez yöntemine göre sentezlenmiştir. Maleik anhidrit (4.9 g, M_A :98.06 g/mol) ve vinil asetat monomerleri 1:1 oranında BPO başlatıcısı (0.05 g) varlığında 80°C'de 24 saat serbest radikal polimerizasyonu yöntemi ile polimerleştirilmiştir. (Şekil 2.11) Reaksiyon metil-etil keton (10 mL) çözücü ortamında gerçekleştirilmiştir. Reaksiyona girmemiş olan vinil asetat ve diğer homopolimerizasyon ürünlerinin ortamdan uzaklaştırılması için reaksiyon ürünü, etil asetat içerisinde çözülerek 24 saat bekletilip vakum altında filtrasyon işlemi uygulanmıştır. Elde edilen ürün 55°C'de 24 saat kurutulmuştur [34].

4.2 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Sentezi

MAVA-AF kopolimer-ilaç taşıma sistemi, literatürde [35] verilen yönteme göre sentezlenmiştir. MAVA ve AF maddeleri 1:1 oranında alınarak trietilamin katalizörlüğünde 50°C'de dimetilformamid (DMF) içerisinde 24 saatte sentezlenip etil alkol ilavesiyle -20°C'de çöktürülüp vakum inkibatöründe 50°C'de 24 saat kurutulmuştur. MAVA kopolimeri (0.5 mmol) iyi karışmış DMF (2.5 mL) içerisinde çözüldükten sonra içerisine TEA (20 µL) eklenmiştir. DMF-su (1.25mL/250 µL) içerisine AF (0.5 mmol) eklenerek MAVA çözeltisine oda sıcaklığında damla damla ilave edilmiştir. Son karışım, 2 saat 50°C'de çalkalamalı inkübatör içerisinde karıştırılmış,

reaksiyon 2 saat 70°C'ye kadar devam etmiştir. Son ürün soğuk etil alkolün aşırısı ile yıkanmış, sarı-kahverengi çökelti elde edilinceye dek -20°C'de inkübe edilmiştir. Çökelti santrifüjleme yöntemi ile toplanarak (10 dk, 3000 rpm) sıvı faz toz içerisinde ezilip vakum inkibatöründe 50°C'de 24 saat kurutulmuştur.



Şekil 4. 1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin sentezi

4.3 Yapay Vücut Sıvıları

Bu çalışmada yapay vücut sıvısı olarak %5'lik dekstroz ve fosfat tampon çözeltisi (PBS) kullanılmıştır.

4.3.1 Dekstroz

Dekstroz kolaylıkla metabolize olabilen bir maddedir. Kandaki glukoz konsantrasyonunu artırarak kalori sağlar ve fazlası yağa dönüştürülerek depo edilir. Dekstroz eksikliğinde enerji açığını kapamak için protein yıkımı artar. Bu nedenle dekstrozun protein koruyucu etkisinden de söz edilebilir. Dekstroz, pentozlara dönüşerek nükleik asit yapımında da görev alır, detoksifikasyondan sorumlu glukuronik asidin de ön maddesidir. Vücutta bulunan tüm hücreler dekstrozu oksitleyebildiğinden, dekstroz hücre metabolizmasının ana enerji kaynağıdır. Su kaybında, özellikle oral yoldan sıvı almanın yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır. Bu tür su kaybı

(dehidratasyon), koma, şiddetli kusma ve diyare, hipotiroid, şekersiz diyabet, psikojenik sıvı alım bozukluğu durumlarında görülebilir. Dekstroz genellikle su ve karbondiokside metabolize olduğu için dekstroz solüsyonunun uygulanması sonucu açığa çıkan suyun hacmine eşit miktarda su sağlanmış olur. Dekstrozun oral yoldan sağlanmasından sonra aktif bir mekanizma ile ince bağırsakta absorbe olur. Hipoglisemili hastalarda kan glukoz artışı 10-20 dakika içinde ortaya çıkar, dekstrozun oral yolla uygulanmasından yaklaşık 40 dakika sonra en yüksek konsanstrasyonuna ulaşır [37],[38]. Bu çalışmada %5 lik dekstroz çözeltisi kullanılmıştır.

4.3.2 Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS)

Kullanılan fosfat tampon çözeltisi; 137 mM NaCl ve 2 mM KCl içermektedir. Çözeltinin pH'sı ise 7.4 ± 0.1'e ayarlıdır.

4.4 Zeta Potansiyel ve UV/VIS Ölçümleri

Zeta potansiyel, tanecikler arasındaki itme-çekme kuvvetlerinden ileri gelen bir potansiyeldir. Bir başka deyişle, partikül üzerindeki net etkili yükü ifade eder. Zeta potansiyel ölçümleri, partikülün etrafındaki değişimlere (pH, karşıt iyon, yüzey yükleri, protein adsorbsiyonu) nasıl cevap verdiği hakkında bilgi verir. Zeta potansiyel değerleri, Smoluchowski eşitliğine göre cihazdan otomatik olarak okunmuştur:

$$\mu=\varepsilon.\zeta/\eta \qquad (4.1)$$

ζ; zeta potansiyel, μ; mobilite ve ε; dielektrik sabiti ve η; elektrolit çözeltinin viskozitesidir.

MAVA, AF ve MAVA/AF 'nin farklı pH değerlerinde ve %5 lik dekstroz ve PBS gibi yapay vücut sıvısı ortamlarındaki zeta potansiyeli ve partikül boyutları PALS (faz analizi ışık saçılımı) Brookhaven 90 Plus Zetasizer cihazı ile ölçülmüş, 200-300 nm aralığındaki absorpsiyon ve zamana bağlı olarak ilacın stabilitesi, salım özellikleri ve aktivitesi UV/VIS Spektrofotometre ile kontrol edilmiştir.

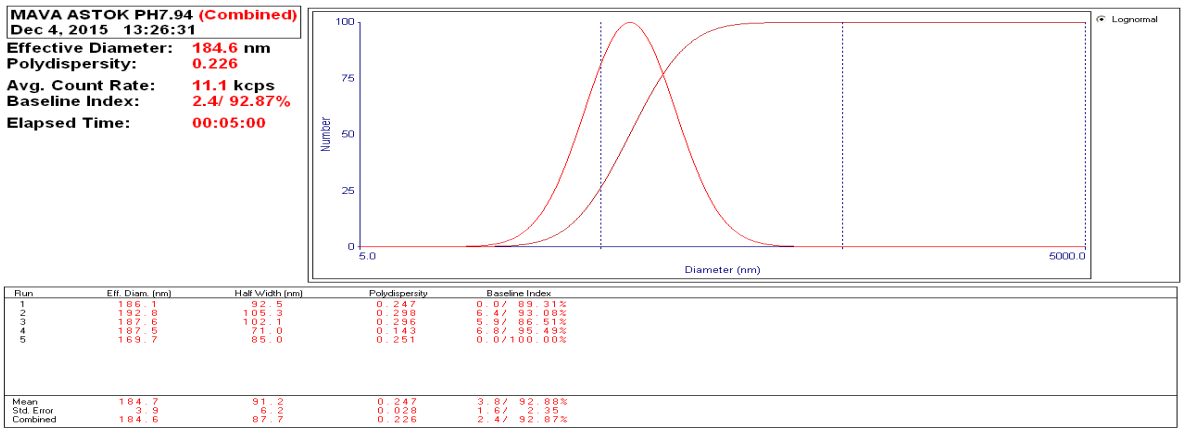
BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

5.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimeri, Akrifilavin ve Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

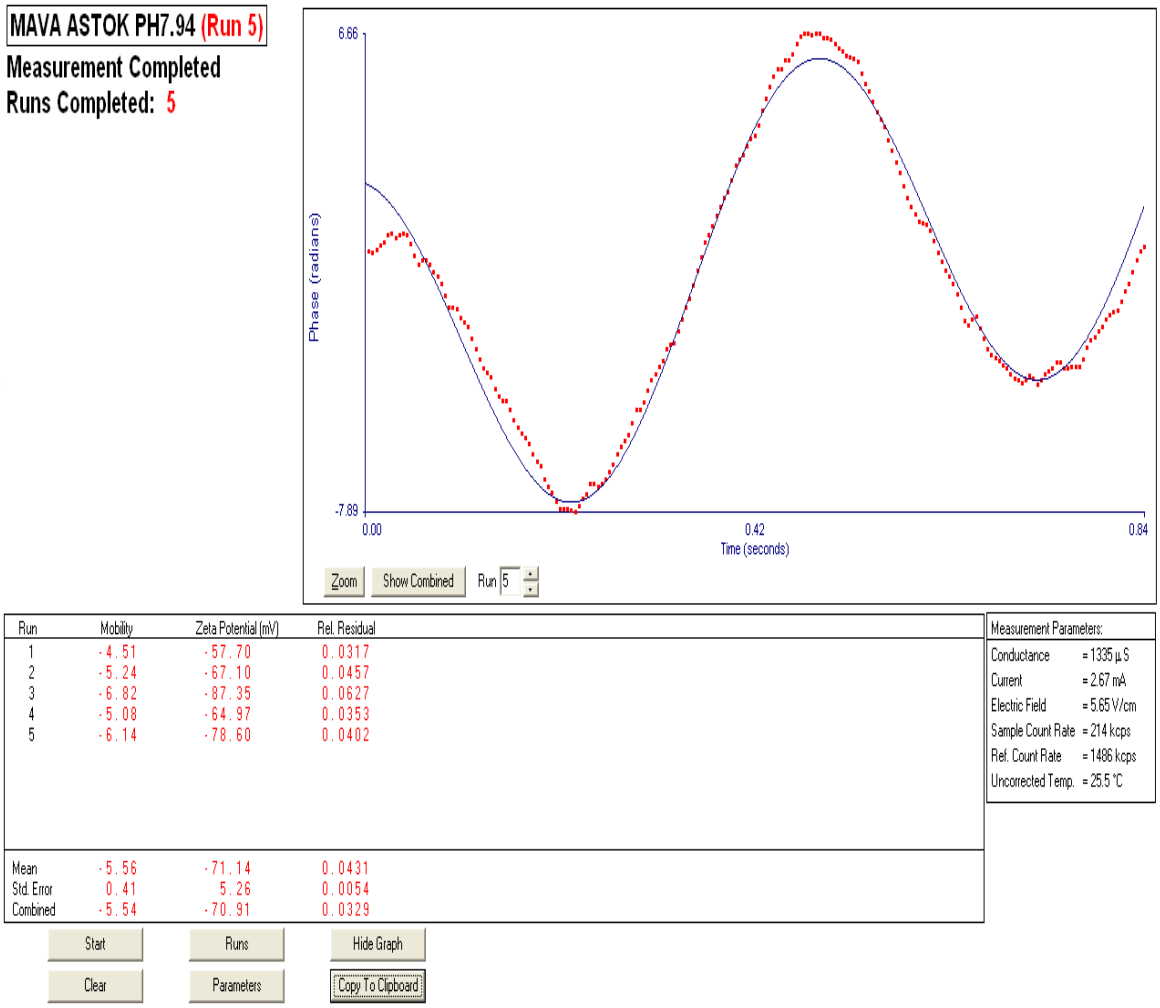
5.1.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

MAVA'nın partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli farklı pH değerlerinde incelenmiştir. pH değişimini sağlamak için 0,5 M HCl ve 0,115 M NaOH çözeltileri kullanılmıştır. Ölçümler PALS (faz analizi ışık saçılımı) Brookhaven 90 Plus Zetasizer cihazı ile yapılmış ve sonuçlar cihazdan otomatik olarak okunmuştur. Örnek bir ölçüm sonucu (pH=8) (Şekil 5.1)'de verilmiştir:



Şekil 5. 1 MAVA'nın pH=8'deki partikül boyutu ölçümü

Bu ölçümden elde edilen partikül boyutu değeri, cihazda parametre giriş kısmına yazılarak mobilite ve zeta potansiyel ölçümleri elde edilmiştir. Aynı pH değerindeki mobilite ve zeta potansiyel ölçümleri (Şekil 5.2)'de verilmiştir.



Şekil 5. 2 MAVA'nın pH=8'deki mobilite ve zeta potansiyel ölçümü

Zeta potansiyel ve mobilite ölçümleri yapıldığında, (Şekil 5.2)'de görüldüğü gibi (sağ alt) iletkenlik, akım ve elektrik alan ölçüm sonuçları da aynı anda görülebilmektedir.Bu ölçümler, farklı pH değerlerinde tekrarlanmış, sonuçlar (Çizelge 5.1)'de verilmiştir.

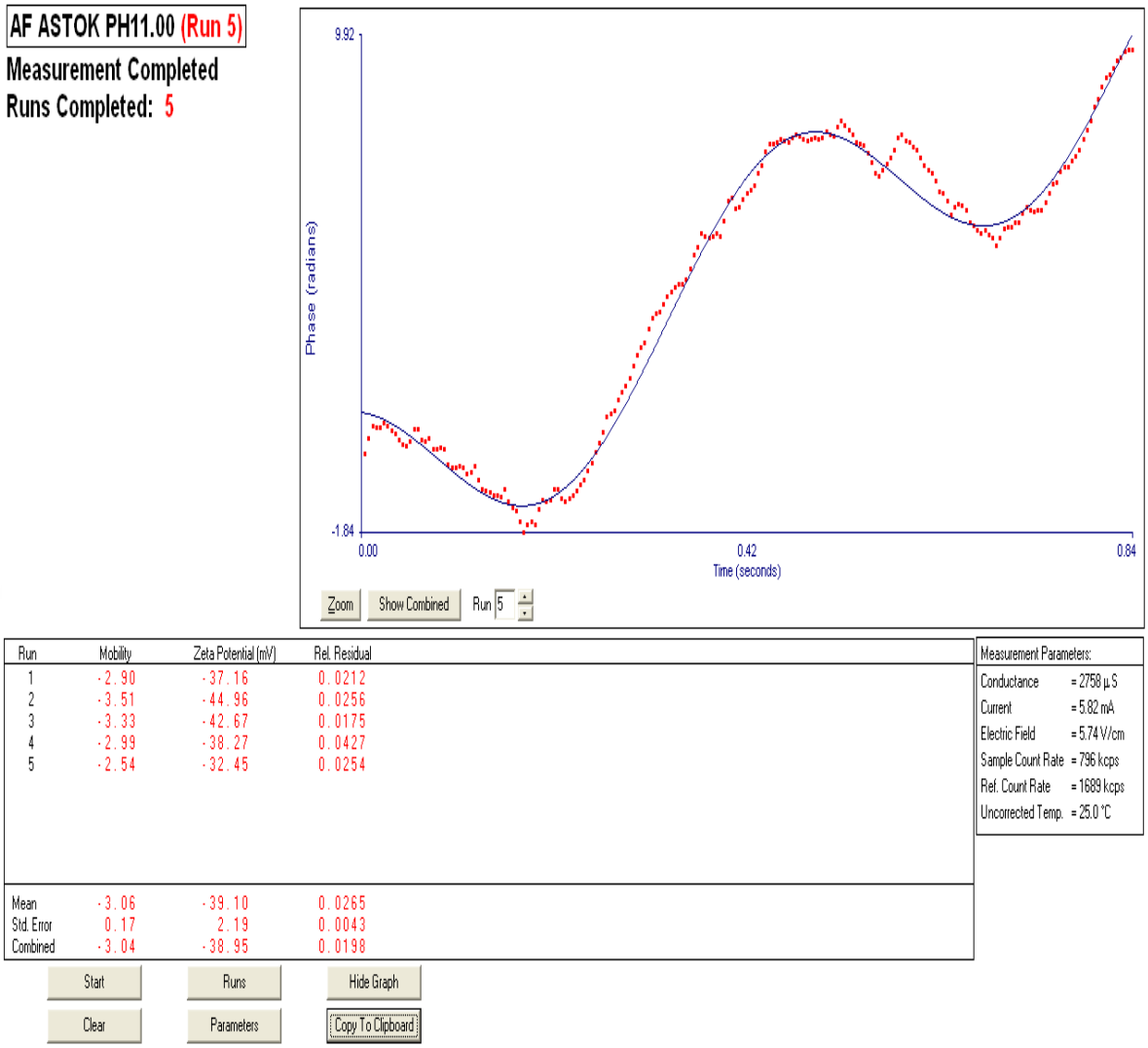
Çizelge 5. 1 MAVA'nın partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine pH etkisi

pH	Partikül boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyel (mV)
2	145,5	-2,79	-35,75
3	162,1	-3,69	-47,18
4	152,6	-3,37	-43,09
5	179,5	-4,55	-58,23
6	318	-2,23	-28,51
7	184,7	-5,56	-71,14
8	196,2	-5,29	-67,70
9	221,5	-4,97	-63,56
10	259,7	-4,55	-58,25
11	327,4	-3,52	-44,99

MAVA'nın zeta potansiyel değerleri, pH=7 de maksimum değerine ulaşmıştır. Çalışılan diğer pH değerlerinde de iyi ölçüde kararlılık göstermiştir. Partikül boyutu ve mobilite değerleri pH=7-8 aralığında maksimuma ulaşmıştır. MAVA çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş olup, mükemmel kararlılık göstermektedir.

5.1.2 Akrifilavin İlaç Etken Maddesinin Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

AF'nin zeta potansiyel ve mobilite ölçümlerinden bir örnek (pH=11) (Şekil 5.3)'te verilmiştir.



Şekil 5. 3 AF'nin pH=11'deki mobilite ve zeta potansiyel ölçümü

AF'nin partikül boyutu, zeta potansiyeli ve mobilite ölçümleri farklı pH değerlerinde tekrarlanmış, sonuçlar (Çizelge 5.2)'de verilmiştir.

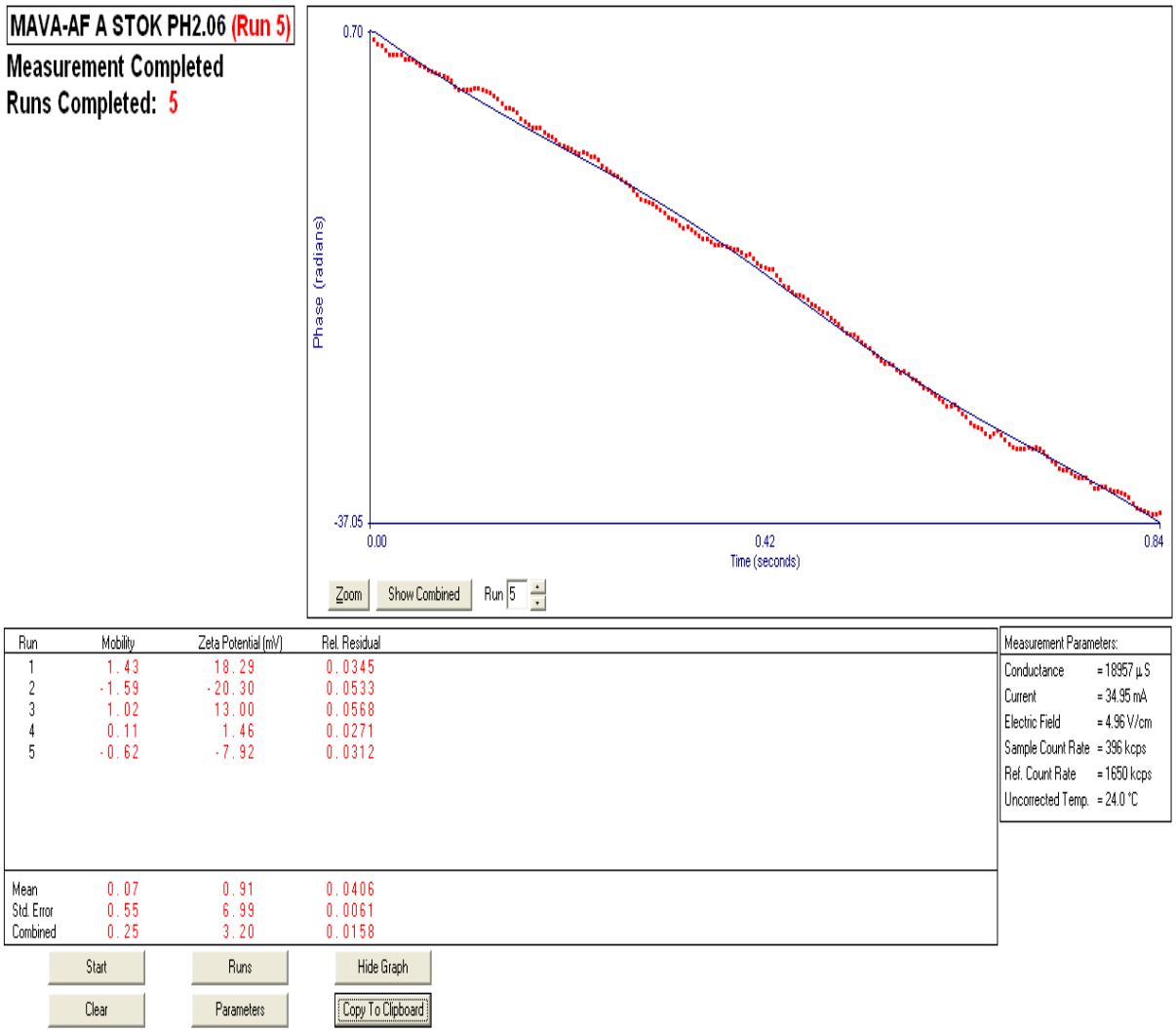
Çizelge 5. 2 AF'nin partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine pH etkisi

pH	Partikül boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyel (mV)
2	336,9	-2,14	-27,44
3	345,9	-0,78	-19,93
4	316,5	-1,07	-15,68
5	569,2	-1,23	-13,77
6	662,4	-2,31	-29,52
7	558,0	-1,98	-25,33
8	473,7	-2,81	-35,98
9	439,0	-2,91	-37,31
10	273,2	-2,60	-33,32
11	259,0	-2,80	-35,83

Sonuçlar incelendiğinde, AF çalışılan pH aralığında negatif yüklenmektedir. AF'nin zeta potansiyel değerlerinin pH=9'da maksimum değerine ulaşması bununla birlikte bazik çözeltilerde kararlılığının iyi olması bu ilaç etken maddesinin bağırsakta (duodenum pH=9, jejunum pH=7-8, ileum pH=7-8) kolayca emilim göstereceği düşünülmektedir. Partikül boyutu değerleri, yüksek pH'larda giderek azalmaktadır. Mobilite değerleri, yüksek pH'larda artmaktadır.

5.1.3 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

MAVA-AF kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite ve zeta potansiyel ölçümlerinden bir örnek (pH=2) (Şekil 5.4)'te verilmiştir.



Şekil 5. 4 MAVA-AF'nin pH=2'deki mobilite ve zeta potansiyel ölçümü

MAVA-AF kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyel, mobilite ve partikül boyutu ölçümleri farklı pH değerlerinde tekrarlanmış, sonuçlar (Çizelge 5.3)'te verilmiştir.

Çizelge 5. 3 MAVA-AF'nin partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine pH etkisi

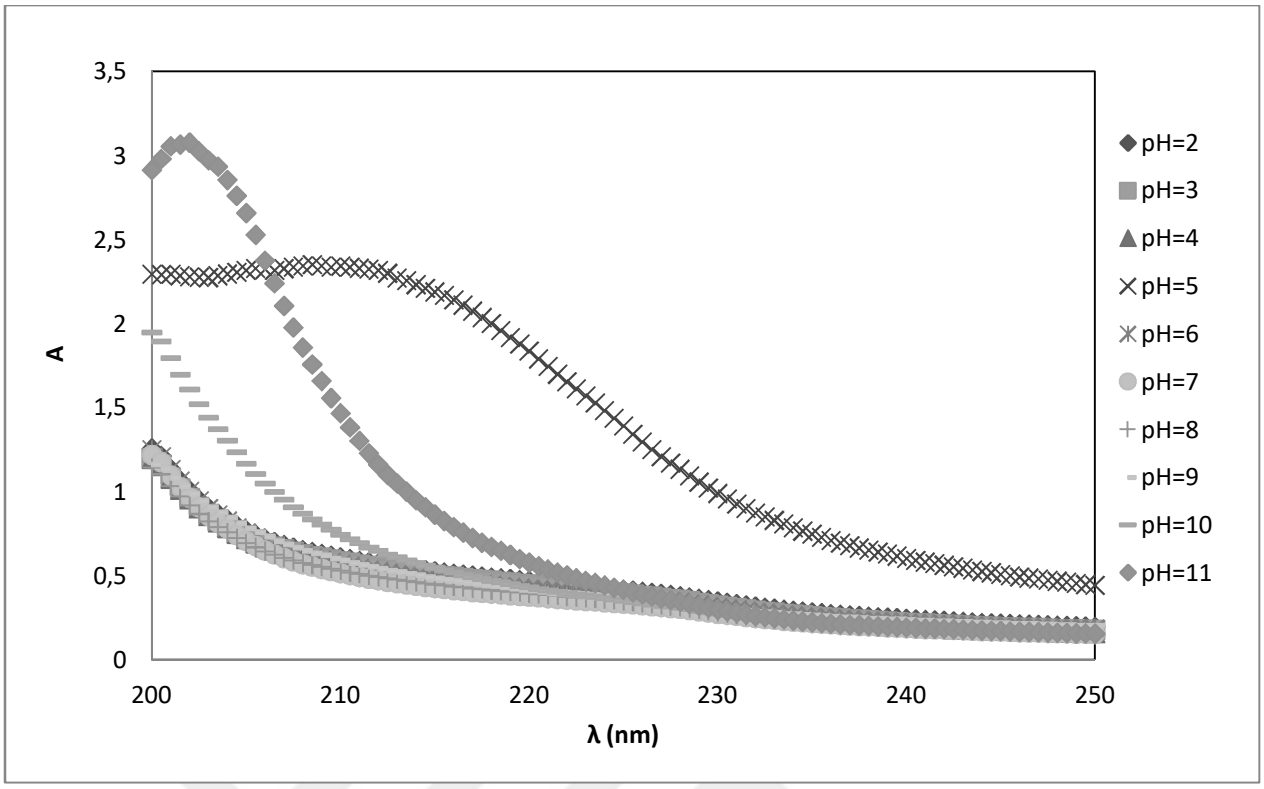
pH	Partikül boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyel (mV)
2	684,9	-0,08	-1,04
3	708,2	-0,26	-3,29
4	509,0	-0,46	-4,29
5	380,4	-0,75	-9,59
6	475,6	-1,15	-14,71
7	418,3	-2,11	-26,97
8	552,0	-1,19	-15,21
9	774,0	-1,63	-20,89
10	646,7	-1,67	-21,32
11	679,8	-1,83	-23,48

Zeta potansiyel değerleri incelendiğinde, MAVA-AF'nin asidik ortamda koagüle olma eğiliminde olduğu, bazik ortama gidildikçe kararlılık göstermesi bağırsakta emilim olacağını göstermektedir. MAVA-AF'nin partikül boyutu üzerine pH etkisinin dikkate değer ölçüde olmadığı görülmüştür.

5.2 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimeri, Akrifilavin ve Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin'in Aktivitesi Üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi

5.2.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Aktivitesi Üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi

MAVA'nın aktivitesinin farklı pH'lardaki değişimi UV/Vis ile 200-300 nm'de absorbans değerleri ölçülerek bulunmuş ve sonuçlar (Şekil 5.5)'te verilmiştir.

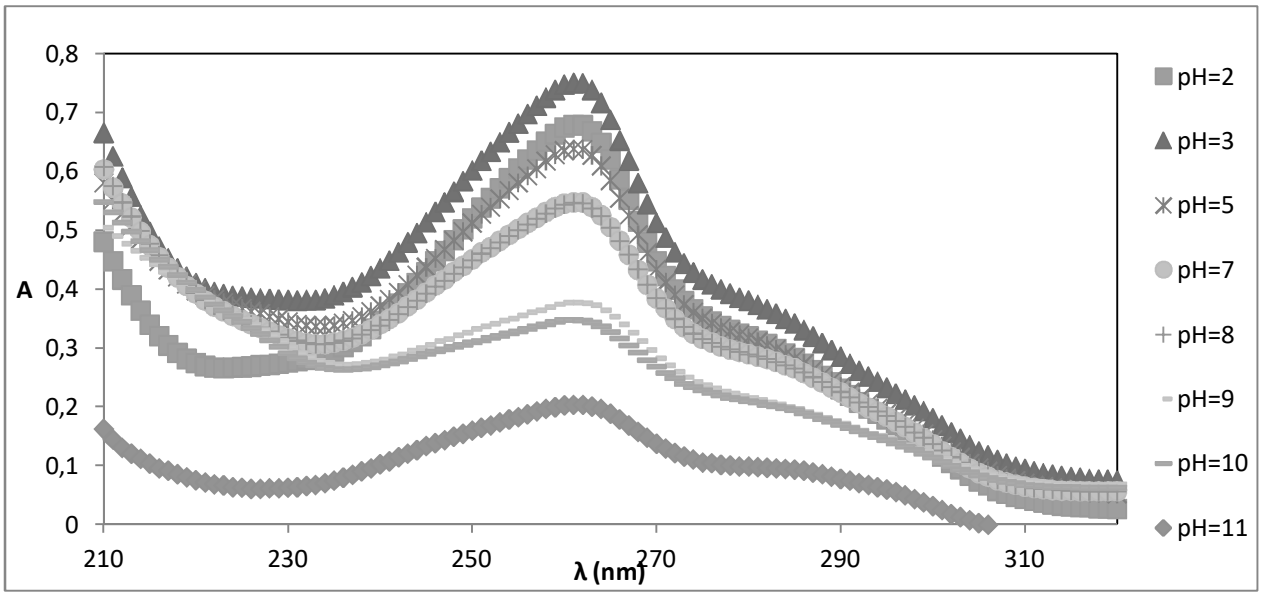


Şekil 5. 5 MAVA'nın aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

Sonuçlara göre MAVA pH=11 de maksimum aktivite göstermektedir.

5.2.2 Akrifilavin İlaç Etken Maddesinin Aktivitesi Üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi

AF'nin aktivitesinin farklı pH'lardaki değişimi UV/Vis ile 200-300 nm'de absorbans değerleri ölçülerek bulunmuş ve sonuçlar (Şekil 5.6)'da verilmiştir.

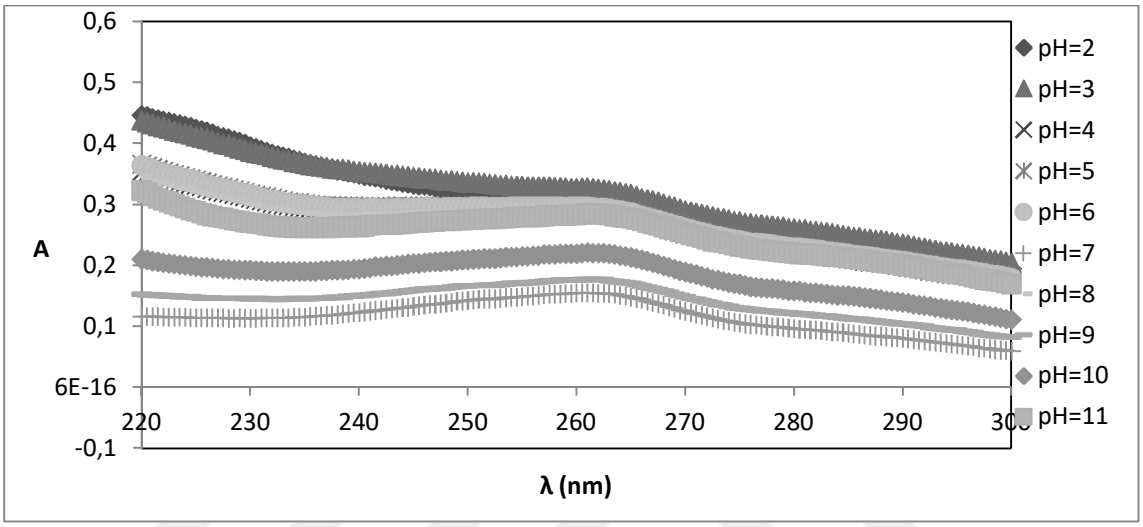


Şekil 5. 6 AF'nin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

AF'nin bazik ortamdaki aktivitesi asidik ortama göre daha düşüktür. AF, pH=3'te maksimum aktivite göstermektedir.

5.2.3 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Aktivitesi Üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi

MAVA-AF'nin aktivitesinin farklı pH'ların etkisi UV/Vis ile 200-300 nm'de absorbans değerleri ölçülerek bulunmuş ve sonuçlar (Şekil 5.7)'de verilmiştir.



Şekil 5. 7 MAVA-AF'nin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

MAVA-AF'nin asidik ortamdaki aktivitesi bazik ortama göre daha yüksektir. MAVA-AF Minimum aktiviteyi pH=7'de göstermektedir.

5.3 Farklı Vücut Sıvısı Ortamlarında Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimeri, Akrifilavin ve Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin'in Partikül Boyutu, Mobilite ve Zeta Potansiyeli Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

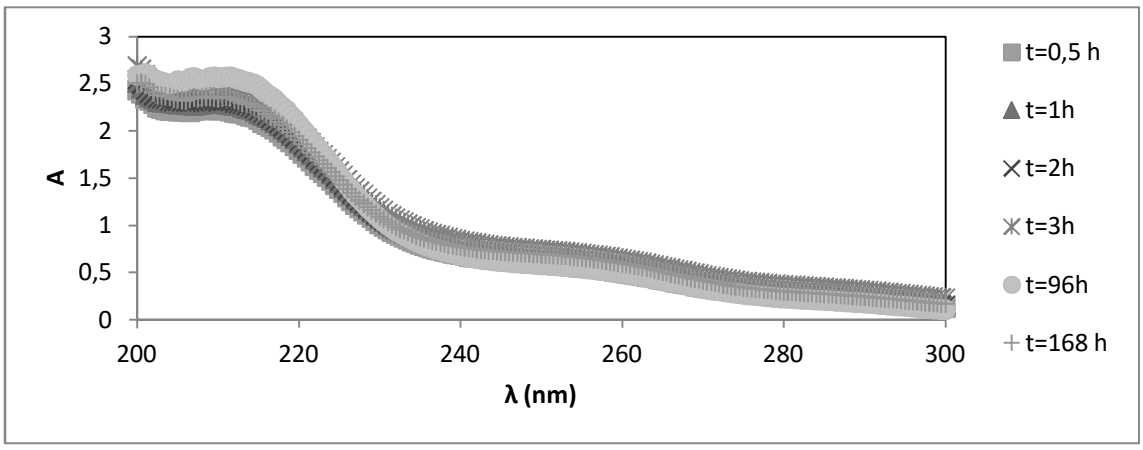
5.3.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Partikül Boyutu, Mobilite ve Zeta Potansiyeli Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

MAVA'nın %5'lik dekstroz içerisinde partikül boyutu, zeta potansiyeli ve mobilitesi üzerine zamanın etkisi incelenmiş, sonuçlar (Çizelge 5.4)'te verilmiştir.

Çizelge 5. 4 MAVA'nın %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (sa)	Partikül Boyutu (nm)	Zeta Potansiyel (mV)	Mobilite
0	121,2	-17,60	-1,38
0,5	119,7	-21,85	-1,71
1	119,1	-19,39	-1,52
2	123,7	-28,93	-2,26
3	123,1	-15,01	-1,17
96	560,0	-21,26	-1,66
168	102,0	-16,45	-1,29

MAVA'nın %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki partikül boyutunun zamanla çok değişmemesi çalışılan sürede MAVA'nın bozunmadığını göstermektedir. Zeta potansiyel değerlerine göre MAVA %5'lik dekstroz çözeltisi içinde negatif yüklenmiş olup kararlılığı zamanla çok değişmemektedir. MAVA'nın %5'lik dekstroz içerisindeki aktivitesi üzerine zamanın etkisi UV/Vis ile kontrol edilmiş, bu değişim (Şekil 5.8)'de verilmiştir.



Şekil 5. 8 MAVA'nın %5'lik dekstroz içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

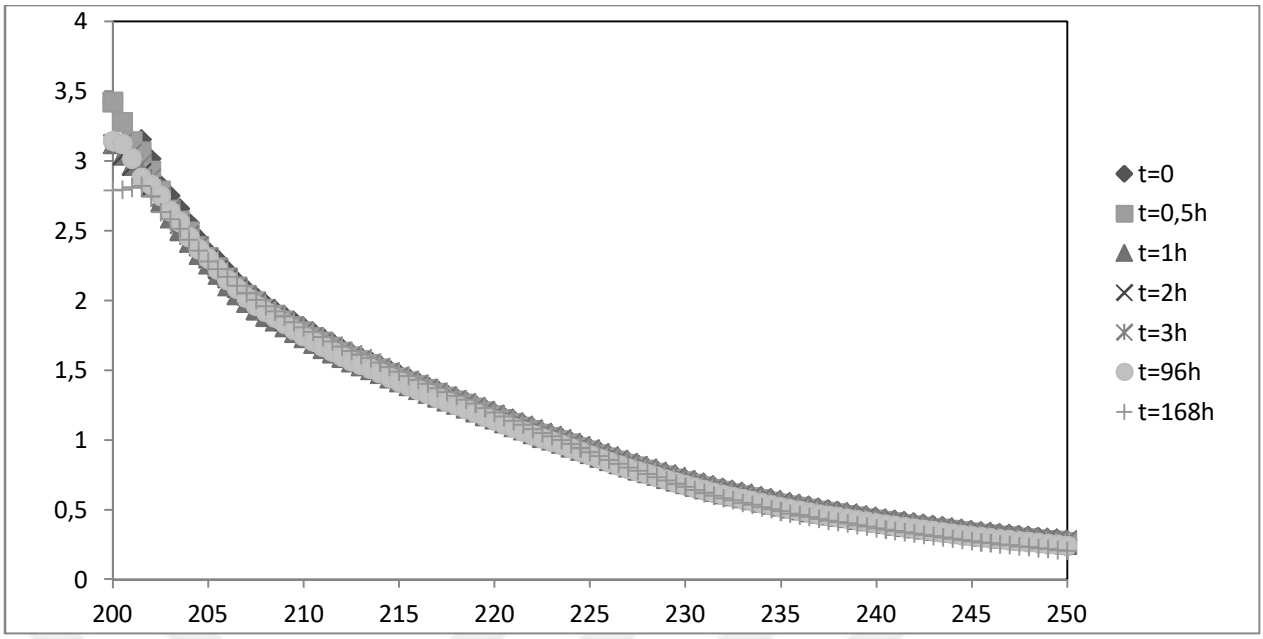
MAVA'nın PBS tamponu içindeki mobilite, zeta potansiyel ve partikül boyutu üzerine zamanın etkisi incelenmiş, sonuçlar (Çizelge 5.5)'te verilmiştir.

Çizelge 5. 5 MAVA'nın PBS tamponu içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (sa)	Partikül Boyutu (nm)	Zeta Potansiyel (mV)	Mobilite
0	182,0	-15,09	-1,18
0,5	245,8	-5,62	-0,44
1	231,1	-7,04	-0,55
2	191,6	-10,95	-0,86
3	267,5	-12,52	-0,98
96	664,7	-15,44	-1,21
168	209,3	-17,55	-1,37

MAVA'nın PBS taponu çözeltisindeki partikül boyutunun zamanla çok değişmemesi çalışılan sürede MAVA'nın PBS tamponu içinde bozunmadığını göstermektedir. Zeta potansiyel değerlerine göre MAVA PBS tamponu içinde negatif yüklenmiş olup kararlılığı zamanla çok değişmemektedir.

MAVA'nın PBS tamponundaki aktivitesi üzerine zamanın etkisi UV/Vis ile kontrol edilmiş, bu değişim (Şekil 5.9)'da verilmiştir.



Şekil 5. 9 MAVA'nın PBS içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

MAVA'nın PBS tamponu içindeki absorbansının zamanla değişmemesi, aktivitesinin zamanla değişmediğini göstermektedir.

5.3.2 Akrifilavin İlaç Etken Maddesinin Partikül Boyutu, Mobilite ve Zeta Potansiyeli Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

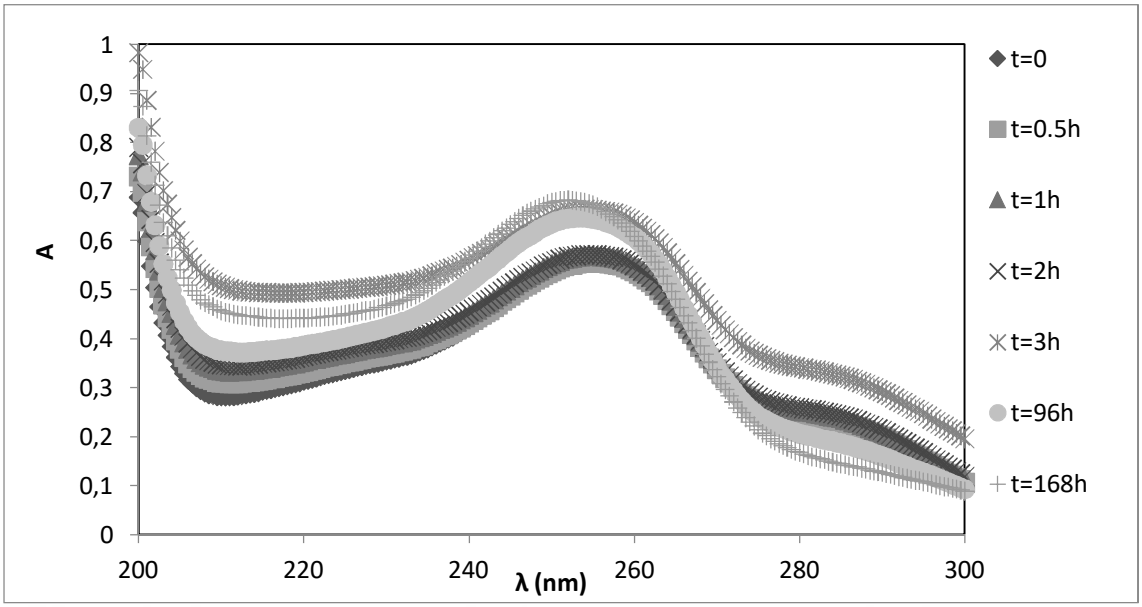
AF'nin %5'lik dekstroz içerisinde partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi incelenmiş, sonuçlar (Çizelge 5.6)'da verilmiştir.

Çizelge 5. 6 AF'nin %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (sa)	Partikül Boyutu (nm)	Zeta Potansiyel (mV)	Mobilite
0	958,9	-13,57	-1,06
0,5	620,6	-15,36	-1,20
1	265,3	-20,06	-1,57
2	170,1	-12,82	-1,00
3	266,7	-28,86	-2,25
96	591,8	-15,27	-1,19
168	482,9	-8,96	-0,70

AF'nin %5'lik dekstroz çözeltisindeki partikül boyutu önce 2 saate kadar düşmüş, 3.saatten itibaren artmıştır. Bu 2 saatten sonra AF'nin koagüle olmaya başladığını göstermektedir. Zeta potansiyel değerlerine göre AF, %5'lik dekstroz içinde negatif yüklenmiş olup kararlılığı 3.saatte maksimuma ulaşmaktadır ve zamanla çok değişmemektedir.

AF'nin %5'lik dekstroz içerisindeki aktivitesine zamanın etkisi UV/Vis ile kontrol edilmiş, bu değişim (Şekil 5.10)'da verilmiştir.



Şekil 5. 10 AF'nin %5'lik dekstroz içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

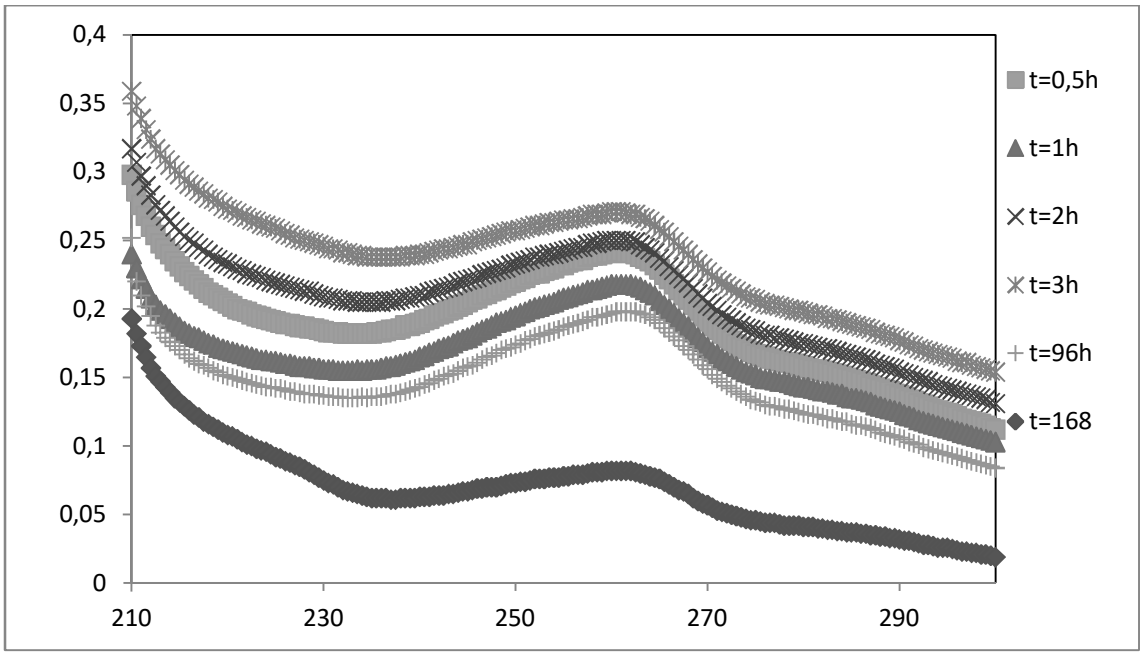
AF'nin PBS tamponu içindeki mobilite, zeta potansiyel ve partikül boyutu değerleri üzerine zamanın etkisi incelenmiş, sonuçlar (Çizelge 5.7)'de verilmiştir.

Çizelge 5. 7 AF'nin PBS tamponu içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (sa)	Partikül Boyutu (nm)	Zeta Potansiyel (mV)	Mobilite
0	466,1	-12,86	-1,00
0,5	364,2	-13,57	-1,06
1	283,0	-30,54	-2,39
2	340,3	-15,73	-1,23
3	313,5	-29,59	-2,31
96	275,5	-22,19	-1,73
168	226,9	-14,77	-1,15

AF'nin PBS tamponu çözeltisindeki partikül boyutu zamanla dikkate değer ölçüde değişmemekte olup, bu çözeltide AF'nin zamanla koagüle olmadığını göstermektedir. Zeta potansiyel değerlerine göre AF, PBS tamponu içinde negatif yüklenmiş olup kararlılığı 3.saatte maksimuma ulaşmaktadır ve zamanla çok değişmemektedir.

AF'nin PBS tamponu içerisindeki aktivitesine zamanın etkisi UV/Vis ile kontrol edilmiş, bu değişim (Şekil 5.11)'de verilmiştir.



Şekil 5. 11 AF'nin PBS içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

AF'nin %5'lik dekstroz içinde pH=3'te aktivitesi en yüksek değerdedir. Absorbansın zamanla azalmakta olması, aktivitesinin zamanla azaldığını göstermektedir.

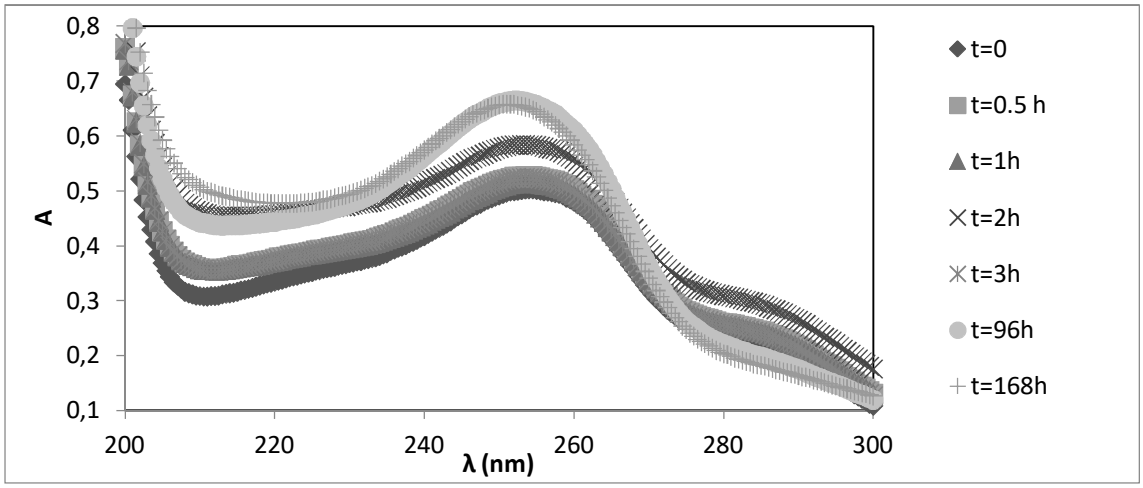
5.3.3 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)-Akrifilavin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Partikül Boyutu, Mobilite ve Zeta Potansiyeli Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

MAVA-AF kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz içerisinde partikül boyutu, zeta potansiyeli ve mobilitesi üzerine zamanın etkisi incelenmiş, sonuçlar (Çizelge 5.8)'de verilmiştir.

Çizelge 5. 8 MAVA-AF'nin %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (sa)	Partikül Boyutu (nm)	Zeta Potansiyel (mV)	Mobilite
0	380,5	-16,90	-1,32
0,5	392,7	-17,78	-1,39
1	392,3	-16,75	-1,31
2	395,4	-19,52	-1,53
3	391,4	-14,02	-1,10
96	562,7	-13,58	-1,06
168	582,6	-18,32	-1,43

MAVA-AF'nin %5'lik dekstroz çözeltisindeki partikül boyutu zamanla dikkate değer ölçüde değişmemekte olup, bu çözeltide AF'nin zamanla koagüle olmadığını göstermektedir. Zeta potansiyel değerlerine göre MAVA-AF, %5'lik dekstroz çözeltisindeki negatif yüklenmiş olup kararlılığı 3.saatte maksimuma ulaşmıştır. MAVA-AF'nin %5'lik dekstroz içerisindeki aktivitesine zaman etkisi UV/Vis ile kontrol edilmiş, bu değişim (Şekil 5.12)'de verilmiştir.



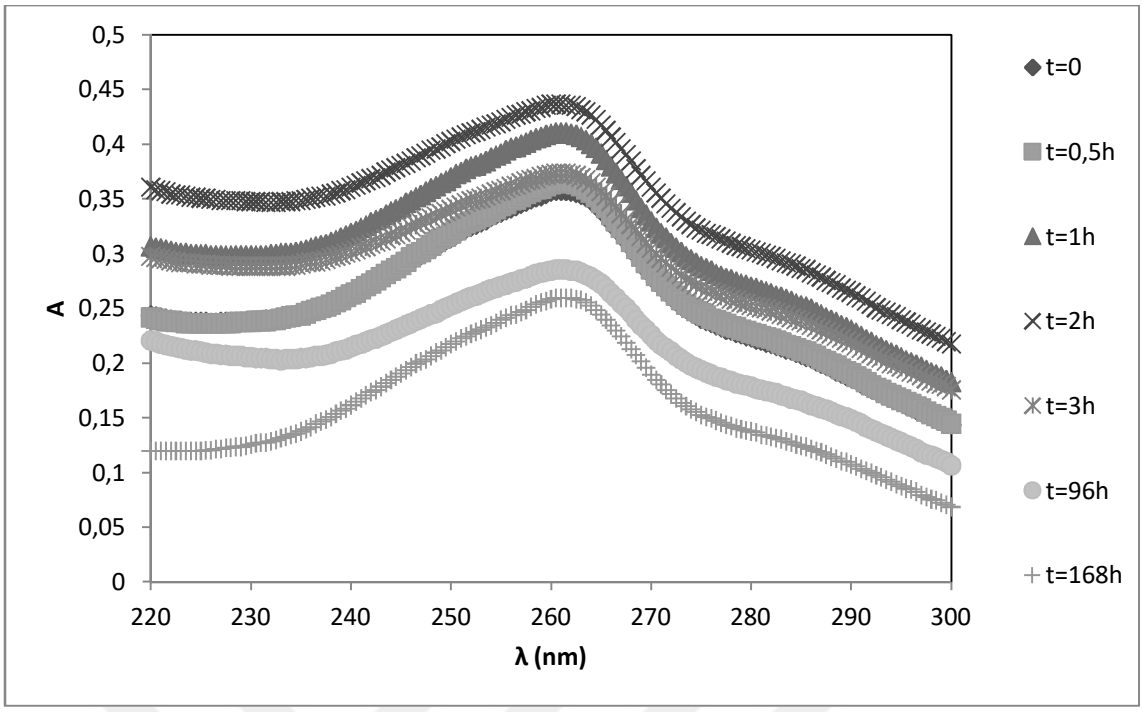
Şekil 5. 12 MAVA-AF'nin %5'lik dekstroz içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

MAVA-AF'nin PBS tamponu içindeki mobilite, zeta potansiyel ve partikül boyutu değerleri üzerine zamanın etkisi incelenmiş, sonuçlar (Çizelge 5.9)'da verilmiştir.

Çizelge 5. 9 MAVA-AF'nin PBS tamponu içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (sa)	Partikül Boyutu (nm)	Zeta Potansiyel (mV)	Mobilite
0	809,5	-8,14	-6,36
0,5	674,5	-10,32	-0,81
1	979,6	-16,38	-1,28
2	912,3	-20,22	-1,58
3	846,0	-21,41	-1,67
96	814,5	-21,07	-0,08
168	954,5	-24,75	-1,93

MAVA-AF'nin PBS tamponu içerisindeki aktivitesine zamanın etkisi UV/Vis ile kontrol edilmiş, bu değişim (Şekil 5.13)'te verilmiştir.



Şekil 5. 13 MAVA-AF'nin PBS içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

MAVA-AF'nin PBS içindeki aktivitesi, 2 saat içerisinde maksimuma ulaşmakta, daha sonra bu aktivite zamanla azalmaktadır. Bu durum, AF'nin 2 saatten sonra MAVA'dan yavaşça ayrıldığını ve salımın başladığını düşündürmektedir. MAVA-AF'nin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesi ise, 96 saatte maksimum değerine ulaşmış, daha sonra bu aktivite zamanla azalmıştır. Bu durum, AF'nin %5'lik dekstroz içerisinde 96 saat sonra MAVA'dan ayrıldığını ve salımın başladığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, MAVA-AF kopolimer-ilaç taşıyıcı sisteminin %5'lik dekstroz ve PBS tampon çözeltisi içerisinde negatif yüklendiği görüldü. AF'nin PBS tampon içersinde 2 saate kadar kopolimer zincirinde etki gösterip 2 saatten sonra aktivitesinin zamanla azalmış olması, ana zincirden yavaşça ayrılarak salınımın başladığını düşündürdü. MAVA-AF kopolimer-ilaç taşıyıcı sisteminin PBS tampon içerisinde daha kararlı bir yapı oluşturmasından dolayı, organizmada bu sistemin kullanılması için çalışmaların bu ortam üzerinde yoğunlaştırılması önerildi.

KAYNAKLAR

[1] Torchilin V. ve Muzykantov V., (2002). Biomedical Aspects of Drug Targeting, First Edition, Springer Science + Business Media, New York.

[2] Canefe K. ve Duman G., (1994). "İlaçların Seçici Taşınması ve Hedeflendirilmesi", Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 23:53-63.

[3] Vural G. ve Özer Y., (2015). "Nükleer Tıpta İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Teranostik Kullanımları", Nükleer Tıp Seminerleri, 2:109-119.

[4] Başar H., (2006). Organik Kökenli Doğal Adsorbanlarla Kontrollü İlaç Salınımı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[5] Baker Ş.B., (2012). Kontrollü İlaç Salım Hidrojel Sistemleri ve Uygulama Çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

[6] Koşka E.T., (2013). Bir Lokal Anestezik Madde Olan Lidokain'in (2-diethylamino (2,6dimethylphenyl) acetamide) Etki Süresini Uzatmak İçin Poliakrilat Bazlı Hidrojel Mikroküre lerin Kullanımı ve Denenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

[7] Çelik G., (2013). İlaç Yüklü Nanolif Sistemlerden Kontrollü İlaç Salınımı, Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.

[8] Çolak B., (2009). Maleikanhidrit Kopolimerinin Asetilsalisilikasit İle Kimyasal Modifikasyonu ve Kontrollü Salımının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[9] Şahan Ş., (2013). Peptid/Protein Yapılı İlaçları Taşıyıcı Sistemlerinde Kullanılan Biyolojik Parçalanabilir Polimerler, Bitirme Ödevi, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri.

[10] Byrne M.E., Park K. ve Peppas N.A., (2002). "Molecular Imprinting within Hydrogels", Adv. Drug. Deliv. Rev., 54:149-161.

[11] Hasgül B., (2013). Karragenan Katkılı Yeni Polimer/Kil Kompozit Hidrojellerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Potansiyel Soğurum Kapasitelerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

[12] Biçer T., (2014). Manyetik Nanopartikül İçeren Biyoparçalanabilen İlaç Salınım Sistemlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[13] Asmaz A., (2010). Polimer Kaplı Manyetik Nanopartiküller Üzerinde İlaç Salınımının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[14] Denizli A., Kiremitçi M. ve Pişkin E., (1988). "Kontrollü Salınım Teknolojisinin Kemoterapik Uygulamaları", ANKEM 2, 1:77-85.

[15] Demir N., (2011). Küresel Poli(etilen glikol) Diakrilat Hidrojellerin Sentezi, Tanımlanması ve İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, Muğla Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Muğla.

[16] Ayhan H. ve Ayhan F., (2014). "Kontrollü İlaç Salımı İçin Fotoçapraz Bağlı Poli(etilen glikol) Hidrojeller", Turkish Journal of Biochemistry, 39:403-415.

[17] Kushal M., Monali M., Durgavati M., Mittal P., Umesh S. ve Pragna S., (2013). "Oral Controlled Release Drug Delivery System: An Overview", International Research Journal of Pharmacy, 4:70-76.

[18] Özgarip Y., (2004). Application of Silk Fibroin in Controlled-Release of Theophylline, Yüksek Lisans Tezi, İzmir Teknoloji Enstitüsü, İzmir.

[19] Ganji F. ve Farahani E.V., (2009). "Hydrogels in Controlled Drug Delivery Systems", Iranian Polymer Journal, 18:63-88.

[20] Elvira C., Gallardo A., Roman S.J. ve Cifuentes A., (2005). "Covalent Polymer-Drug Conjugates", Molecules, 10:114-125.

[21] Ashjaran A. ve Namayi A., (2014). "Survey on Nanofiber Material as Drug Delivery Systems", Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 5: 1262-1274.

[22] Karahasanoğlu M., (2005). Modifiye Vinil Prolidon Kopolimerinin Kontrollü Salınımda Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[23] Acat P., (2013). İlaç Taşımaya Uygun Nanopartiküllerin Hazırlanması ve İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[24] Raj V. ve Prabha G., (2015). "Synthesis, Characterization and In Vitro Drug Release of Cisplatin Loaded Cassava Starch Acetate-PEG/Gelatin Nanocomposites", Journal of the Association of Arab Universities for Basic and Applied Sciences, 1:1815-3852.

[25] Aljamali N., (2015). "Zetasizer Technique in Biochemistry", Biochemistry & Analytical Biochemistry, 4:1-5.

[26] https://en.wikipedia.org/wiki/Zeta_potential, 15 Temmuz 2011.

[27] Esteban P., Jenkins A. ve Arnot T., (2016). "Elucidation of the Mechanisms of Action of Bacteriophage K/Nano-Emulsion Formulations Against S.Aureus via Measurement of Particle Size and Zeta Potential", Colloids and Surfaces B:Biointerfaces, 139:87-94.

[28] Travis B., (2008). Fundamental Understanding of Electrostatic Flow in a Heterogeneous Converging-Diverging Circular Microchannel, Master Thesis, Vanderbilt University, Faculty of the Graduate School, Tennessee.

[29] Zhang Y., Yang M., Portney N., Cui D., Budak G., Ozbay E., Ozkan M. ve Ozkan C., (2008). "Zeta Potential: A Surface Electrical Characteristic to Probe The Interaction of Nanoparticles with Normal and Cancer Human Breast Epithelial Cells", Biomed Microdevices, 10:321-328.

[30] Sivaneswari S., Karthikeyan E., Veena D., Chandana P.J., Sai Sumana P., Subhashree P., Ramya L., Rajalakshmi R. ve Ashok Kumar C.K., (2016). "Physiochemical Characterization of Taste Masking Levetiracetam Ion Exchange Resinates in the Solid State and Formulation of Stable Liquid Suspension for Pediatric Use", Beni Suef University Journal of Basic and Applied Sciences, 5:126-133.

[31] Özkahraman B., Acar I., Gök M.K. ve Güçlü G., (2014). "Poli(N-Vinilkaprolaktam) Mikrojellerinin Sentez Şartlarının Optimizasyonu", Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 14:13-21.0

[32] Sarıbuğa S., (2014). Manyetik Nanopartiküllerin Analitik İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[33] Honary S. ve Zahir F., (2013). "Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery Systems – A Review (Part 1)", Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2:255-264.

[34] Karakuş G., Yağlıoğlu A., Zengin H.B. ve Karakuş N., (2015). "Synthesis, Characterization and Antiproliferative Activities of Novel Modified Poly(Maleic anhydride-co-vinyl acetate)/Cytosine β-D-Arabinofuranoside Hydrochloride Conjugate", Marmara Pharmaceutical Journal, 19:7 3-81.

[35] Karakuş G., (2015). "Bazı Maleik Anhidrit İçeren Kopolimerlerin Amin Yapılı İlaç Etken Maddeleri ile Türevlendirilmesi, Yapısal Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktiviteleri", Marmara Pharmaceutical Journal, 19:121-125.

[36] Bay D.C., Rommens K.L. ve Turner R.J., (2008). "Small Multidrug Resistance Proteins: A Multidrug Transporter Family That Continues to Grow", Biochimica et Biophysicia Acta, 1778: 1814-1838.

[37] http://www.demilac.com.tr/www/demilactr/pdf/dekstroz5.pdf, 17 Ekim 2006.

[38] http://www.kansuk.com/turkce/urunler/parenteral_solusyonlar/5_kanfleks.html, 6 Temmuz 1995.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Azize DİZDAR

Doğum Tarihi ve Yeri :23.09.1992 İstanbul

Yabancı Dili :İngilizce

E-posta :azizedizdar92@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2016
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2014
Lise	Fen Bilimleri	Bahçelievler Kemal Hasoğlu Lisesi	2010

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2016	Özel Güngören Bilge Temel Lisesi	Kimya Öğretmeni
2015	Borsa İstanbul Zeytinburnu Anadolu Lisesi	Stajyer Kimya Öğretmeni
2013	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Balneoloji Laboratuvarı	Stajyer

YAYINLARI

Bildiri

1. Şakar Daşdan D., Dizdar A., Karakuş G. (2016). "Investigation of pH Effect on Zetasizer Measurements of Poly(maleic anhydrite-co-vinyl acetate)-Acrifilavin Conjugate", All in One Conferences, 2nd International Conference on New Trends in Chemistry, 19-22.04.2016, p. 412, Zagreb, Hırvatistan, Oral Presentation.

Proje

1. Kopolimer-İlaç Taşıyıcı Sisteminin Çeşitli Özelliklerinin Farklı Ortamlarda İncelenmesi, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü, (Proje Numarası: YULAP, 2016-01-02-YL06)