T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİ(İZOBUTİLEN-ALT-MALEİK ANHİDRİT)-PREGABALİN İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİNİN SENTEZLENMESİ VE KARAKTERİZASYONU

Rabia Nur CAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Fizikokimya Programı

Danışman

Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Ocak, 2023

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİ(İZOBUTİLEN-ALT-MALEİK ANHİDRİT)-PREGABALİN İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİNİN SENTEZLENMESİ VE KARAKTERİZASYONU

Rabia Nur CAN tarafından hazırlanan tez çalışması 18.01.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Fizikokimya Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Özlem YAZICI, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Gülay BAYSAL, Üye
İstanbul Aydın Üniversitesi _____

Danışmanım Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN sorumluluğunda, tarafımca hazırlanan Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin İlaç Taşıma Sistemlerinin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Rabia Nur CAN

İmza

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca bana her türlü konuda yardımcı olan, değerli fikirlerini ve tecrübelerini benimle paylaşıp bu süreç boyunca destek ve emeklerini esirgemeyen kıymetli danışman hocam sayın Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN'a;

Yüksek lisans eğitimimin ders aşamasında ders aldığım değerli hocalarıma;

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan doktora öğrencileri Kadir ÇAKIRAL'a ve Ayşegül KAHRAMAN'a;

Tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana her konuda yol gösteren sevgili ablam Dr. Hacer CAN ÜSKÜP'e;

Tez çalışmamda kullandığım Pregabalin ilaç etken maddesini temin etmiş olduğum Bilim İlaç firmasına ve ilgili kişiye;

Bu süreçte bana maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan aileme ve yakınlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Rabia Nur CAN

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ ix
KISALTMA LİSTESİ x
ŞEKİL LİSTESİ xi
TABLO LİSTESİ xiii
ÖZET xv
ABSTRACT xvii
1 GİRİŞ 1
1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 4
1.3 Hipotez 4
2 GENEL BİLGİ 5
2.1 İlaç Taşıma Sistemleri 5
2.1.1 Lipozom İlaç Taşıma Sistemleri 5
2.1.2 Polimerik Misel İlaç Taşıma Sistemleri 6
2.1.3 Polimer-Protein Konjuge İlaç Taşıma Sistemleri 7
2.1.4 Polimer-İlaç Konjuge İlaç Taşıma Sistemleri 7
2.1.5 Dendrimer İlaç Taşıma Sistemleri 8
2.1.6 Hidrojel İlaç Taşıma Sistemleri 9
2.2 İlaç Taşıma Sistemlerinin Uygulama Yolları 10
2.2.1 Ağız Yolu İlaç Taşıma Sistemleri 11
2.2.2 Burun Yolu İlaç Taşıma Sistemleri 12
2.2.3 Deri Yolu İlaç Taşıma Sistemleri 13
2.2.4 Parenteral İlaç Taşıma Sistemleri 14
2.3 İlaç Taşıma Sistemlerinin Sınıflandırılması 15
2.3.1 Kontrollü Salım İlaç Taşıma Sistemleri 17
2.3.2 Sürekli Salım İlaç Taşıma Sistemleri 17
2.3.3 Hedefe Yönelik İlaç Taşıma Sistemleri 18
2.3.3.1 Pasif Hedefleme 18
2.3.3.2 Aktif Hedefleme 20
2.4 Zetasizer Cihazı Ölçümleri 21
2.4.1 Partikül Boyutu 22
2.4.2 Zeta Potansiyeli 23

3 DENEYSEL KISIM 27
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Yapay Vücut Sıvıları 27
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler 27
3.1.2 Yapay Vücut Sıvıları 27
3.1.2.1 İzotonik Sodyum Klorür Çözeltisi 27
3.1.2.2 Fosfat Tamponu 27
3.1.2.3 Dekstroz Çözeltisi 28
3.2 Sentez Yöntemi 28
3.2.1 (1:1) Oranda ve Katalizörsüz Ortamda Poli(izobutilen-alt maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Sentezlenmesi 30
3.2.2 (1:2) Oranda ve Katalizörsüz Ortamda Poli(izobutilen-alt maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Sentezlenmesi 30
3.2.3 (1:1) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Poli(izobutilen-alt maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Sentezlenmesi 31
3.2.4 (1:2) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Poli(izobutilen-alt maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Sentezlenmesi 31
3.3 Kullanılan Cihazlar 32
3.3.1 Orbital Çalkalayıcı Cihazı 32
3.3.2 Ultrasantrifüj Cihazı 32
3.3.3 Zetasizer Cihazı 32
3.3.4 UV/VIS Spektrofotometre Cihazı 32
3.3.5 Proton Nükleer Manyetik Rezonans Cihazı 32
3.3.6 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometre Cihazı 32
3.4 Zetasizer ve UV/VIS Ölçümleri İçin Örnek Hazırlama 33
4 SONUÇ VE ÖNERİLER 34
4.1 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin Yapısal Karakterizasyonunun İncelenmesi 34
4.1.1 Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Spektroskopik Analizi 34
4.1.2 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin Spektroskopik Analizi 35
4.1.3 (1:1) Oranda ve Katalizörsüz Ortamda Sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi 37

4.1.4 (1:2) Oranda ve Katalizörsüz Ortamda Sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi 40

4.1.5 (1:1) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi 42

4.1.6 (1:2) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi 44

4.2 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin Kararlılığının İncelenmesi 46

4.2.1 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin Çeşitli Yapay Vücut Sıvılarında Zamana Bağlı Olarak Kararlılığının İncelenmesi 46

4.2.1.1 %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Zamana Bağlı Olarak Kararlılığın İncelenmesi 47

4.2.1.2 %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Zamana Bağlı Olarak Kararlılığın İncelenmesi 51

4.2.1.3 PBS Çözeltisi İçerisinde Zamana Bağlı Olarak Kararlılığın İncelenmesi 55

4.2.2 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin pH Değişimine Bağlı Olarak Kararlılığının İncelenmesi 59

4.2.2.1 pH Değişimine Bağlı Olarak Polidispersite Ölçüm Sonuçlarının İncelenmesi 59

4.2.2.2 pH Değişimine Bağlı Olarak Partikül Boyutu Ölçüm Sonuçlarının İncelenmesi 60

4.2.2.3 pH Değişimine Bağlı Olarak Mobilite Ölçüm Sonuçlarının İncelenmesi 61

4.2.2.4 pH Değişimine Bağlı Olarak Zeta Potansiyeli Ölçüm Sonuçlarının İncelenmesi 62

4.3 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin Aktivitesinin İncelenmesi 64

4.3.1 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin Çeşitli Yapay Vücut Sıvılarında Zamana Bağlı Olarak Aktivitesinin İncelenmesi 64

4.3.1.1 %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Zamana Bağlı Olarak Aktivitenin İncelenmesi 64

4.3.1.2 %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Zamana Bağlı Olarak Aktivitenin İncelenmesi 70

4.3.1.3 PBS Çözeltisi İçerisinde Zamana Bağlı Olarak Aktivitenin İncelenmesi 76

4.3.2 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin pH Değişimine Bağlı Olarak Aktivitesinin İncelenmesi 82

4.3.2.1 pH Değişimine Bağlı Olarak PİBAMA Kopolimerinin Aktivitesinin İncelenmesi 82

5 GENEL DEĞERLENDİRME 89

KAYNAKÇA 92

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR 98

SİMGE LİSTESİ

DP_w	Ağırlıkça Ortalama Polimerizasyon Derecesi
k_B	Boltzmann Sabiti
ε_0	Boş Alanın Geçirgenliği
η	Çözücü Viskozitesi
rpm	Dakikadaki Devir Sayısı
λ	Dalga Boyu
°	Derece
°C	Derece Santigrat
D	Difüzyon Katsayısı
E	Elektrik Alan Şiddeti
μ	Elektroforetik Mobilite
ν	Hız
R_H	Hidrodinamik Yarıçap
MHz	Megahertz
mV	Milivolt
nm	Nanometre
ppm	Milyonda Bir Birim
µm	Mikrometre
$\overline{M_w}$	Molekül Ağırlığı Ağırlık Ortalaması
nm	Nanometre
ε_r	Ortamın Geçirgenliği
^1H	Proton
T	Sıcaklık
ζ	Zeta Potansiyeli

KISALTMA LİSTESİ

ATR	Azaltılmış Toplam Yansıma
DIVEMA	Maleik asit-divinil Eter Kopolimeri
DLS	Dinamik Işık Saçılımı
DMF	N, N-Dimetilformamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
EPR	Arttırılmış Geçirgenlik ve Alıkonma
FDA	Gıda ve İlaç Birliği
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi
GI	Gastrointestinal
^{1}H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
IEP	İzoelektrik Nokta
MA	Maleik Anhidrit
PBS	Fosfat Tamponlu Salin Çözeltisi
PDI	Polidispersite İndeksi
PEG	Poli(etilen glikol)
PİBAMA	Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)
PRG	Pregabalin
SMA	Stiren-maleik anhidrit
TEA	Trietilamin
UV/VIS	Ultraviyole/Görünür

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Lipozom ilaç taşıma sistemi 6
Şekil 2.2 Polimerik misel ilaç taşıma sistemi 6
Şekil 2.3 Polimer-ilaç konjugatı 8
Şekil 2.4 Dendrimer ilaç taşıma sistemi 9
Şekil 2.5 Şişmiş hidrojel yapısı 10
Şekil 2.6 İnce bağırsakta ilaç emilim mekanizması 11
Şekil 2.7 Çeşitli çoklu doz sistemler 13
Şekil 2.8 Deri yapısı 14
Şekil 2.9 Derinin ve deri altı katmanının yapısı ve yaygın parenteral ilaç uygulama yolları 15
Şekil 2.10 Geleneksel, sürekli ve kontrollü salım ilaç taşıma sistemleri için plazma ilaç konsantrasyonlarının zamanla değişimi 16
Şekil 2.11 Arttırılmış geçirgenlik ve alıkonma etkisi 19
Şekil 2.12 Nanotaşıyıcıların pasif hedeflemesi 20
Şekil 2.13 Aktif hedefleme mekanizması 21
Şekil 2.14 Dinamik ışık saçılımı çalışma prensibi 22
Şekil 2.15 Zeta potansiyeli gösterimi 24
Şekil 3.1 Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin sentez reaksiyonu 29
Şekil 4.1 PİBAMA kopolimerinin FT-IR/ATR spektrumu 34
Şekil 4.2 PİBAMA kopolimerinin ^{1}H NMR spektrumu 35
Şekil 4.3 Pregabalin ilaç etken maddesinin FT-IR/ATR spektrumu 36
Şekil 4.4 Pregabalin ilaç etken maddesinin ^{1}H NMR spektrumu 37
Şekil 4.5 PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu 38
Şekil 4.6 PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu 39
Şekil 4.7 PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu 40
Şekil 4.8 PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu 41
Şekil 4.9 PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu 42
Şekil 4.10 PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu 43
Şekil 4.11 PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu 44
Şekil 4.12 PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin 1H NMR spektrumu 45
Şekil 4.13 PİBAMA kopolimerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim 65
Şekil 4.14 PRG ilaç etken maddesinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim 66
Şekil 4.15 PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim 67
Şekil 4.16 PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim 68

Şekil 4.17 PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 69
Şekil 4.18 PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 70
Şekil 4.19 PİBAMA kopolimerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 71
Şekil 4.20 PRG ilaç etken maddesinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 72
Şekil 4.21 PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 73
Şekil 4.22 PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 74
Şekil 4.23 PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 75
Şekil 4.24 PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 76
Şekil 4.25 PİBAMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 77
Şekil 4.26 PRG ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 78
Şekil 4.27 PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 79
Şekil 4.28 PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 80
Şekil 4.29 PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 81
Şekil 4.30 PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim ... 82
Şekil 4.31 PİBAMA kopolimerinin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim ... 83
Şekil 4.32 PRG ilaç etken maddesinin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim ... 84
Şekil 4.33 PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim ... 85
Şekil 4.34 PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim ... 86
Şekil 4.35 PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim ... 87
Şekil 4.36 PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim ... 88

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Kolloid partiküllerin kararlılık davranışı ve zeta potansiyeli ilişkisi .. 26
Tablo 3.1 PİBAMA-PRG kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin kullanılan mol miktarları 29
Tablo 3.2 Zetasizer ve UV/VIS ölçümleri için hazırlanan çözeltilerin konsantrasyonları ($mg.mL^{-1}$) 33
Tablo 4.1 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda polidispersite ölçüm sonuçları. 47
Tablo 4.2 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda partikül boyutu ölçüm sonuçları..... 48
Tablo 4.3 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda mobilite ölçüm sonuçları. 49
Tablo 4.4 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda zeta potansiyeli ölçüm sonuçları. 50
Tablo 4.5 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda polidispersite ölçüm sonuçları. 51
Tablo 4.6 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda partikül boyutu ölçüm sonuçları..... 52
Tablo 4.7 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda mobilite ölçüm sonuçları 53
Tablo 4.8 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda zeta potansiyeli ölçüm sonuçları 54
Tablo 4.9 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda polidispersite ölçüm sonuçları 55
Tablo 4.10 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda partikül boyutu ölçüm sonuçları..... 56
Tablo 4.11 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda mobilite ölçüm sonuçları 57
Tablo 4.12 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda zeta potansiyeli ölçüm sonuçları..... 58
Tablo 4.13 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde polidispersite ölçüm sonuçları..... 59

Tablo 4.14 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde partikül boyutu ölçüm sonuçları 60
Tablo 4.15 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde mobilite ölçüm sonuçları 61
Tablo 4.16 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde zeta potansiyeli ölçüm sonuçları 62
Tablo 5.1 Katalizörsüz ve katalizörlü ortamda sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinden hesaplanan değerler 89

ÖZET

Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin İlaç Taşıma Sistemlerinin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu

Rabia Nur CAN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Salım oranlarını tam olarak kontrol edebilen veya ilaçları belirli bir vücut bölgesine hedefleyebilen ilaç taşıma sistemleri, sağlık sistemi üzerinde çok büyük bir etkiye sahip olmuştur. İlaç taşıma, istenen terapötik etkileri güvenli ve verimli bir şekilde elde etmek için ihtiyaç duyulduğunda terapötiklerin vücutta taşınmasına yönelik yaklaşımları, formülasyonları, teknolojileri ve sistemleri ifade eder. İlaç taşıma sistemleri, aktif ilaç moleküllerinin terapötik etkilerini artırarak ve yan etkilerinin en aza indirilmesini sağlayarak hastalığın yönetimini iyileştirebilir. Ayrıca daha ayarlanabilir veya etkili dozların uygunluğu hastanın tedaviye uyumunu artırır.

Klinik sonuçların terapötik faydalar göstermesi, yeni uygulamaların keşfedilmesi ve polimer kaynakları ve türevlerinin daha erişilebilir hale gelmesiyle polimerlerin ilaç taşımasında kullanımı artmaya devam etmektedir. Son yıllarda maleik anhidrit kopolimerlerinin sentezine ve karakterizasyonuna, bunların çeşitli moleküller, makromoleküller, partiküller, yüzeyler ile etkileşimlerine ve çok sayıda uygulamaya olan ilginin arttığı görülmektedir. Bu kopolimerlerin avantajları, düzenli olarak

değişen tekrarlanabilir yapıları, biyouyumlulukları, pH'a bağlı çözünürlükleri, komonomere bağlı olarak hidrofobikliği değiştirme olasılığıdır.

Bu tez çalışmasında, epilepsi, nöropatik ağrı ve yaygın anksiyete bozukluğu tedavilerinde kullanılan pregabalin ilaç etken maddesi, poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerine, (1:1) ve (1:2) oranlarında katalizörsüz ortamda ve trietilamin katalizörü varlığında konjuge bağlanarak, 4 farklı kopolimer-ilaç taşıma sistemi sentezlenmiştir. Sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin FT-IR/ATR ve ^{1}H NMR spektroskopileri ile yapısal karakterizasyonları yapılmış, ortalama molekül ağırlıkları ve ilaç bağlanma yüzdeleri hesaplanmıştır. Bu kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin kararlı oldukları optimum şartları belirleyebilmek için, 37 ℃ biyolojik vücut sıcaklığında farklı pH değerlerinde ve zaman değişimine bağlı olarak %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi, %5'lik dekstroz çözeltisi ve PBS çözeltisi gibi yapay vücut sıvısı ortamlarında polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli gibi zetasizer ölçümleri yapılmıştır. Sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin aktivitesini koruduğu optimum şartları belirleyebilmek için ise, 37 °C biyolojik vücut sıcaklığında farklı pH değerlerinde ve çalışılan yapay vücut sıvısı ortamlarında zaman değişimine bağlı olarak UV/VIS spektrum ölçümleri alınmıştır. Katalizörsüz ortamda ve katalizör varlığında sentezlenen farklı mol oranlarındaki poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde ve çeşitli yapay vücut sıvısı ortamlarında gerçekleştirilen zetasizer ölçümleri karşılaştırılmıştır ve elde edilen tüm sonuçlar yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kopolimer-ilaç taşıma sistemleri, maleik anhidrit kopolimerleri, poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit), pregabalin, zetasizer ölçümleri

ABSTRACT

Synthesis and Characterization of Poly(isobutylene-alt-maleic anhydride)-Pregabalin Drug Delivery Systems

Rabia Nur CAN

Department of Chemistry

Master of Science Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Drug delivery systems that can precisely control release rates or target drugs to a specific body area have had a huge impact on the healthcare system. Drug delivery refers to approaches, formulations, technologies and systems for the delivery of therapeutics in the body as needed to achieve desired therapeutic effects safely and efficiently. Drug delivery systems can improve disease management by enhancing the therapeutic effects of active drug molecules and minimizing their side effects. In addition, the appropriateness of more adjustable or effective doses increases the patient's compliance with the treatment.

The use of polymers in drug delivery continues to increase as clinical results demonstrate therapeutic benefits, new applications are discovered, and polymer sources and derivatives become more accessible. In recent years, there has been an increasing interest in the synthesis and characterization of maleic anhydride copolymers, their interactions with various molecules, macromolecules, particles, surfaces, and numerous applications. The advantages of these copolymers are their regularly changing reproducible structure, their biocompatibility, their pH-

dependent solubility, the possibility to change hydrophobicity depending on the comonomer.

In this thesis, pregabalin drug active substance, which is used in the treatments of epilepsy, neuropathic pain and generalized anxiety disorder, was conjugated to poly(isobutylene-alt-maleic anhydride) copolymer in the ratio of (1:1) and (1:2) without catalyst and in the presence of triethylamine catalyst, 4 different copolymer-drug delivery systems were synthesized. Structural characterizations of the synthesized copolymer-drug delivery systems were made with FT-IR/ATR and ^{1}H NMR spectroscopy, the average molecular weights and drug binding percentages were calculated. In order to determine the optimum conditions under which these copolymer-drug delivery systems are stable, zetasizer measurements such as polydispersity, particle size, mobility and zeta potential were made 37 ℃ biological body temperature at different pH values and depending on the time exchange in artificial body fluid environments such as 0.9% isotonic NaCl, 5% dextrose and PBS solution. In order to designate the optimum conditions in which the synthesized copolymer-drug delivery systems maintain their activity, UV/VIS spectrum measurements were taken 37 ℃ biological body temperature at different pH values and depending on the time exchange in artificial body fluid environments. Zetasizer measurements of poly(isobutylene-alt-maleic anhydride)-pregabalin copolymer-drug delivery systems synthesized in different molar ratios, catalyst-free media and in the presence of a catalyst at different pH values and in various artificial body fluid environments were compared and all results obtained were interpreted.

Keywords: Copolymer-drug delivery systems, maleic anhydride copolymers, poly(isobutylene-alt-maleic anhydride), pregabalin, zetasizer measurements

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

İlaç taşıma, insanlarda veya hayvanlarda terapötik bir etki elde etmek için farmasötik bileşiğin uygulanması yöntemi veya işlemidir. İlaç taşıma teknolojileri, ürün etkinliğini, güvenliğini ve ayrıca hasta uyumluluğunu ve rahatlığını iyileştirme yararına ilaç salım profilini, absorpsiyonunu, dağıtımını ve eliminasyonunu değiştirir. Kontrollü ilaç taşıma teknolojisi, kimyagerlerin ve kimya mühendislerinin insan sağlığına katkıda bulunduğu en hızlı gelişen bilim alanlarından birini temsil eder [1].

İlaç taşıma teknolojisi son altmış yılda ilerlemiştir. 1950'lerin başında ilk sürekli salım formülasyonunun piyasaya sürülmesiyle başlamıştır. İlk nesil (1950-80) esas olarak klinik uygulamalarda oral ve transdermal sistemler için kontrollü salımlı formülasyonlar geliştirmeye odaklanmıştır. Daha sonra ikinci nesil ilaç taşıma teknolojileri (1980-2010), daha uzun bir süre için kontrol edilebilir ilaç salım kinetiğine sahip biyolojik olarak parçalanabilen sürekli salım depo formülasyonlarının geliştirilmesi üzerinde durmuştur. Ancak ikinci nesil ilaç taşıma teknolojileri, biyolojik engelleri ele alamaması nedeniyle klinik ürünler üretmede başarılı olamamıştır. 21.yüzyılda, üçüncü nesil ilaç taşıma teknolojileri geliştirilmiştir. Üçüncü nesil (2010 yılından itibaren) ilaç taşıma sistemleri, fizikokimyasal ve biyolojik engeller konularını ele almaya odaklanmıştır. Fizikokimyasal problemler genellikle ilaçların zayıf suda çözünürlüğünden, büyük moleküler ağırlıktan ve ilaç salım kinetiklerinin kontrol edilmesinin komplikasyonlarından kaynaklanırken, üstesinden gelinmesi gereken biyolojik engeller ilacın vücuttaki belirli bir hedefe dağılımıdır ve bu onların in vivo uygulama için fonksiyonlarını sınırlar. Bu nedenle ilaç taşıma alanının, bugünün gereksinimlerine dayalı olarak gelecekteki ilaç taşıma formülasyonlarını üretmede cesur bir adım atması ve yarın için temel yenilikler geliştirmesi gerekmektedir [2].

Polimerler, kontrollü salım sistemlerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamıştır [3]. Polimerik ilaç sistemlerinin kullanımı çeşitli avantajlar sunar. Bunlar, geliştirilmiş etkinlik, azaltılmış toksisite ve geliştirilmiş hasta uyumu ve rahatlığıdır. Genel olarak tüm kontrollü salım sistemleri, ilaç tedavisinin etkinliğini arttırmayı amaçlar. Bu iyileştirme, yan etkilere kıyasla terapötik aktiviteyi artırabilir ve tedavi sırasında gereken ilaç uygulamalarının sayısını azaltabilir [4].

Etkili bir tedavi için en çok çalışılan yöntemlerden biri, ilaçların fizikokimyasal ve farmasötik özelliklerini iyileştirmek için bir ilacın polimer omurgasına bağlanmasıdır. Bu anlamda polimer-ilaç konjugatları, hidrofilik ve hidrofobik bileşenleri bir araya getirerek ilaçların çözünürlüğünü, çözünme ve dağılım profilini, yan etkilerini ve biyoyararlanımını kontrol etmeyi sağlar ve spesifik özellik ve işlevlere sahip formülasyonlar hazırlar. İlaçların polimerlere kovalent bağlanmasının, arttırılmış geçirgenlik ve alıkonma (EPR, enhanced permeability and retention) etkisini artırarak daha uzun kan dolaşımı ve seçici tümör birikimi sağladığı da bilinmektedir. Sentetik polimer-ilaç konjugatları ilk olarak 1970'lerde önerildi. 1970'lerin sonlarında poli(etilen glikol) (PEG) bağlanmasının kan ömrünü uzattığı ve biyoaktif proteinlerin immünojenisitesini azalttığı anlaşıldı. O zamandan beri, polimer-ilaç konjugatlarını tasarlamak için çok çeşitli polimerik malzemeler kullanılmıştır ve polimer-ilaç konjugatlarını yüksek verimlilikle elde etmek için birçok yöntem geliştirilmiştir [5].

Maleik anhidritin çeşitli akrilik veya vinil komonomerlerle radikal kopolimerizasyonu ile elde edilen kopolimerler, biyoaktiviteleri, türevlendirme yetenekleri ve kontrollü suda çözünürlüğü nedeniyle 1950'lerden beri farmasötik uygulamalar için araştırılmaktadır. Bu uygulamalar şu şekilde sınıflandırılabilir: per se (kendiliğinden tedavi edici) aktiviteye sahip maleik kopolimerler; ilaç-polimer konjugatları; ve ilaç formülasyonları. Kendi başına aktiviteye sahip en bilinen maleik kopolimer, antitümör, interferon indükleyici, antiviral ve antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu kanıtlanan DIVEMA'dır (maleik asit-divinil eter kopolimeri) [6]. Stiren-maleik anhidrit (SMA) kopolimerinin, kopolimerin omurgasındaki hidrofilik maleik anhidrit (MA) ve hidrofobik stiren birimlerinin kombinasyonu ile fonksiyonel ve biyouyumlu bir malzeme olduğu bilinmektedir. SMA kopolimer omurgasında reaktif

bir maleik anhidrit parçasına sahip olmak, ilaçların kopolimere kovalent olarak konjuge edilmesini sağlar. İlaç konjuge SMA kopolimerleri, ilaç taşıma araçlarında yaygın olarak kullanılmaktadır [5].

Maleik anhidrit kopolimerleri, kolay işlevselleştirilmeleri, düşük maliyetleri, ayarlanabilirlikleri ve biyouyumlulukları nedeniyle çeşitli uygulamalar için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Daha spesifik olarak, poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) (PİBAMA) türevleri son zamanlarda dağıtıcılar, kaplamalar ve antibakteriyel maddeler olarak kullanılmaktadır [7]. Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit), izobutilen ve maleik anhidrit monomerlerinden oluşan düşük maliyetli, sentetik ve ticari olarak temin edilebilen bir polimerdir [8]. Son yıllarda PİBAMA, nanoteknoloji, biyomateryal taşıyıcı ve deniz suyunun tuzdan arındırılması için nanofiltrasyon membranının hazırlanmasındaki potansiyel uygulamaları nedeniyle büyük ilgi görmüştür [9].

Pregabalin, (S)-3-(aminometil)-5-metilheksanoik asit, bir rasemik 3-izobütil gama amino butirik asit analoğunun farmakolojik olarak aktif bir S-enantiyomeridir. İyi kurulmuş bir antikonvülsan ve analjezik ajandır. Aslında pregabalin, diyabetik nöropati ve post-herpetik nevralji tedavisi için Gıda ve İlaç Birliği'nden (FDA) onaylı bir etiket alan ilk ilaçtır. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar, nöropatik ağrının yönetiminde pregabalinin etkinliğini göstermiştir. Hayvan bazlı çalışmalar, anti-hiperaljezik ve anti-allodinik etkisinin mekanizmalarını tanımlamaya yardımcı olmuştur. Klinik çalışmalar ayrıca pregabalinin monoterapi olarak veya analjeziklerle kombinasyon halinde ağrı ve ilgili semptomların giderilmesinde etkinliğini ve doza bağlı etkilerini göstermiştir. Pregabalinin en büyük avantajı, nöropatik ağrılı hastalarda göreceli güvenilirliği, kolay kullanımı ve yüksek toleransıdır [10]. Konvansiyonel tedavide önerilen pregabalin dozu günde iki kez 75 mg veya günde üç kez 50 mg'dır ve maksimum doz 600 mg/gün'dür [11].

Pregabalin, gastrointestinal (sindirim) sistemden hızla ve geniş ölçüde emilir, plazma proteinlerine bağlanmaz ve böbrekler tarafından hemen hemen değişmeden atılır [12]. Pregabalin, gastrointestinal (GI) sistem yoluyla değişken bir absorpsiyona sahiptir. Tercihen GI yolunun üst segmentinde emilir. Ayrıca, pregabalinin daha kısa yarı ömrü (4,5-7 saat) de sürekli salım sistemine olan ihtiyacı

vurgulamaktadır. Bu nedenle, uzun süre mideden maksimum absorpsiyon sağlamak için midede tutucu bir pregabalin sistemi en çok tercih edilen dozaj şekli olacaktır [13].

1.2 Tezin Amacı

Pregabalin ilaç etken maddesinin katalizörsüz ve katalizörlü ortamlarda farklı mol oranlarında PİBAMA kopolimerine konjuge olarak bağlanması, elde edilen kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde ve yapay vücut sıvısı ortamları gibi in vitro şartlarda, 37 ℃ biyolojik vücut sıcaklığında kararlılık gösterdikleri ve aktivitelerini korudukları optimum çalışma şartlarının belirlenerek PİBAMA-PRG kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin in vivo çalışmalarda kullanılabilirliğinin araştırılması bu tez çalışmasının temel amacıdır.

1.3 Hipotez

Maleik anhidrit kopolimerleri ilaçların kopolimere kovalent olarak konjuge edilmesini sağlayan reaktif anhidrit halkası bulundurması ve biyouyumlu olmaları sebebiyle ilaç taşıma sistemi çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. PİBAMA, bu özellikleri taşıyan bir maleik anhidrit kopolimeridir. Özellikle nöropatik ağrının yönetiminde etkinliğini göstermiş olan pregabalinin vücut içerisindeki yarı ömrünün düşük olması ve suda çözünürlüğünün az olması gibi dezavantajlarını ortadan kaldırabilmek için pregabalin ilaç etken maddesi, PİBAMA kopolimerine biyolojik olarak bozunabilen bir amit bağı ile bağlanarak PİBAMA-PRG kopolimer-ilaç taşıma sistemleri sentezlenecektir. Sentezlenen sistemlerin farklı pH değerlerinde ve yapay vücut sıvısı ortamlarında kararlı oldukları ve aktifliklerini korudukları optimum şartlar incelenecek ve elde edilen sonuçlar bu sistemlerin ilaç taşıma çalışmalarında kullanılabilirliği konusunda ışık tutacaktır.

2
GENEL BİLGİ

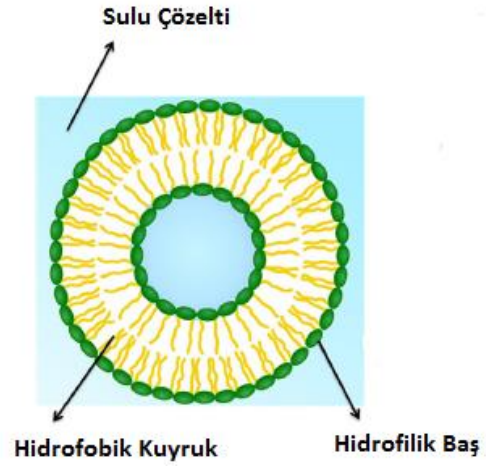
2.1 İlaç Taşıma Sistemleri

İlaç taşıyıcılar, gerekli bölgede seçici olarak birikmeli, yeterli ilaç yüklemesi sağlamalı, ilacı etki bölgesinde uygun hızda salabilmeli, in vitro ve hedef bölgeye in vivo olarak stabil olmalı, biyolojik olarak parçalanabilir olmalı, toksik olmamalı ve immünojenik olmamalı, hazırlaması kolay ve ucuz olmalı ve parenteral (enjeksiyon yoluyla) kullanım için steril olmalıdır [14]. Polimerler, nanopartiküller, lipozomlar ve diğer aktif veya pasif dağıtım sistemlerini içeren optimize edilmiş stratejilerin sürekli geliştirilmesi ve tasarımı, ilaçların eylemlerini gerçekleştirme yolunda bir devrim olmuştur ve çeşitli yeni stratejiler yıllar boyunca geliştirilip test edilmiştir [15].

2.1.1 Lipozom İlaç Taşıma Sistemleri

Lipozomlar, fonksiyonel formlarında lipid içeren başlıca ilaç taşıyıcılarıdır. Çevreleyen çözücünün bir kısmını iç kısımlarına saran iyi tanımlanmış lipid tabakalarından oluşan küresel, kendinden kapalı yapılardır. Lipozomlar, nanometreden mikrometreye kadar değişen çaplara sahiptirler ve bir veya birkaç eşmerkezli olarak yönlendirilmiş zardan oluşurlar (Şekil 2.1) [15].

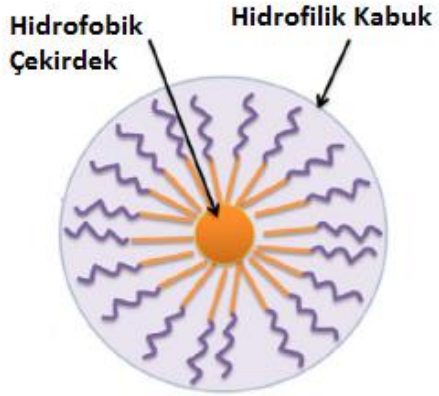
Lipozomlar, genel biyouyumluluk, biyobozunurluk, ilaçların çevredeki ortamdan izolasyonu ve hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçları hapsetme yeteneği gibi çekici biyolojik özelliklere sahiptir. Lipid membrana ajanların eklenmesi veya yüzey kimyasının değiştirilmesi yoluyla, boyut, yüzey yükü ve işlevsellik gibi lipozom özellikleri kolaylıkla ayarlanabilir. Bununla birlikte, lipozomların düşük kapsülleme verimi, ilaçların hızlı salınımı, zayıf depolama stabilitesi ve ilaç salınımı için ayarlanabilir tetikleyicilerin olmaması gibi bazı sınırlamaları mevcuttur. Ayrıca, lipozomlar genellikle hücrelere nüfuz edemediğinden, ilaçlar hücre dışı sıvıya salınır [16].



Şekil 2.1 Lipozom ilaç taşıma sistemi [17]

2.1.2 Polimerik Misel İlaç Taşıma Sistemleri

Amfifilik yüzey aktif maddeler veya polimerik moleküller çekirdek-kabuk yapıları oluşturmak için sulu ortamda kendiliğinden birleştiğinde polimerik miselleri oluştururlar. Miselin hidrofobik bölgesi iç çekirdeği üretirken, dış kabuğu hidrofilik bir bölgeden oluşur [16] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Polimerik misel ilaç taşıma sistemi [17]

Polimerik misellerin ilaç taşıyıcı olarak ilgi çekici olmasının birkaç nedeni vardır. Hidrofobik ilaçlar için çözündürücü bir ajan olarak, üretilen misellerin daha yüksek stabilitesi göz önüne alındığında, düşük moleküler ağırlıklı yüzey aktif maddelere göre açık bir avantaja sahiptirler. Diğer ilaç taşıma yöntemleriyle karşılaştırıldığında misellerin bir diğer önemli özelliği, küçük ve düzgün partikül

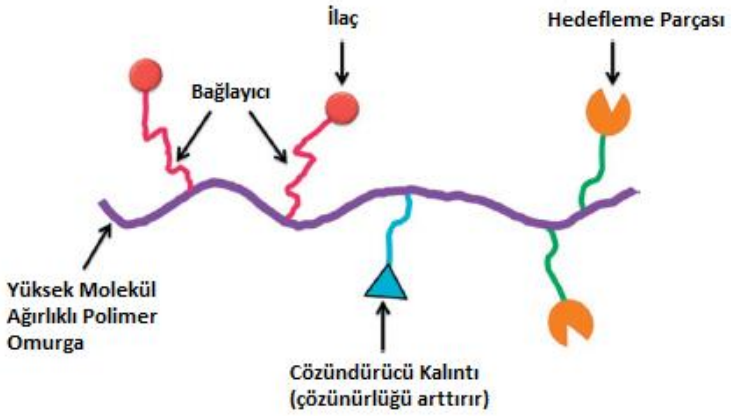
boyutu dağılımıdır. Teoride, yüklü olmayan polimerik miseller için parçacık boyutları 10 nm mertebesine kadar düşebilir [15].

2.1.3 Polimer-Protein Konjuge İlaç Taşıma Sistemleri

Proteinlerin spesifik terapötik ajanlar olarak doğrudan kullanımı, immünojenisite, in vivo düşük stabilite, kısa yarı ömür ve dolayısıyla vücuttan hızlı temizleme gibi çeşitli zorluklarla engellenir. Proteinlerin polimerlere konjugasyonu, yukarıdaki engelleri hafifletmek için kullanılmış ve pazarlanan ilk polimer bazlı ilaç taşıma sistemlerinin evrimine yol açmıştır. Polimer-ilaç konjugatları, glomerüler filtrasyon bariyerinden daha büyük olan büyük hidrodinamik hacimleri nedeniyle böbrek boşaltım oranını düşürür. Ayrıca uzun polimer zincirleri, konjuge proteinler için enzimatik bozunmadan, reseptör tanımadan veya antikorlardan koruyucu bir bariyer görevi görür ve dolayısıyla serum yarı ömrünü uzatır. PEG, yukarıda bahsedilen zorlukların üstesinden gelmek için ilaç taşımasında en çok kullanılan polimerdir. PEG, proteinin daha büyük hidrodinamik yarıçapa uyum sağlamasına ve EPR etkisini ve yarı ömrü geliştirmesine olanak tanıyan yüksek suda çözünürlük ve esneklik sergiler. FDA onaylı tüm protein konjugatları kovalent olarak bağlı PEG'dir (PEGillenmiş) ve kan dolaşımında daha uzun yarı ömürleri vardır, bu da daha az sıklıkta dozlama sağlar. Bu nedenle hastalar için önemli bir avantajdır [17].

2.1.4 Polimer-İlaç Konjuge İlaç Taşıma Sistemleri

Polimer-ilaç konjugatları, bir ilacın biyolojik olarak parçalanabilen bir bağlayıcı aracılığıyla polimerik bir taşıyıcıya kovalent olarak bağlandığı ilaç taşıma teknolojileridir [18]. Polimer-ilaç konjugatları, ilaç taşıma alanında klinik ve ticari başarılar sergilemiştir. Polimerik omurga, bağlayıcı (linker), hedefleme parçası ve ilaç polimer-ilaç konjugatlarının yapı taşlarını oluşturur [19] (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Polimer-ilaç konjugatı [17]

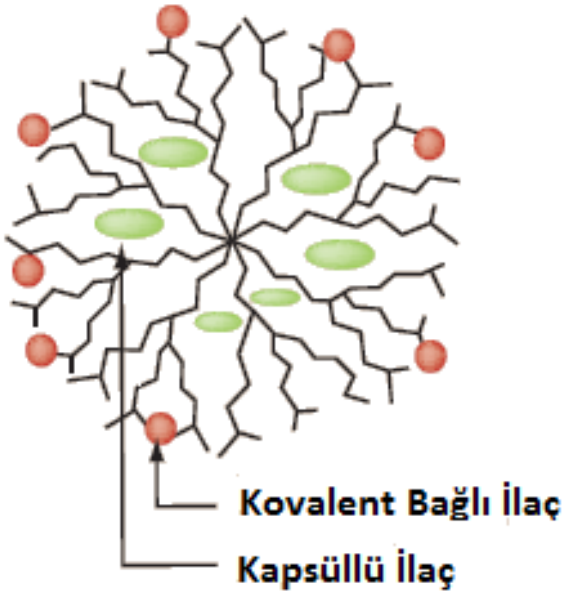
Polimer-ilaç konjugatlarını tasarlamak için gerekli olan anahtar özellikler şunlardır: (1) konjugat taşınması sırasında stabil olan ve hedef bölgeye ulaştığında ilacı optimum hızda salabilen biyolojik olarak yanıt veren bir polimer-ilaç bağlayıcısı; (2) taşınan ilacın gücü ile ilgili olarak yeterli ilaç taşıma kapasitesi; ve (3) hastalıklı hücre veya dokuyu aktif veya pasif bir mekanizma ile hedefleyebilme yeteneği [17].

Bir ilacın bir polimer ile konjugasyonu, "polimerik ön ilaç" olarak adlandırılan formları oluşturur. Geleneksel ilaçların polimerik konjugatları (polimerik ön ilaçlar), düşük moleküler ağırlıklı öncülerine göre çeşitli avantajlara sahiptir. Ana avantajlar şunları içerir: (1) düşük çözünürlüğe sahip veya çözünmeyen ilaçların suda çözünürlüğünü artırma ve dolayısıyla ilacın biyoyararlanımının artırılması [20]; (2) ilacın dolaşım ve hedeflenen organ veya dokuya taşınması sırasında deaktivasyondan korunması ve etkinliğini devam ettirmesi [20]; (3) farmakokinetikte gelişme sağlaması [20]; (4) ilacın spesifik olarak etki alanına pasif veya aktif olarak hedeflenmesini sağlama yeteneği [20]; (5) toksisitenin azaltılması [18]; (6) plazma yarı ömrünün uzatılması [21]; (7) spesifik pH veya belirli enzimlerin varlığı gibi belirli koşullar altında ilaçların salımının kontrol edilmesi [21]. Bir ilacın serbest formuna göre bu avantajlardan dolayı, polimerik ön ilaç konjugatları, yeni bir polimerik ilaç dağıtım sistemleri çağına yol açmıştır [20].

2.1.5 Dendrimer İlaç Taşıma Sistemleri

Bu aşırı dallanmış moleküller, 1980'lerde Tomalia ve çalışma arkadaşları tarafından keşfedilmiştir ve onlara dendrimer adını vermişlerdir. "Dendrimer" terimi,

mimarileri gelişen bir ağacın dallarına (ve köklerine) çok benzediğinden, "ağaç" anlamına gelen Yunanca dendron kelimesinden gelir [22] (Şekil 2.4).



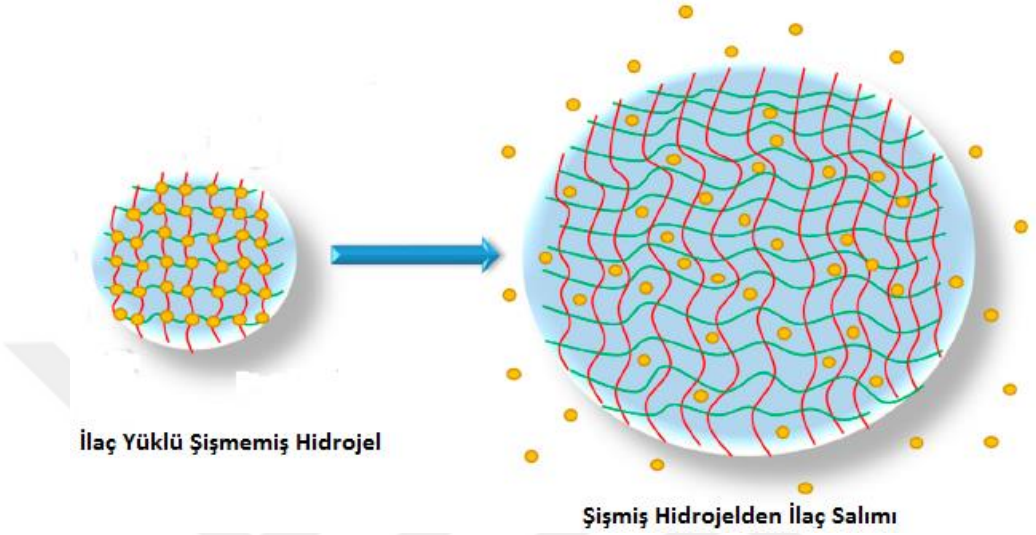
Şekil 2.4 Dendrimer ilaç taşıma sistemi [16]

Çapları 2.5 ile 10 nm arasında değişen, oldukça dallanmış polimerik makromoleküllerdir. Dendrimerler hem sentetik hem de doğal monomerlerden, örneğin monosakkaritler, amino asitler veya nükleotidlerden sentezlenebilir. Biyomedikal uygulamalar için yaygın olarak iki tür dendrimer kullanılır: poliamidoaminler ve polipropileniminler. Dendrimerler, iyi tanımlanmış yapıları, kararlılıkları, boyutların monodispersiteleri ve yüzey işlevselleştirme yetenekleri nedeniyle ilaç taşıyıcı adayları olarak dikkat çekmiştir [22].

2.1.6 Hidrojel İlaç Taşıma Sistemleri

Hidrojeller, suda çözünür polimerlerin üç boyutlu, çapraz bağlı ağlarıdır. Hidrojeller, çok çeşitli kimyasal bileşimleri ve toplu fiziksel özellikleri kapsayan hemen hemen her suda çözünür polimerden elde edilebilir. Ayrıca hidrojeller, levhalar, mikropartiküller, nanopartiküller, kaplamalar ve filmler dahil olmak üzere çeşitli fiziksel formlarda formüle edilebilir. Sonuç olarak, hidrojeller klinik uygulamada ve deneysel tıpta çok çeşitli uygulamalar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidrojellerin benzersiz fiziksel özellikleri, ilaç taşıma uygulamalarında kullanımlarına özel ilgi uyandırmıştır. Yüksek gözenekli yapıları, jel matrisindeki

çapraz bağların yoğunluğunu ve hidrojellerin şiştikleri sulu ortam için afinitesini kontrol ederek kolayca ayarlanabilir. Gözeneklilikleri ayrıca ilaçların jel matrisine yüklenmesine ve ardından jel ağı boyunca küçük molekülün veya makromolekülün difüzyon katsayısına bağlı bir oranda ilaç salınımına izin verir [23] (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Şişmiş hidrojel yapısı [24]

Birçok avantajlı özelliğe rağmen hidrojellerin de bazı sınırlamaları vardır. Birçok hidrojelin düşük gerilme direnci, yük taşıyan uygulamalarda kullanımlarını sınırlar ve hidrojelin hedeflenen bir yerel bölgeden erken çözünmesine veya akmasına neden olabilir. Daha da önemlisi, hidrojellerin ilaç salım özelliklerine ilişkin problemlerdir. Özellikle hidrofobik ilaçlar söz konusu olduğunda, hidrojellere ilaç yüklemesinin miktarı ve homojenliği sınırlı olabilir. Çoğu hidrojelin yüksek su içeriği ve büyük gözenek boyutları genellikle birkaç saatten birkaç güne kadar nispeten hızlı ilaç salımı ile sonuçlanır. Uygulama kolaylığı da sorun olabilir. Bazı hidrojeller enjekte edilebilecek kadar deforme olabilse de, çoğu cerrahi implantasyon gerektirmemektedir. Bu sorunların her biri, klinikte hidrojel bazlı ilaç dağıtım terapilerinin pratik kullanımını önemli ölçüde kısıtlamaktadır [23].

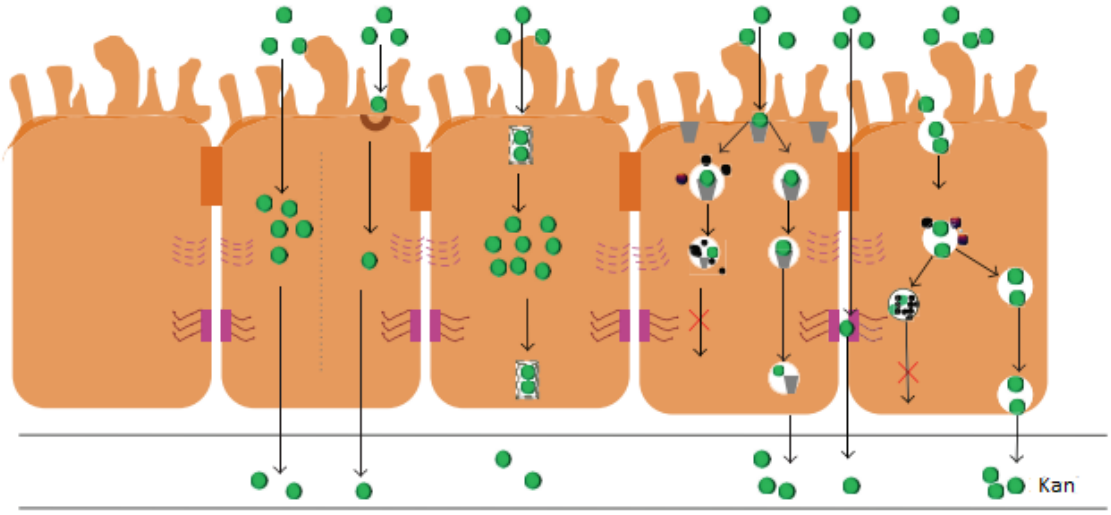
2.2 İlaç Taşıma Sistemlerinin Uygulama Yolları

İlaç taşımanın amacı, istenen terapötik etkiyi elde etmek için ilaç moleküllerini etki alanına iletmektir. İlaç taşıma, uygulama yolundan etkilenir. Yaygın olarak kullanılan uygulama yolları, oral (ağız yoluyla), inhalasyon (burun yoluyla),

transdermal (deri yoluyla), parenteral (enjeksiyon yoluyla) vb.'dir. Bunlar arasında ağızdan uygulama yolu, ağrısız olması, hasta uyumunun yüksek olması, kullanım kolaylığı, invazif (müdahale gerektiren) olmaması ve dozaj formlarının esnekliği nedeniyle en çok tercih edilen yoldur [25]. Bunların yanı sıra pulmoner (akciğer), göz ve vajinal ilaç taşıma sistemleri mevcuttur.

2.2.1 Ağız Yolu İlaç Taşıma Sistemleri

Oral (ağız yoluyla) ilaç taşıma esas olarak hasta uyumu, uygulama kolaylığı ve maliyet etkinliği nedeniyle en popüler ve uygun taşıma yoludur. Solüsyonlar, süspansiyonlar, emülsiyonlar, tozlar veya toz karışımlar, granüller, kapsüller ve tabletler gibi çeşitli dozaj formları ağızdan verilebildiğinden oral uygulama, formülasyon tasarımında diğer uygulama yollarından daha fazla esneklik sunar [26]. Oral olarak uygulanan bir ilaç, gastrointestinal (GI) kanaldan geçişte hayatta kalmalıdır. Emilim sürecinin bir kısmı tükürük amilaz ve mide proteazının (pepsin) varlığı nedeniyle ağız boşluğunda ve midede gerçekleşse de, ince bağırsak emilimin gerçekleştiği ana bölgedir. İnce bağırsakta besin emilimi için birçok yol vardır. Bununla birlikte, oral ilaçların emilimi, ya hücreler yoluyla ya da bitişik hücreler arasında taşınma ile sınırlıdır [27] (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 İnce bağırsakta ilaç emilim mekanizması [27]

Oral ilaç taşıma tercih edilen bir yol olmasına ve ilaç emilim mekanizmaları geniş çapta çalışılmış olmasına rağmen, oral tedavinin gelişmesini ciddi şekilde engelleyen düşük biyoyararlanım sorunu hala mevcuttur. Bir ilacın biyoyararlanımı

büyük ölçüde onun yapısal özelliklerine ve fizyolojik koşullarına bağlıdır. Ağız yolu ile uygulanan bir ilaç, emilmeden önce kimyasal ve enzimatik GI sıvıları yoluyla geçişte hayatta kalmalı, mukus tabakasını ve epitelyumu geçmelidir. Mide ortamında zayıf stabilite, mukozal sıvılarda düşük mukozal geçirgenlik ve düşük çözünürlük gibi, ilaçların yapısal özellikleri düşük emilime neden olmaktadır. Gastrointestinal geçiş süresi, bölgesel pH, yüzey alanı, enzimatik aktivite ve kolonik mikroflora gibi fizyolojik faktörler de ilaç emilimini etkilemektedir [27].

2.2.2 Burun Yolu İlaç Taşıma Sistemleri

Yeni geliştirilen ilaçların çoğu, yüksek moleküler ağırlıkları veya duyarlılıkları nedeniyle ağızdan alındığında çok zayıf biyoyararlanım sergiler. Midedeki tüm gastrointestinal sistem ve mide asidinin yanı sıra hepatik (karaciğere ait) ilk geçiş etkisinden kurtulmak için bir yola ihtiyaç vardır. Nazal (burun yolu) ilaç uygulaması olası bir güçlü seçenektir. Burun kolayca erişilebilir, mükemmel kan dolaşımına sahiptir ve burun yoluyla kan beyin bariyerini aşmak kolayca mümkündür. Nazal uygulama invazif (müdahale gerektiren) değildir ve özel olarak eğitilmiş personel gerektirmez. Hastalar kendilerine kolayca ilaç verebilirler. İlaç taşıma sisteminde burundan ilaç verilmesi, ilacın vücuttaki biyoyararlanımını büyük ölçüde artırır, ilaç alımı çok hızlıdır ve çok kısa sürede yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşılabilir. Bu özellikler nazal ilaç taşıma sistemlerinin, ilaçların vücuda hızlı bir şekilde verilmesinin istendiği acil durumlarda özellikle yararlı olmasına izin verir [28]. Nazal ilaç taşıma cihazları, çok dozlu ve birim dozlu/iki dozlu sistemlere ayrılabilir. Çoklu doz sistemleri, bir kaptan birden fazla doz vermek üzere tasarlanmış mekanik bir pompa dağıtıcısı ile monte edilmiş kaptan oluşur (Şekil 2.7). Taşıma sistemlerinin tasarımı ve performansında müşterinin ve formülasyonun çeşitli gereksinimlerine saygı duyulur. Birim-doz ve çift-doz sistemleri, ilaç endüstrisi için giderek daha çekici hale gelmektedir. Özellikle uygulama sistemlerinde kesin performans gerektiren tedaviler, bu tek/çift kullanımlı atılabilir sistemleri kullanır [29].

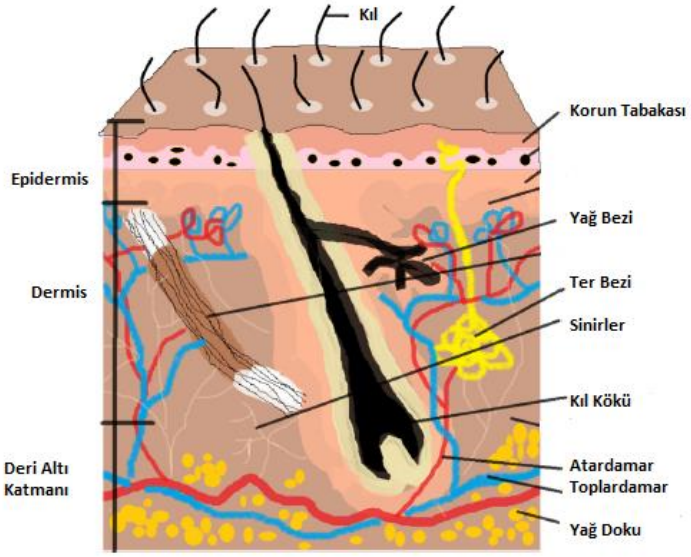


Şekil 2.7 Çeşitli çoklu doz sistemler [29]

Burun yoluyla ilaç emiliminde ilacın fizikokimyasal özellikleri önemli bir rol oynamaktadır. İlacın boyutu büyükse (1 Kilodalton'dan (kDa) büyükse), çok lipofilikse (burun mukozasında çözünemiyorsa) veya yüksek derecede iyonizasyona sahipse (negatif yüklü partiküller negatif yüklü burun mukozası tarafından itilir) mukozaya nüfuz edemez ve büyük bir kısmı sistem öncesi olarak parçalanır ve elimine edilir. Nazal ilaç taşıma birkaç farklı faktörden etkilenebilir. Bir ilacın pH'ı, stabilitesini ve iyonizasyon derecesini etkiler ve nazal mukozayı tahriş edebilir. Ek olarak, yüzey, ilaç konsantrasyonu ve miktarı, dozaj formunun fiziksel durumu ve uygulama sırasında başın pozisyonu, ilaç emilim sürecinde rol oynar [28].

2.2.3 Deri Yolu İlaç Taşıma Sistemleri

Deri vücudun en büyük organlarından biridir ve dış çevresel tehditlere karşı fiziksel bir bariyer görevi görür. Fiziksel, kimyasal, mekanik ve mikrobiyal etkilere karşı koruma sağlar. Üç ana katmandan oluşur: epidermis, dermis ve deri altı katmanı (hipodermis) [30] (Şekil 2.8). Deri, ter gibi iç vücut sıvılarının dışarı çıkmasına izin verirken herhangi bir dış maddenin girmesini engeller. Cildin en dıştaki bariyeri olan korun tabakası, vücuttan kaybolan suyun neden olduğu kurumayı önleyecek şekilde bir kalkan görevi görür. Bunu yaparak, bu bariyer aynı zamanda dış yüzeyle temas eden kimyasalların kasıtlı veya tesadüfi olarak emilmesine karşı güçlü bir direnç sağlar [31].

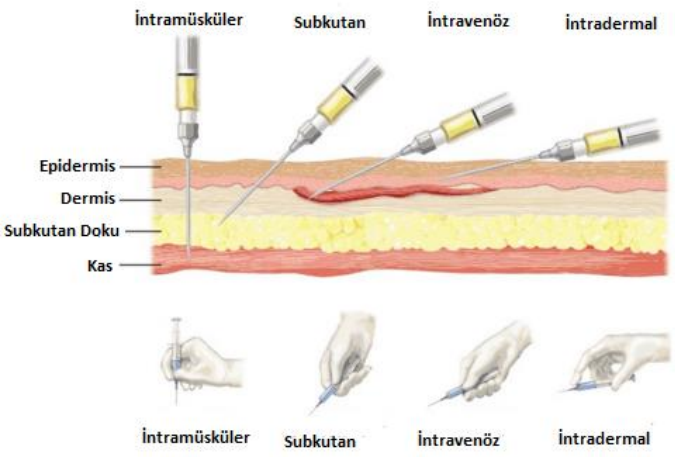


Şekil 2.8 Deri yapısı [30]

Oral veya sistemik dozaj sistemleriyle karşılaştırıldığında transdermal ilaç taşıma sistemi ilk geçiş metabolizması etkilerini azaltabilecek, sistemik yan etkileri azaltabilecek, tedavi boyunca daha istikrarlı kan ilaç profilleri sağlayarak dozaj etkinliğini iyileştirebilecek ve hasta uyumunu artıracak bir ilaç salımı sunar. Bununla birlikte, transdermal ilaç taşıma sistemi kapsamlı uygulamaları, deriyi dış moleküllerin istilasından koruyan korun tabakasının mükemmel bariyer işlevi nedeniyle dezavantaj sağlar. Sadece birkaç ilaç, hastalıkların tedavisi için kanda etkili bir konsantrasyona ulaşmak için deriden pasif olarak nüfuz edebilir. Genellikle bu ilaçların lipofilik olması ve düşük moleküler kütleye sahip olması beklenir [32].

2.2.4 Parenteral İlaç Taşıma Sistemleri

Pratikte parenteral uygulama, kan damarlarına, doku boşluklarına veya vücut bölümlerine implante edilen, enjekte edilen veya infüze edilen ürün(ler)in vücuda verilmesi anlamına gelir. Uygulama bölgesinden, ilaç daha sonra etki alanına taşınır. Uygulama prosedürü vücudun delinmesini veya kesilmesini içerdiğinden, parenteral yol, invazif bir ilaç uygulama yolu olarak kabul edilir. İntradermal (deri içi), subkutan (deri altı katmanı), intramüsküler (kas içi), intravenöz (damar içi) ve intraarteriyel (atardamar içi), parenteral uygulamanın yaygın yollarıdır [33] (Şekil 2.9).



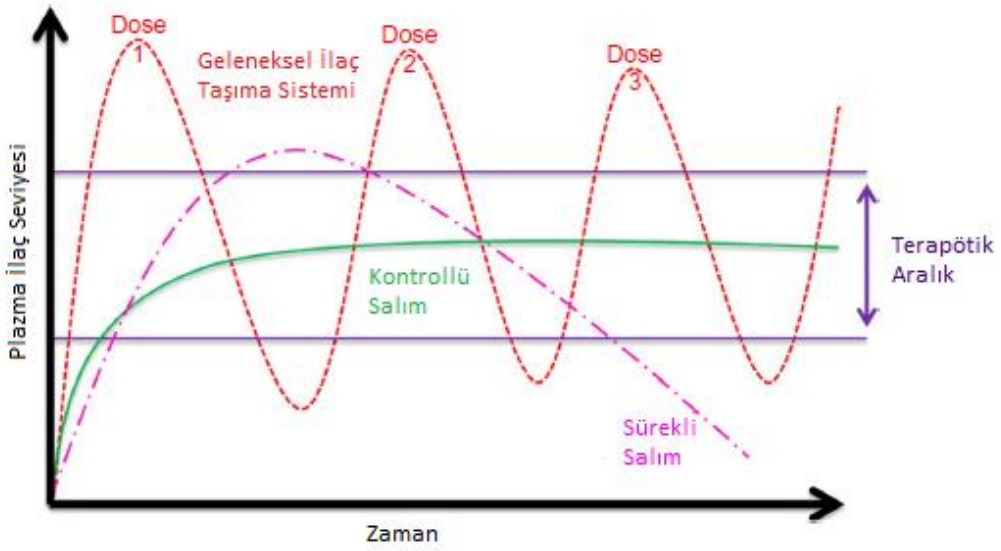
Şekil 2.9 Derinin ve deri altı katmanının yapısı ve yaygın parenteral ilaç uygulama yolları [33]

Parenteral uygulama yolu, zayıf biyoyararlanımı olan aktif ilaç maddeleri ve dar bir terapötik indeksi olan ilaçlar için en etkili ve yaygın uygulama şeklidir. İlaç tedavisi periyodu boyunca toplam enjeksiyon sayısını azaltabilen ilaç taşıma teknolojisi, sadece hasta uyumu açısından değil, aynı zamanda terapinin kalitesini iyileştirmek ve aynı zamanda dozaj sıklığını azaltmak için de gerçekten avantajlıdır. İlaç dozlama sıklığındaki bu azalma, aktif ilaç maddesinin yavaş ve öngörülebilir bir şekilde salınmasını garanti eden özel formülasyon teknolojilerinin kullanılmasıyla sağlanır [34]. Pek çok faydasına rağmen, parenteral formülasyonlar, geleneksel formülasyonlardan daha pahalı ve maliyetlidir. Parenteral formülasyonları hazırlamak ve uygulamak için özel ekipman, cihaz ve teknikler gerektirir [35].

2.3 İlaç Taşıma Sistemlerinin Sınıflandırılması

Geleneksel ilaç taşıma sistemleri bir ilacın vücuda verilmesi için klasik yöntemlerdir. Genel olarak bu sistemler, amaç bir ilacın hızlı bir şekilde emilmesi olduğunda daha sık kullanılır; bu nedenle, ilacın hızlı bir şekilde salınması gereklidir. Geleneksel ilaç taşıma biçimleri, basit oral, soluma veya enjeksiyon yöntemlerini içerir. Bu yöntemler, ilaç konsantrasyonunu belirli bir süre boyunca sabit ve belli bir seviyede tutamaz. İlaç kararsızlığı konsantrasyonu sorununun üstesinden gelmek için bir çözüm, düzenli aralıklarla (tekrarlanan dozlar) çoklu dozların uygulanmasıdır. Ancak bu yöntemin kendi sınırlamaları vardır. Kan plazmasındaki ilaç

konsantrasyonu düzensiz olarak yukarı ve aşağı değişir ve hasta tipik olarak spesifik dozu tam zamanında almayı unutabilir (Şekil 2.10). Geleneksel ilaç taşıma sistemleri için bahsedilen sorunlardan dolayı, yeni ilaç taşıma sistemlerinin gerekliliği daha da belirgin hale gelmiştir [36].



Şekil 2.10 Geleneksel, sürekli ve kontrollü salım ilaç taşıma sistemleri için plazma ilaç konsantrasyonlarının zamanla değişimi [17]

Bir ilacın veriliş yöntemi, etkinliği üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Bazı ilaçlar, maksimum faydanın elde edildiği bir optimum konsantrasyon aralığına sahiptir ve bu aralığın üzerindeki veya altındaki konsantrasyonlar toksik olabilir veya hiç terapötik fayda sağlamayabilir. Öte yandan, şiddetli hastalıkların tedavisinin etkinliğindeki çok yavaş ilerleme, terapötiklerin dokulardaki hedeflere ulaştırılmasında multidisipliner bir yaklaşıma artan bir ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur. Mevcut bir ilaç molekülünün geleneksel bir formdan yeni bir taşıma sistemine evrimi, hasta uyumu, güvenlik ve etkinlik açısından performansını önemli ölçüde iyileştirebilir. Uygun şekilde tasarlanmış yeni ilaç taşıma sistemi, ilacın belirli bir bölgede belirli bir oranda salınmasıyla ilgili sorunları çözmek için büyük bir ilerleme olabilir. İlaçların hastalara verimli bir şekilde ve daha az yan etki ile ulaştırılması ihtiyacı ilaç şirketlerini yeni ilaç taşıma sistemleri geliştirmeye sevk etmiştir [37].

2.3.1 Kontrollü Salım İlaç Taşıma Sistemleri

Kontrollü ilaç taşıma teknolojisi, kimyagerlerin ve kimya mühendislerinin insan sağlığı hizmetlerine katkıda bulunduğu en hızlı gelişen bilim alanlarından birini temsil etmektedir. Kontrollü salım dozaj formları, aktif bileşenlerinin önceden belirlenmiş bir oranda ve önceden belirlenmiş bir süre boyunca sürekli salımını sağlayan çok çeşitli uzun süreli etkili formülasyonları kapsar [1].

Kontrollü salım sistemleri, geleneksel ilaç tedavilerine göre avantajlar sağlar. Örneğin, standart dozaj formlarının alınmasından veya enjeksiyonundan sonra plazmadaki ilaç seviyesi yükselir, zirve yapar ve ardından düşer. Her ilaç, üzerinde toksik ve altında etkisiz olduğu bir terapötik aralığa sahip olduğu için, salınan ilaç seviyeleri, değişen etkisizlik ve toksisite dönemlerine neden olabilir. Sürekli salım sistemler, tepeleri ve vadileri azaltsa da, onları ortadan kaldırmaz. Buna karşılık, kontrollü salım bir sistem, ilacı tek bir uygulama ile istenen terapötik aralıkta tutar [38]. Kontrollü salım sistemlerinin diğer avantajları ise etkinlik-doz ilişkisinin maksimize edilmesi, toksisite ve yan etki yoğunluğunun azalması, hasta uyumu ve rahatlığının artması, istenen bir taşıma hızında terapötik bir dozun kontrollü uygulanması, daha az sıklıkta uygulama ile veya özel ilaç uygulaması ihtiyacını ortadan kaldırarak (örneğin tekrarlanan enjeksiyonlar) ilacın etkisi için öngörülebilir ve uzun süre, tedavi sonrası bakım ihtiyacının azalması [39].

2.3.2 Sürekli Salım İlaç Taşıma Sistemleri

Sürekli salım, uzatılmış salım, modifiye salım, uzatılmış salım veya depo formülasyonları terimleri, tek bir dozun uygulanmasından sonra uzun bir süre boyunca sürekli olarak ilaç salarak terapötik etkiyi elde etmek veya uzatmak için tasarlanmış ilaç taşıma sistemlerini tanımlamak için kullanılır. Bu dozaj formlarının çekiciliğini çeşitli nedenleri vardır. Bunlar ilaç ürününün artan biyoyararlanımını sağlamak, etkili kan seviyelerinin süresini uzatmak için uygulama sıklığını azaltmak, tepe çukur konsantrasyonundaki dalgalanmayı ve yan etkileri azaltmak ve muhtemelen ilacın spesifik dağılımını iyileştirmek [40]. Bir başka deyişle, sürekli salım dozaj formu, bir veya daha fazla ilacı önceden belirlenmiş bir düzende sabit bir süre boyunca sistemik veya lokal olarak belirli hedef organa sürekli olarak salan bir dozaj formudur. Sürekli salım dozaj formları, plazma ilaç seviyelerinin daha iyi

kontrol edilmesini, daha az dozaj sıklığını, daha az yan etkiyi, arttırılmış etkinliği ve sürekli iletimi sağlar [41].

2.3.3 Hedefe Yönelik İlaç Taşıma Sistemleri

İlaç keşfi ve geliştirme, oldukça zorlu, zahmetli ve pahalı süreçleri içerir. Bununla birlikte, klinik fazdaki ilaçların çoğu hedef etki alanına ulaşma yeteneklerine sahip olmadıkları için olumlu klinik sonuçlar elde edemezler. Uygulanan ilacın önemli bir miktarı patolojik sürece dahil olmayan normal dokulara veya organlara dağılır ve genellikle ciddi yan etkilere yol açar. Bu kritik sorunun üstesinden gelmek için etkili bir yaklaşım, ilaçları veya biyoaktif maddeleri istenen etki bölgesinde serbest bırakan hedefe yönelik ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesidir [42].

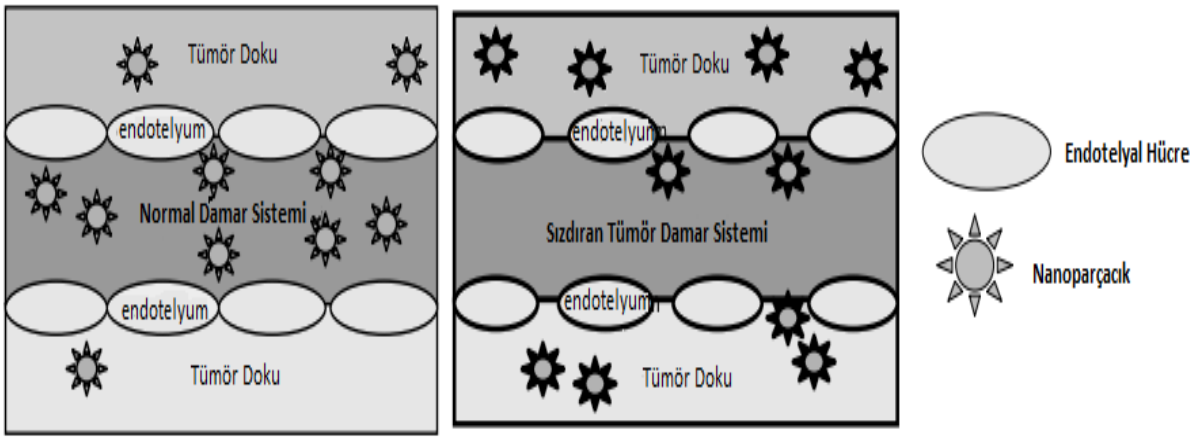
Hedefe yönelik ilaç taşıma sistemi, vücuttaki hedeflenen hastalıklı bir bölgeye uzun bir süre boyunca belirli bir miktarda terapötik ajan veren bir yönteme dayanmaktadır. Bu, vücutta gerekli plazma ve doku ilaç seviyelerinin korunmasına yardımcı olur; bu nedenle ilaç yoluyla sağlıklı dokuya herhangi bir zarar verilmesinden kaçınılır [43]. Sonuç olarak, ilaç çevre dokuları etkilemeden salınırken, hedeflenen bölgede daha fazla lokalize olur. İdeal ilaç taşıma sistemi, ilacı vücudun biyolojik ihtiyacına göre hassas bir şekilde ayarlanmış oranlarda verir. Yüksek özgünlükleri ve etkinlikleri nedeniyle, hedefe yönelik ilaç taşıma sistemleri akılcı ilaç tasarımı ve geliştirmede geleceği temsil etmektedir. Hedefe yönelik ilaç taşıma sistemlerinin önemli avantajı, yükü korumak ve terapötik indeksi iyileştirmektir. Bu sistemler niceliksel olarak hastalığın tedavisi için çeşitli avantajlara sahiptir. Örneğin, ilaç lokalizasyonu, azaltılmış yan etkiler, azaltılmış dozaj, modüle edilmiş farmakokinetik, kontrollü biyolojik dağılım ve en önemlisi, gelişmiş hasta uyumu [44].

İlaç hedefleme, iki genel yönteme ayrılabilir. Bunlar aktif hedefleme ve pasif hedefleme sistemleridir.

2.3.3.1 Pasif Hedefleme

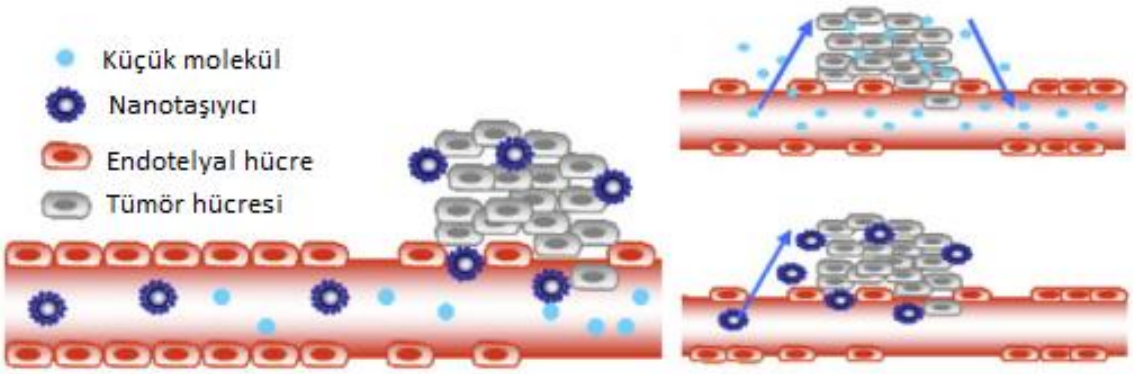
Kanser damar yapısındaki benzersiz değişiklikler nedeniyle pasif hedefleme mümkündür. Tümörlerin hızlı büyümesi nedeniyle kan damarları ve eklemler düzgün oluşmaz ve gevşek ve sızıntılı olabilir. Nanoparçacık formülasyonlarının

benzersiz boyutu sayesinde, zamanla tümör bölgesinde tercihli birikimle sonuçlanan bu gevşek bağlantılardan geçebilirler. Bu olay, arttırılmış geçirgenlik ve alıkonma (EPR, enhanced permeability and retention) etkisi olarak bilinir [45] (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 Arttırılmış geçirgenlik ve alıkonma etkisi [46]

Normal damar sisteminde, sıkı bağlantılar nedeniyle 2 nm'den büyük partiküllerin endotelyal hücrelerinden geçmesi engellenir. Bununla birlikte, tümör damar sisteminde, sıkı bağlantılar ve bazal membran düzensizdir ve 10-200 nm'lik partiküllerin tümörün sızdıran damar sisteminden geçişine ve ardından tümör dokuda alıkonmasına izin verir [47]. Tümör dokusunda alıkonma için boyut önemli bir unsurdur. İlaçlar küçük boyutları nedeniyle tek başına tümör kan damarlarının içine ve dışına serbestçe yayılır ve bu nedenle tümördeki etkin konsantrasyonları hızla azalır. Buna karşılık ilaç yüklü nanotaşıyıcılar, büyük boyutları nedeniyle kan dolaşımına geri yayılamazlar ve bu da aşamalı birikime, yani EPR etkisine neden olur [48] (Şekil 2.12).



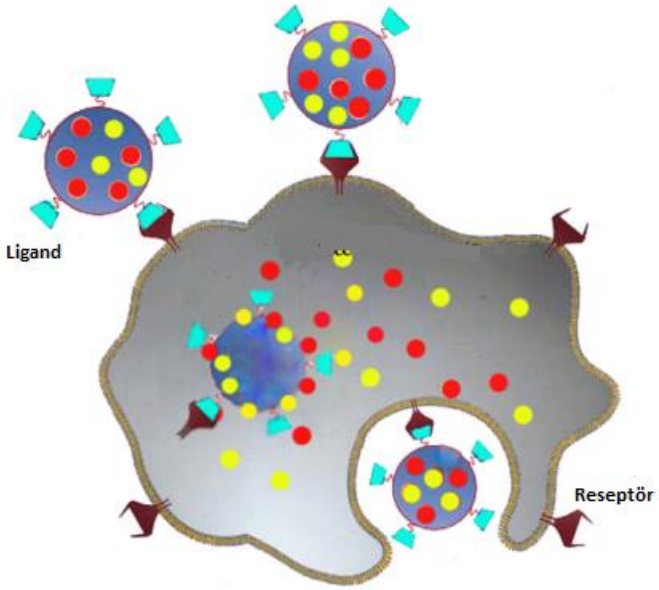
Şekil 2.12 Nanotaşıyıcıların pasif hedeflemesi [48]

Damarların geçirgenliğinin tek bir tümör boyunca oldukça heterojen olabilmesi ve dolayısıyla belirli tümörlerin EPR etkisini güçlü bir şekilde sergileyememesi pasif hedefleme sistemlerinin sınırlamalarından biridir [45]. Ayrıca pasif hedefleme, sağlıklı dokuyu tümör dokusundan aktif olarak ayırt edememe gibi geleneksel kemoterapinin bazı sınırlamalarından da muzdariptir [49].

2.3.3.2 Aktif Hedefleme

Aktif hedefleme, bir parçacığı veya ilacı belirli bir konuma ulaştırmak için ligand-reseptör, antijen-antikor ve diğer moleküler tanıma biçimlerinden yararlanır. Kanser tedavisi için aktif hedefleme parçaları, potansiyel olarak toksik ilaçların sağlıklı dokuya verilmesini azalttığı veya ortadan kaldırdığı için özellikle faydalıdır. Kemoterapötikler sağlayan hedeflenmiş nanopartiküller, terapötik etkinliği artırabildikleri ve potansiyel yan etkileri azaltabildikleri için ilgi çekicidir [49].

İlaçların hedeflenen liganda doğrudan bağlanması, bağlanma kapasitesini birkaç ilaç molekülü ile sınırlar. Buna karşılık, ilaç taşıyıcı nanosistemlerinin ligandlara bağlanması, bir reseptör hedefli ligand vasıtasıyla binlerce ilaç molekülünün alınmasına izin verir [50]. Aktif hedefleme sistemi, nanopartiküllerin yüzeyinde konjuge olan tümör ligandları ile kanser hücresi yüzeylerindeki hücre yüzeyi reseptörleri veya antijenler arasındaki etkileşime dayanır. Nanopartiküllerin yüzeyinde konjuge olan hedef ligandlar, reseptör aracılı endositoz tarafından hücresel alımın artmasına ve dolayısıyla kanser hücrelerinde ilaç birikiminin artmasına neden olur [51] (Şekil 2.13).



Şekil 2.13 Aktif hedefleme mekanizması [52]

Nanopartiküllerin aktif hedeflenmesi sürecinde nanopartiküller, ligand-reseptör etkileşimleri yoluyla hedef hücreleri tanır ve onlara bağlanır. Bağlı nanopartiküller, ilaç hücre içinde salınmadan önce hücre tarafından benimsenir, bu da pasif olarak hedeflenen sistemlere kıyasla daha az hedef dışı ilaç salınımı sağlamış olur [45].

Bir dizi çalışma, doğal ilaç veya pasif olarak hedeflenen sistemlerle karşılaştırıldığında gelişmiş terapötik etkinlik gösteren nanosistemlerin yüzeyindeki ligandların işlevselliğinin etkili olduğunu göstermiştir [53].

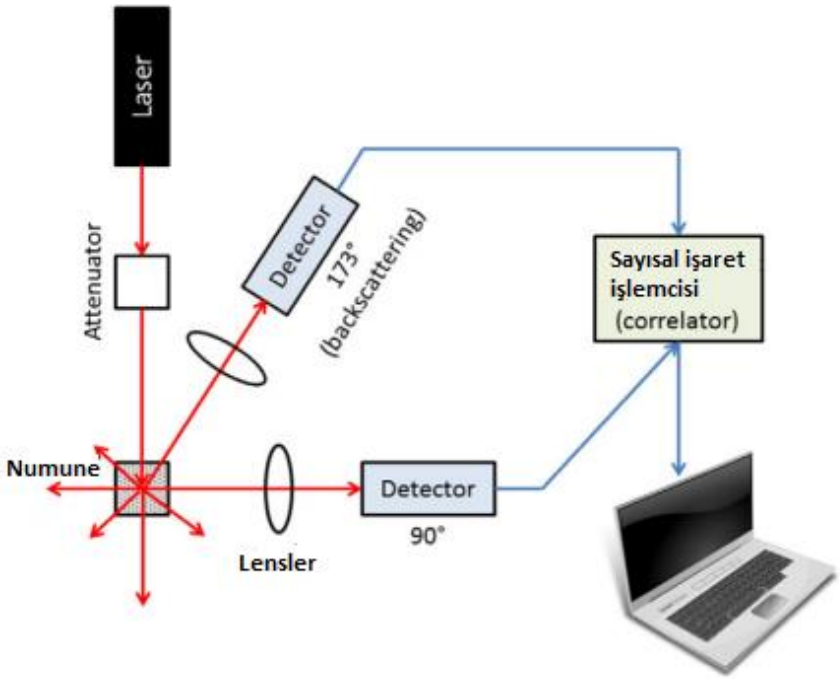
2.4 Zetasizer Cihazı Ölçümleri

Zetasizer cihazı partikül boyutu, polidispersite, zeta potansiyeli ve mobilite ölçümlerini gerçekleştirir. İlaç taşıma sistemlerinin tasarımı yapalırken bu ölçümlerden oldukça yararlanılır. Bu ölçümler, ilaç ve taşıma sisteminin birbirine uyumunun ne seviyede olduğu, sistemlerin vücut içerisinde kararlılık gösterdiği ve aktivitelerini koruduğu ortam şartlarını anlamak açısından yol göstericidir. Zetasizer cihazı partikül boyutunu ve polidispersiteyi ölçmek için dinamik ışık saçılımı (DLS) yöntemini kullanır.

2.4.1 Partikül Boyutu

Foton korelasyon spektroskopisi (PCS, photon correlation spectroscopy) veya yarı elastik ışık saçılımı olarak da adlandırılan dinamik ışık saçılımı (DLS, dynamic light scattering), kolloidal süspansiyon polimerik çözeltisindeki nanoparçacık boyutunu belirlemek için kullanılır [54].

Bir lazer ışını, Brownian hareketinde parçacıklar içeren sıvı süspansiyonlardan geçirildiğinde, ışık saçılması nedeniyle yoğunluğunda dalgalanmalar yaşar. DLS cihazında, belirli bir saçılma açısındaki bu yoğunluk dalgalanmasının ölçümleri, asılı parçacıkların parçacık boyutunu veya hidrodinamik çapını çıkarmak için kullanılır [55]. Gelen lazer ışınından 90° veya 173° uzakta bulunan bir dedektör, zaman içindeki ışık yoğunluğunu kaydeder [56] (Şekil 2.14).



Şekil 2.14 Dinamik ışık saçılımı çalışma prensibi [57]

DLS cihazları, katlanarak azalan bir otokorelasyon fonksiyonu oluşturmak için saçılan ışığın yoğunluğundaki dalgalanmaları zamanla ölçer [55]. Parçacıkların Brownian hareketi, hidrodinamik çaplarıyla ilişkilidir. Parçacık ne kadar küçükse, daha büyük olandan o kadar hızlı yayılır ve DLS cihazı, parçacık boyutu ve zamana bağlı ışık saçılım kapasitesi ile matematiksel olarak bağlantılı bir korelasyon

fonksiyonu üretecektir [54]. Bu fonksiyon daha sonra, saçılma süspansiyonlarına özgü difüzyon katsayısını belirlemek için karakteristik bozulma süreleri için analiz edilir [55]. Numune sıcaklığı ve çözücü viskozitesi bilindiğinde, difüzyon katsayısını hidrodinamik yarıçapa dönüştürmek için Stokes-Einstein eşitliği (Eşitlik 2.1) kullanılabilir [56].

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R_H} \tag{2.1}$$

Yukarıdaki eşitlikte, k_B: Boltzmann sabiti, T: sıcaklık, η: çözücü viskozitesi, R_H: hidrodinamik yarıçap, D: difüzyon katsayısı olarak verilmiştir.

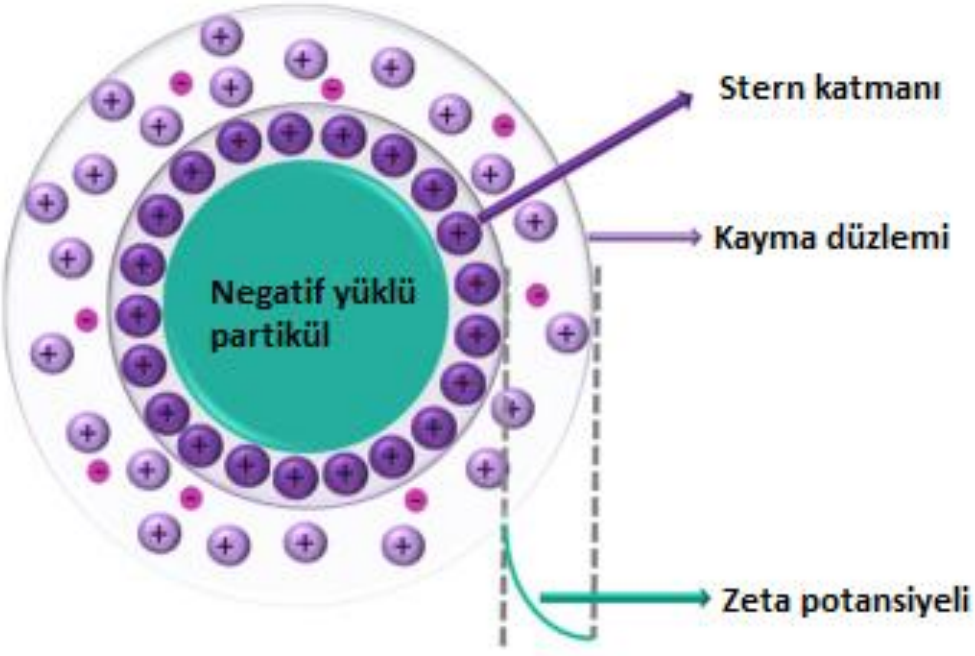
Partikül boyutu, ilaç taşıma nanopartikül tasarımı için önemli bir parametredir. Bir nanopartikülün boyutunun, biyolojik dokulardaki taşıma engellerini aşma yeteneği üzerinde önemli etkileri olabileceğine inanılmaktadır [58]. İnsan vücudunda bulunan en küçük kan kılcal damarlarının çapı yaklaşık 4 μm'dir, bu nedenle nanopartiküllerin vücudun tüm bölgelerine ulaşabilmesi için partikül çapının daha küçük olması gerekir. Parçacık ne kadar küçük olursa, enjeksiyon bölgesinde o kadar az tahriş olur [54]. DLS, 1 nm ile 10 μm hassasiyetle nanopartiküllerin boyutlarının ve boyut dağılımının ölçülmesi için iyi kurulmuş en popüler yöntemlerden biridir. DLS' nin tipik uygulamaları, bir sıvı içinde dağılmış veya çözülmüş parçacıkların, emülsiyonların veya moleküllerin karakterizasyonudur. Boyut dağılımı, partikül boyutu dağılımının genişliğini tanımlayan polidispersite indeksi (PDI, polydispersity index) ile gösterilir [59]. Polidispersite indeksi, bir numunenin boyuta dayalı heterojenliğinin ölçüsüdür [56]. Daha düşük PDI değerleri (< 0,5) homojenliği ve monodispers formülasyonları gösterir. 0,5'ten yüksek değerler, formülasyonun homojen olmadığının veya çoklu dağıldığının (polidispers) göstergesidir. Daha fazla homojen partikül boyutu, daha düşük boyut dağılımı varyasyonları ve daha düşük polidispersite indeks değeri sağlayacaktır [60].

2.4.2 Zeta Potansiyeli

Kolloidlerin (nanopartiküller) ve süspansiyonların fiziksel özellikleri, partikül-sıvı arayüzünün doğasına ve boyutuna güçlü bir şekilde bağlıdır. Partiküller ve sıvı arasındaki sulu dispersiyonların davranışı, arayüzün iyonik ve elektriksel yapısına

özellikle duyarlıdır. Zeta potansiyeli, partikül-sıvı arayüzündeki elektrokimyasal dengeyi ölçen bir parametredir. Partiküller arasındaki elektrostatik itme/çekme kuvvetlerinin büyüklüğünü ölçer. Bu nedenle, kolloidal partiküllerin stabilitesini etkilediği bilinen temel parametrelerden biri haline gelmiştir [61].

Süspansiyondaki bir parçacığın elektrokinetik özellikleri, parçacığı çevreleyen çift tabakadaki elektrik yükü dağılımı tarafından yönetilir. Bu çift katman, bir sıvı içinde asılı duran yüzey yükü taşıyan katı bir partikülün, partikül yüzeyinin zıt yüklü yük iyonlarıyla çevrelenmesiyle oluşur. Parçacık çözelti içinde hareket ederken, karşı iyonların parçacıkla birlikte göç etmediği düzlem kayma düzlemi olarak bilinir. Kayma düzlemindeki elektrik potansiyeli, zeta potansiyeli (ζ) olarak bilinir ve mV cinsinden ölçülür [62] (Şekil 2.15).



Şekil 2.15 Zeta potansiyeli gösterimi [59]

Topaklanmayı ve çökmeyi önleyen artan elektrostatik itmenin bir sonucu olarak, yüksek bir mutlak zeta potansiyeli değeri gösteren partiküllerden oluşan bir süspansiyon, daha düşük zeta potansiyeli mutlak değerleri sergileyen süspansiyonlara kıyasla daha kararlıdır. Elektroforetik işlemlerde, malzemenin çökelmesini engellerken, belirli bir elektrik alanı altında partikül hareket hızını

arttırdığı için yüksek bir zeta potansiyeli istenir. Kayma düzlemindeki potansiyelin sıfır olduğu nokta, izoelektrik nokta (IEP, isoelectric point) olarak bilinir. Bu noktada elektrostatik itme en aza indirilir ve Van der Waals kuvvetleri topaklanmayı kolaylaştırır. Elektrik alan altındaki partikül hareketinin hızı, elektroforetik mobilite (μ) olarak bilinir. Bu parametre Eşitlik 2.2 ile tanımlanır [62].

$$\mu = \frac{\nu}{\mathrm{E}} \tag{2.2}$$

Yukarıdaki eşitlikte, ν: hız ve E: elektrik alan olarak verilmiştir. Elektrik alan altındaki parçacık hareketi, zeta potansiyelinin büyüklüğü ile doğrudan ilişkilidir. Bu ilişki Eşitlik 2.3'te gösterilen elektroforetik ifadesinde görülebilir.

$$\mu = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r \zeta}{\eta} \tag{2.3}$$

Yukarıdaki eşitlikte, ε_0 boş alanın geçirgenliği, ε_r ve η sırasıyla süspansiyon ortamının geçirgenliği ve viskozitesidir ve ζ asılı parçacıkların zeta potansiyelidir. Bu denklem bir yaklaşımdır ve çift tabaka kalınlığının parçacık çapına göre ihmal edilebilir olduğunu varsayar. Verilen bir süspansiyon ortamı için elektroforetik mobilitenin zeta potansiyeli ile orantılı olduğu görülebilir [62].

Bir nanopartikülün zeta potansiyeli, yüzey yükünü temsil eder. Partiküllerin bileşimine ve ayrıca dağılma ortamına bağlı olan, nanopartiküllerin elektrik potansiyelini belirtir. +30 mV'den yüksek veya -30 mV'den düşük zeta potansiyeline sahip nanopartiküller, nanopartiküllerin toplanmasını ya da kümelenmesini önleyen stabil bir kolloidal süspansiyon sistemi olarak kabul edilir. Öte yandan, -30 mV ile +30 mV arasındaki zeta potansiyel değerlerine sahip nanopartiküller, zayıf kolloidal stabiliteyi işaret eder ve bu aralıktaki nanapartiküllerin topaklanmaya ya da kümeleşmeye uğrama olasılığı yüksektir (Tablo 2.1). Düşük zeta potansiyel değerine sahip dispersiyon veya süspansiyon, van der Waals çekim kuvvetleri nedeniyle nanopartiküllerin toplanmasını sağlar. Zeta potansiyeli ayrıca yüklü ilaç moleküllerinin nanopartikül sisteminde tutulduğu ya da nanopartiküllerin yüzeyinde adsorbe edilip edilmediği hakkında fikir verir. Bu nedenle, zeta potansiyeli, nanopartiküllerin uzun vadeli kararlılığı için gösterge niteliğinde bir araçtır [54].

Tablo 2.1 Kolloid partiküllerin kararlılık davranışı ve zeta potansiyeli ilişkisi [61]

Zeta Potansiyeli (mV)	Kararlılık Davranışı
0 ve ±5 arası	Hızlı topaklanma ya da kümeleşme
±10 ve ±30 arası	Yeni başlayan kararsızlık
±30 ve ±40 arası	Orta kararlılık
±40 ve ±60 arası	İyi kararlılık
±61'den büyük	Mükemmel kararlılık

Yük ne kadar güçlü olursa, parçacıkların kolloidal kararlılığı o kadar iyi olur ve dolayısıyla raf ömrü de o kadar uzun olur. İlaç taşıma sistemi tasarımında partiküller arasındaki topaklanma özellikle önemli olsa da, yüzey yükü ile ilaç taşıma sisteminin amaçlanan uygulaması arasında başka bir doğrudan ilişki vardır. Bu ilacın salınacağı ortam ile yüklü veya yüksüz yüzeyin etkileşimidir. Bu etkileşim, ilaç ve ortam arasındaki afinitenin ilaç ve geliştirilen materyal ya da kolloidden daha yüksek olması gerekliliği nedeniyle, doğru salım elde etmek için yüzey ve ortam arasında yeterli afiniteye ihtiyaç duyar [59].

Nanopartiküllerin zeta potansiyel değeri, yüzey kimyası, partikül konsantrasyonu, partikül boyutu, ortamın pH'ı, sıcaklık, çözücü ve iyonik kuvvetten etkilenir [56].

3
DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Yapay Vücut Sıvıları

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu tez çalışmasında poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) (PİBAMA) ($M_w \simeq 6{,}000$, 25 °C'de d=1.3 g/mL, Sigma-Aldrich), pregabalin (%99.5, Bilim İlaç), N, N-dimetilformamid (DMF) (≥%99.8, Merck), dimetil sülfoksit (DMSO) (≥%99.9, Merck) ve trietilamin (TEA) (≥%99.0, Sigma-Aldrich) kullanıldı.

3.1.2 Yapay Vücut Sıvıları

Bu tez çalışmasında yapay vücut sıvısı olarak %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi, %5'lik dekstroz çözeltisi ve $pH = 7.5 \pm 0.1$ şeklinde ayarlanmış fosfat tamponu (PBS) kullanıldı.

3.1.2.1 İzotonik Sodyum Klorür Çözeltisi

Tuzlu su çözeltisi olarak da bilinen izotonik NaCl çözeltisi, sudaki sodyum klorür karışımıdır ve tıpta birçok kullanımı vardır. Etkilenen bölgeye uygulandığında yaraları temizlemek, kontakt lenslerin çıkarılmasına ve kurumuş gözlere yardımcı olmak için kullanılır. Damar içine enjeksiyon yoluyla, gastroenterit (bağırsak enfeksiyonu) ve diyabetik ketoasidozdan kaynaklanan dehidrasyonu (sıvı kaybı) tedavi etmek için kullanılır. Enjeksiyonla verilecek diğer ilaçları seyreltmek için de kullanılır [63].

3.1.2.2 Fosfat Tamponu

Fosfat tamponlu salin (phosphate-buffered saline, PBS), biyolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bir tampon çözeltidir. Disodyum hidrojen fosfat, sodyum klorür ve bazı formülasyonlarda potasyum klorür ve potasyum dihidrojen fosfat içeren su bazlı bir tuz çözeltisidir. Tampon, sabit bir pH'ın korunmasına yardımcı olur. Çözeltilerin ozmolaritesi ve iyon konsantrasyonları insan vücudununki ile (izotonik) aynıdır [64].

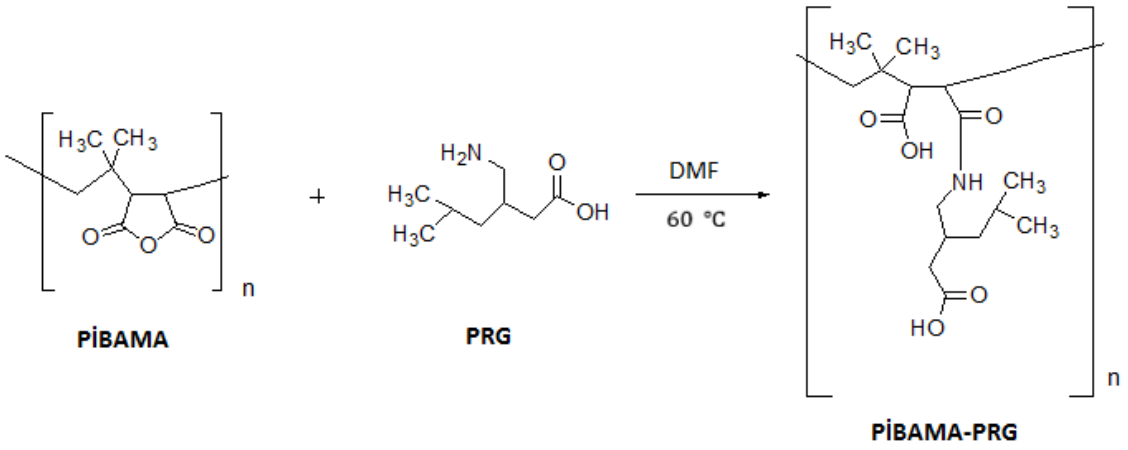
3.1.2.3 Dekstroz Çözeltisi

Glikoz, L-glikoz ve D-glikoz izomerleri olarak bilinen iki farklı moleküler dizilişte doğal olarak oluşur. Bu glikoz izomerlerinin her ikisi de aynı molekülleri içerir, ancak birbirlerinin ayna görüntüsü şeklinde dizilmişlerdir. D-glikoz izomeri polarize ışığı saat yönünde (dextrorotatory) döndürürken, L-glikoz izomeri saat yönünün tersine (levorotatory) döndürür. D-glikoz genellikle Dekstroz veya Dekstro olarak adlandırılır ve vücudun ihtiyaç duyduğu glikoz ile biyokimyasal olarak aynıdır. Dekstroz, mısır, meyve ve bal gibi doğal olarak oluşan gıdalarda bulunan bir glikoz şeklidir [65].

Dekstroz çözeltisi, kaybedilen sıvıları yerine koymak ve vücuda karbonhidrat sağlamak için damara enjekte edilir. Düşük kan şekerini (hipoglisemi), insülin şokunu veya dehidrasyonu (sıvı kaybı) tedavi etmek için kullanılır. Ayrıca hastalık, yaralanma veya diğer tıbbi durumlar nedeniyle yemek yiyemeyen hastalara beslenme desteği için de kullanılır [66].

3.2 Sentez Yöntemi

Kopolimer-ilaç taşıma sistemleri, reaktif grubu bulunan poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerine pregabalin ilaç aktif maddesinin amit bağı yaparak bağlanmasıyla elde edildi. Bu işlem meydana gelirken çözücü olarak N, N-dimetilformamid (DMF) ve katalizörlü sistemler için katalizör olarak trietilamin (TEA) kullanıldı. Reaksiyon koşulları 60 ℃ olarak ayarlanarak 72 saat boyunca devam ettirildi. Sentez reaksiyonu Şekil 3.1'de gösterilmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra saf su kullanarak santrifüj yöntemiyle numuneler saflaştırıldı.



Şekil 3.1 Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin sentez reaksiyonu

Sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemleri yazımı kolaylaştırmak amacıyla, (1:1) oranda ve katalizörsüz ortamda sentezlenen poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sistemi PİBAMA-PRG1, (1:2) oranda ve katalizörsüz ortamda sentezlenen poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sistemi PİBAMA-PRG2, (1:1) oranda ve katalizörlü ortamda sentezlenen poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sistemi PİBAMA-PRG1K, (1:2) oranda ve katalizörlü ortamda sentezlenen poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sistemi PİBAMA-PRG2K şeklinde gösterilecektir.

PİBAMA-PRG kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin katalizörlü ve katalizörsüz ortamlardaki kullanılan mol miktarları Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1 PİBAMA-PRG kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin kullanılan mol miktarları

Kopolimer-İlaç	PİBAMA (mmol)	PRG (mmol)	TEA (mmol)
PİBAMA-PRG1	10	10	-
PİBAMA-PRG2	10	20	-
PİBAMA-PRG1K	10	10	3.6
PİBAMA-PRG2K	10	20	3.6

3.2.1 (1:1) Oranda ve Katalizörsüz Ortamda Poli(izobutilen-alt maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Sentezlenmesi

1.5464 g (0.01 mol) poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) kopolimer ve 1.5969 g (0.01 mol) pregabalin ilaç aktif maddesi tartıldı ve iki farklı behere alındı. İki behere de az miktarda DMF çözücüsü ilave edildi ve 80 °C sıcaklığa ayarlanmış bir ultrasonik su banyosunda çözünmeye bırakıldı. Her iki beherde de çözünme tamamlanana kadar düzenli aralıklarla kademeli olarak DMF eklendi. Daha sonra her iki çözelti bir reaksiyon kabına eklendi. Reaksiyon kabından, içerisindeki havadan kurtulmak için inert azot gazı geçirildi ve 60 °C sıcaklığa ayarlanmış yağ banyosuna alınarak reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon 72 saat devam etti. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra saf su eklenerek 6000 rpm hız ve 10 °C sıcaklıkta 10 dakika santrifüj cihazında çöktürüldü. Sıvı faz uzaklaştırıldıktan sonra çökelti bir kaba alınarak 80 °C sıcaklıkta etüvde 4 gün boyunca kurutuldu. (1:1) oranda ve katalizörsüz poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin numunesi elde edildi.

3.2.2 (1:2) Oranda ve Katalizörsüz Ortamda Poli(izobutilen-alt maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Sentezlenmesi

1.5448 g (0.01 mol) poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) kopolimer ve 3.1839 g (0.02 mol) pregabalin ilaç aktif maddesi tartıldı ve iki farklı behere alındı. İki behere de az miktarda DMF çözücüsü ilave edildi ve 80 °C sıcaklığa ayarlanmış bir ultrasonik su banyosunda çözünmeye bırakıldı. Her iki beherde de çözünme tamamlanana kadar düzenli aralıklarla kademeli olarak DMF eklendi. Daha sonra her iki çözelti bir reaksiyon kabına eklendi. Reaksiyon kabından, içerisindeki havadan kurtulmak için inert azot gazı geçirildi ve 60 °C sıcaklığa ayarlanmış yağ banyosuna alınarak reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon 72 saat devam etti. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra saf su eklenerek 6000 rpm hız ve 10 °C sıcaklıkta 10 dakika santrifüj cihazında çöktürüldü. Sıvı faz uzaklaştırıldıktan sonra çökelti bir kaba alınarak 80 °C sıcaklıkta etüvde 4 gün boyunca kurutuldu. (1:2) oranda ve katalizörsüz poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin numunesi elde edildi.

3.2.3 (1:1) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Poli(izobutilen-alt maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Sentezlenmesi

1.5460 g (0.01 mol) poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) kopolimer ve 1.5548 g (0.01 mol) pregabalin ilaç aktif maddesi tartıldı ve iki farklı behere alındı. İki behere de az miktarda DMF çözücüsü ilave edildi ve 80 °C sıcaklığa ayarlanmış bir ultrasonik su banyosunda çözünmeye bırakıldı. Her iki beherde de çözünme tamamlanana kadar düzenli aralıklarla kademeli olarak DMF eklendi. Daha sonra her iki çözelti bir reaksiyon kabına eklendi. Üzerine 0.05 mL TEA katalizörü eklendi. Reaksiyon kabından, içerisindeki havadan kurtulmak için inert azot gazı geçirildi ve 60 °C sıcaklığa ayarlanmış yağ banyosuna alınarak reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon 72 saat devam etti. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra saf su eklenerek 6000 rpm hız ve 10 °C sıcaklıkta 10 dakika santrifüj cihazında çöktürüldü. Sıvı faz uzaklaştırıldıktan sonra çökelti bir kaba alınarak 80 °C sıcaklıkta etüvde 4 gün boyunca kurutuldu. (1:1) oranda ve katalizörlü poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin numunesi elde edildi.

3.2.4 (1:2) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Poli(izobutilen-alt maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Sentezlenmesi

1.5445 g (0.01 mol) poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) kopolimer ve 3.1570 g (0.02 mol) pregabalin ilaç aktif maddesi tartıldı ve iki farklı behere alındı. İki behere de az miktarda DMF çözücüsü ilave edildi ve 80 °C sıcaklığa ayarlanmış bir ultrasonik su banyosunda çözünmeye bırakıldı. Her iki beherde de çözünme tamamlanana kadar düzenli aralıklarla kademeli olarak DMF eklendi. Daha sonra her iki çözelti bir reaksiyon kabına eklendi. Üzerine 0.05 mL TEA katalizörü eklendi. Reaksiyon kabından, içerisindeki havadan kurtulmak için inert azot gazı geçirildi ve 60 °C sıcaklığa ayarlanmış yağ banyosuna alınarak reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon 72 saat devam etti. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra saf su eklenerek 6000 rpm hız ve 10 °C sıcaklıkta 10 dakika santrifüj cihazında çöktürüldü. Sıvı faz uzaklaştırıldıktan sonra çökelti bir kaba alınarak 80 °C sıcaklıkta etüvde 4 gün boyunca kurutuldu. (1:2) oranda ve katalizörlü poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin numunesi elde edildi.

3.3 Kullanılan Cihazlar

3.3.1 Orbital Çalkalayıcı Cihazı

Elde edilen numunelerden hazırlanan çözeltiler zetasizer ve UV/VIS spektrum ölçümleri yapılmadan önce Ohaus marka orbital çalkalayıcı ile 100 rpm hızda çalkalanırken 37 °C biyolojik vücut sıcaklığına getirildi.

3.3.2 Ultrasantrifüj Cihazı

Saflaştırma işlemlerinde Sigma 3-18K ultrasantrifüj cihazı kullanıldı.

3.3.3 Zetasizer Cihazı

Partikül boyutu ve zeta potansiyeli ölçümleri Brookhaven Instruments Corporation marka 90Plus zetasizer cihazında yapıldı. Zeta potansiyel ölçümlerinde SR-542 prob kullanıldı. pH ölçümleri Sentek marka P14/BNC elektrot probu ile yapıldı. Ölçümler 37 °C biyolojik vücut sıcaklığında gerçekleştirildi.

3.3.4 UV/VIS Spektrofotometre Cihazı

UV/VIS spektrum ölçümleri için Shimadzu marka UVmini-1240 spektrofotometre cihazı kullanıldı. Ölçümler Hellma marka 100-QS kuvars küvet kullanılarak 37 °C biyolojik vücut sıcaklığında yapıldı.

3.3.5 Proton Nükleer Manyetik Rezonans Cihazı

Proton Nükleer Manyetik Rezonans (^{1}H NMR) ölçümleri için Agilent marka 400 MHz Varian VnmrS cihazı kullanıldı. Analizler 25 °C sıcaklıkta DMSO-d6 çözücüsü kullanılarak 32 tarama olarak yapıldı.

3.3.6 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometre Cihazı

Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi (FT-IR) ölçümleri Thermo Fisher Scientific marka Nicolet iS10 cihazı üzerinde Smart iTR model ATR (Azaltılmış Toplam Yansıma) aparatı ve DTGS KBr detektörü ile yapıldı. Analizler 4000 cm^{-1} ile 600 cm^{-1} dalga sayısı arasında 32 tarama olarak gerçekleştirildi. Numuneler katı toz halinde hazırlandı. Ölçümler 25 °C sıcaklıkta yapıldı. Sonuçlar %Geçirgenlik (transmittance)-Dalga Sayısı (wavenumbers) (cm^{-1}) cinsinden kaydedildi.

3.4 Zetasizer ve UV/VIS Ölçümleri İçin Örnek Hazırlama

PİBAMA kopolimer, PRG ilaç etken maddesi, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinden alınan numuneler ile %5'lik DMSO kullanılarak farklı pH değerlerinde ve %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi, %5'lik dekstroz çözeltisi ve PBS çözeltisi gibi yapay vücut sıvısı ortamlarındaki zetasizer ve UV/VIS ölçümleri için çözeltiler hazırlandı. Hazırlanan çözeltiler bir süre ultrasonik banyoda bekletildi ve çözeltilerin 37 °C biyolojik vücut sıcaklığına gelmesi sağlandı. UV/VIS ölçümleri 200-600 nm aralığında gerçekleştirildi. Zetasizer ve UV/VIS ölçümleri için hazırlanan çözeltilerin konsantrasyonları $mg.mL^{-1}$ cinsinden Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2 Zetasizer ve UV/VIS ölçümleri için hazırlanan çözeltilerin konsantrasyonları ($mg.mL^{-1}$)

Çözeltiler	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
pH	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
%0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
%5'lik Dekstroz çözeltisi	0.5	0.5	0.3	0.5	0.4	0.4
PBS çözeltisi	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.4

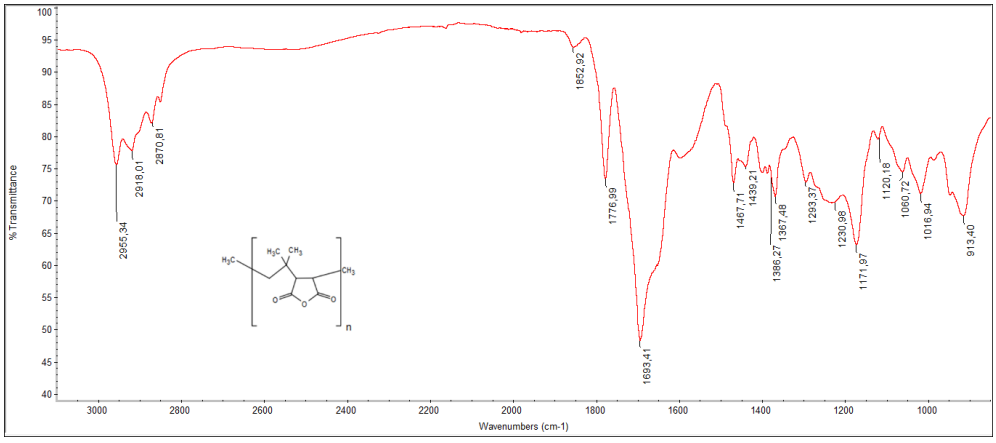
4
SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu kısımda poli(izobutilen-alt maleik anhidrit) kopolimerinin, pregabalin ilaç etken maddesinin, (1:1) ve (1:2) oranlarında, katalizörlü ve katalizörsüz ortamda sentezlenen poli(izobutilen-alt maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin, ^{1}H NMR ve FT-IR/ATR cihazları ile yapısal karakterizasyonları yapıldı. UV/VIS spektrofotometre ve zetasizer cihazları ile 37 °C biyolojik vücut sıcaklığında farklı pH değerlerinde ve çeşitli yapay vücut sıvılarında zaman değişimine bağlı olarak aktiviteleri ve kararlılıkları incelendi.

4.1 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin Yapısal Karakterizasyonunun İncelenmesi

4.1.1 Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Spektroskopik Analizi

Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

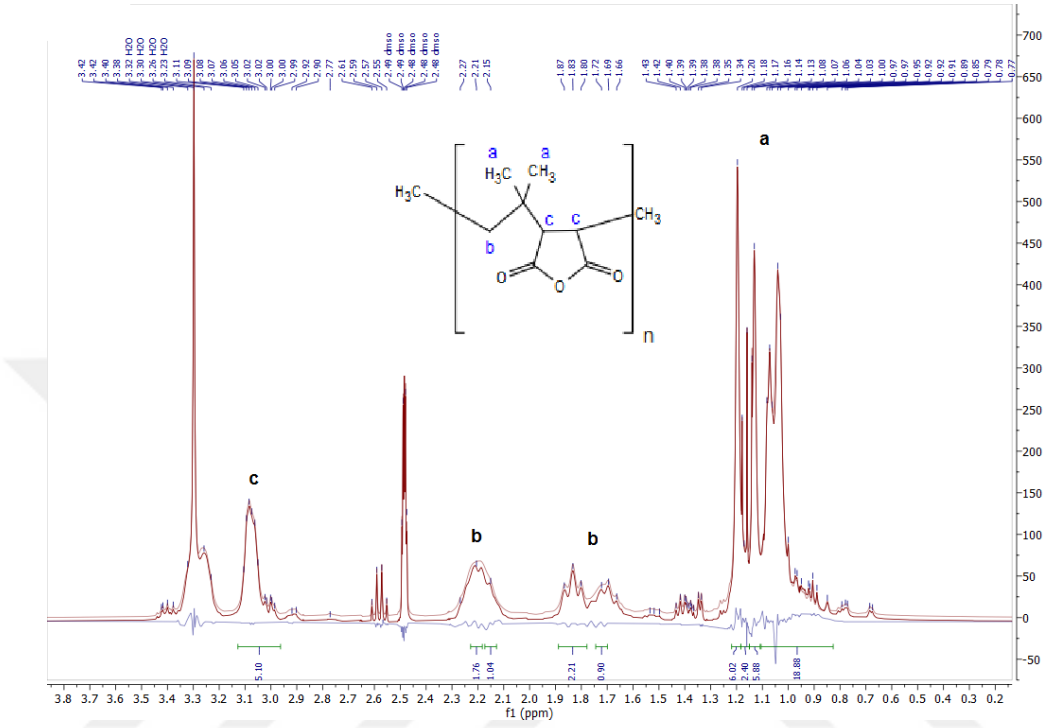


Şekil 4.1 PİBAMA kopolimerinin FT-IR/ATR spektrumu

Şekil 4.1'e göre, ν= 2955.34 cm^{-1} ve 2870.81 cm^{-1} (gerilme titreşimi, CH_3), 1852.92 cm^{-1} ve 1776.99 cm^{-1} (gerilme titreşimi, O=C-O-C=O), 1693.41 cm^{-1} (gerilme

titreşimi, O=C), 1467.71 cm^{-1} (burulma titreşimi, -C-H), 1060.72 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-C-).

Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2 PİBAMA kopolimerinin ^{1}H NMR spektrumu

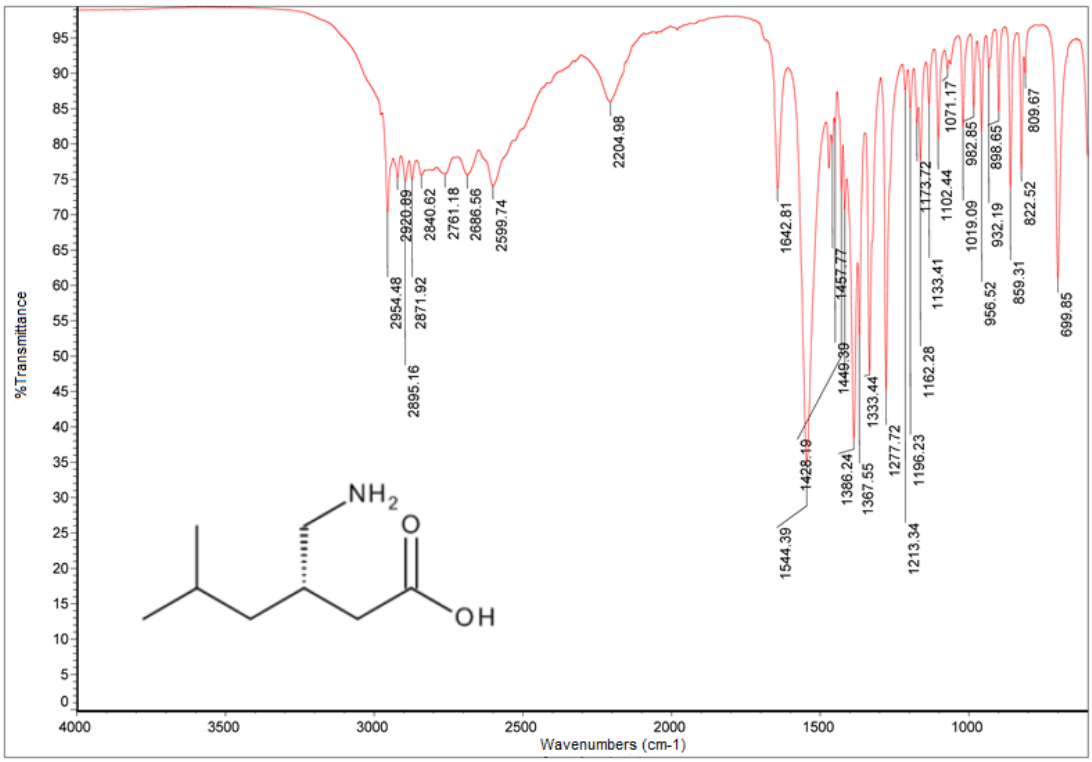
Şekil 4.2'ye (400 MHz, DMSO-d6) göre δ: 1.00 ppm-1.20 ppm (3H, CH_3) (a), 1.70 ppm-2.20 ppm (2H, CH_2) (b), 3.08 ppm (2H, C-H) (c).

PİBAMA kopolimerinin tekrar eden birim molekül ağırlığı 154.48 $g.mol^{-1}$ ve molekül ağırlığı ağırlık ortalaması ($\overline{M_w}$) 6000 $g.mol^{-1}$ olduğuna göre, ağırlıkça ortalama polimerizasyon derecesini (DP_w) Eşitlik 4.1 ile hesaplayabiliriz.

$$DP_W = \frac{\overline{M_w}}{M_P} = \frac{6000}{154.48} = 38.84 \qquad (4.1)$$

4.1.2 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin Spektroskopik Analizi

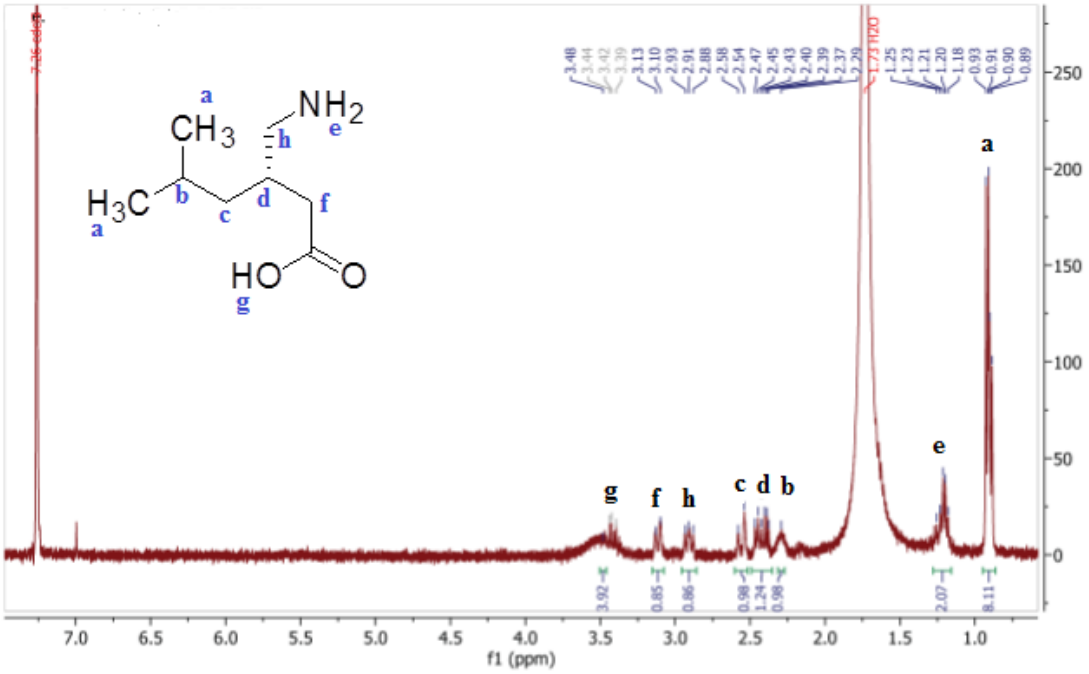
Pregabalin ilaç etken maddesinin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3 Pregabalin ilaç etken maddesinin FT-IR/ATR spektrumu

Şekil 4.3'e göre, ν= 2954.48 cm^{-1} ile 2599.74 cm^{-1} arası (gerilme titreşimi, -C-H ve -O-H), 1642.81 cm^{-1} ve 699.85 cm^{-1} (burulma titreşimi, -N-H), 1544.39 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C=O), 1277.72 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-), 1369.55 cm^{-1} ve 1386.24 cm^{-1} (burulma titreşimi, CH_3).

Pregabalin ilaç etken maddesinin ^1H NMR spektrumu Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

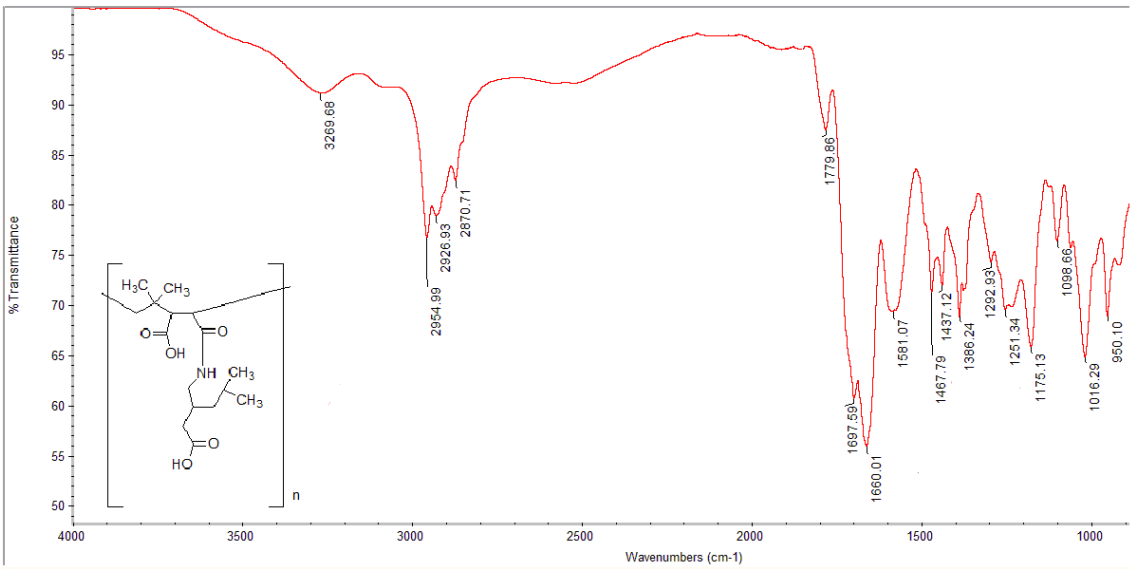


Şekil 4.4 Pregabalin ilaç etken maddesinin ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4.4'e (400 MHz, $CDCl_3$) göre, δ: 3.48 ppm (1H, O-H) (g), 3.13 ppm (2H, CH_2) (f), 2.93 ppm (2H, CH_2) (h), 2.58 ppm (2H, CH_2) (c), 2.43 ppm (1H, C-H) (d), 2.29 ppm (1H, C-H) (b), 1.21 ppm (2H, NH_2) (e), 0.91 ppm (6H, CH_3) (a).

4.1.3 (1:1) Oranda ve Katalizörsüz Ortamda Sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi

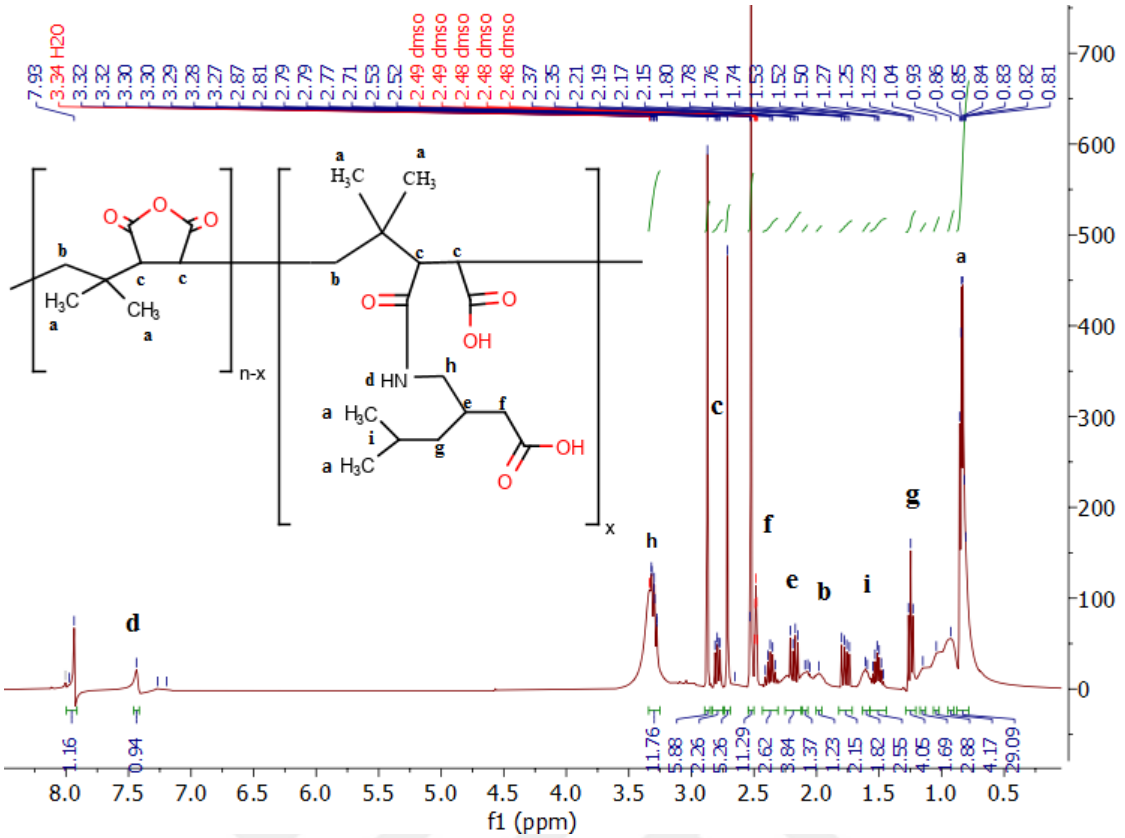
(1:1) oranda ve katalizörsüz ortamda sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5 PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

Şekil 4.5'e göre, ν= 3269.68 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -O-H), 2954.99 cm^{-1} ve 2870.71 cm^{-1} arası (gerilme titreşimi, -C-H), 1779.86 cm^{-1} ve 1697.59 cm^{-1}(gerilme titreşimi, -C=O), 1660.01 cm^{-1} (gerilme titreşimi, O=C-N-), 1581.07 cm^{-1} (-N-H), 1467.79 cm^{-1} ve 1386.24 cm^{-1} (burulma titreşimi, CH_3), 1251.34 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-C-), 1175.13 cm^{-1} ve 1016.29 cm^{-1} arası (burulma titreşimi, -C-H).

(1:1) oranda ve katalizörsüz ortamda sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^1H NMR spektrumu Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6 PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4.6'ya (400 MHz, DMSO-d6) göre, δ: 7.44 ppm (1H, N-H) (d), 3.15 ppm (2H, CH_2) (h), 2.79 ppm (1H, C-H) (c), 2.41 ppm (2H, CH_2) (f), 2.33 ppm (1H, C-H) (e), 1.80 ppm (2H, CH_2) (b), 1.53 ppm (1H, C-H) (i), 1.25 ppm (2H, CH_2) (g), 0.85 ppm (3H, CH_3) (a).

Şekil 4.6'daki (d) ve (c) ile işaretli protonların integral alanlarını kullanarak pregabalin ilaç etken maddesinin PİBAMA kopolimerine bağlanma yüzdesi Eşitlik 4.2'de %83 olarak hesaplanır. Bu sonuç her tekrar eden 100 birime 83 ilaç molekülü bağlandığını gösterir.

c=2.26 (2H), 2.26/2=1.13 (1H) d=0.94 (1H)

$$\%Bağlanma\ Miktarı = \frac{0.94}{1.13} \times 100 = \%83 \qquad (4.2)$$

Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 172.48 g.mol^{-1} ve tekrar eden birim ilaç bağlı halka molekül ağırlığı 313.48 g.mol^{-1} olduğundan, ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığı Eşitlik 4.3'teki gibi hesaplanır.

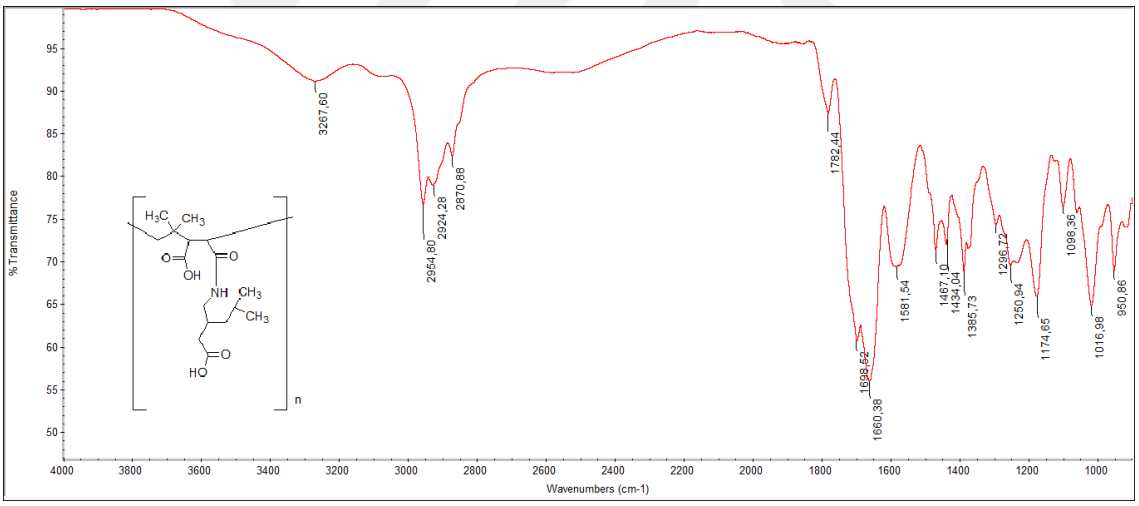
$$M_1 = \frac{(83\times313.48)+(17\times172.48)}{100} = 289.51 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.3)$$

Kopolimer-ilaç sistemi sentezlenirken yalnızca halka açılması meydana geldiği için polimerizasyon derecesi değişmez. Bu nedenle, daha önceden hesaplanan DP_w değeri ve PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sistemi için hesaplanan tekrar eden birim molekül ağırlığı kullanılarak bu sistem için $\overline{M_w}$ değeri Eşitlik 4.4'teki gibi hesaplanır.

$$\overline{M_w} = DP_w \times M_1 = 38.84 \times 289.51 = 11244.57 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.4)$$

4.1.4 (1:2) Oranda ve Katalizörsüz Ortamda Sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi

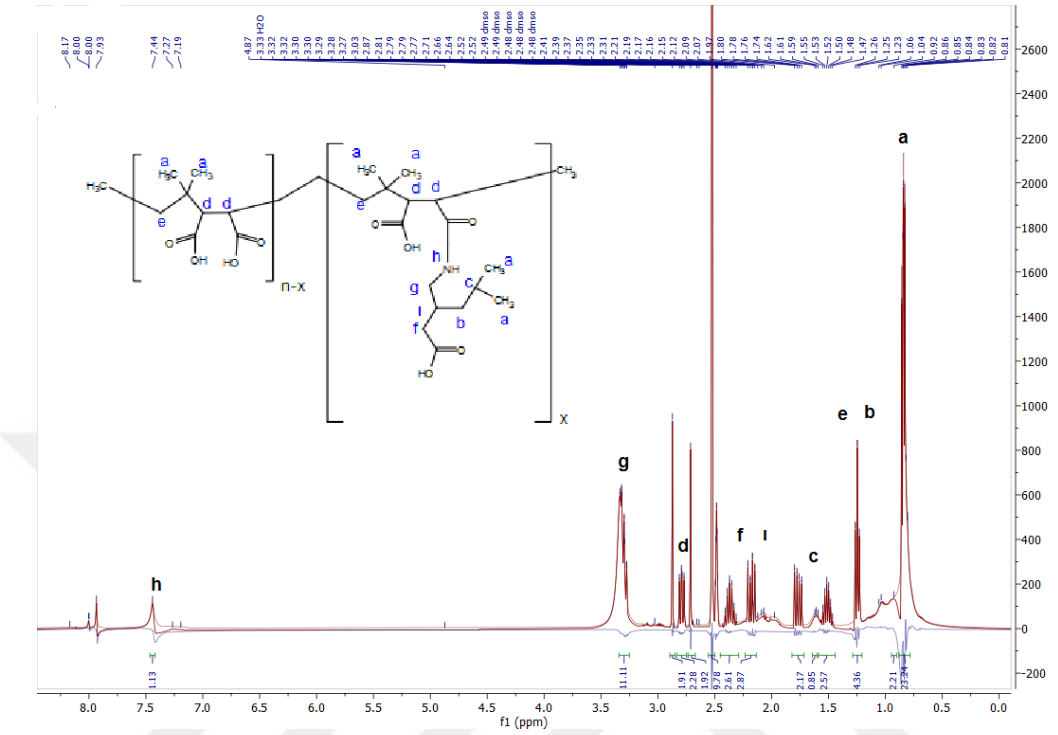
(1:2) oranda ve katalizörsüz ortamda sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7 PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

Şekil 4.7'ye göre, ν= 3267.60 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -O-H), 2954.80 cm^{-1} ve 2870.88 cm^{-1} arası (gerilme titreşimi, -C-H), 1782.44 cm^{-1} ve 1698.52 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C=O), 1660.38 cm^{-1} (gerilme titreşimi, O=C-N-), 1581.54 cm^{-1} (-N-H), 1467.10 cm^{-1} ve 1385.73 cm^{-1} (burulma titreşimi, CH_3), 1250.94 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-C-), 1174.65 cm^{-1} ve 1016.98 cm^{-1} arası (burulma titreşimi, -C-H).

(1:2) oranda ve katalizörsüz ortamda sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4.8 PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4.8'e (400 MHz, DMSO-d6) göre, δ: 7.44 ppm (1H, N-H) (h), 3.15 ppm (2H, CH_2) (g), 2.60 ppm-2.90 ppm (1H, C-H) (d), 2.25 ppm (2H, CH_2) (f), 2.15 ppm (1H, C-H) (ı), 1.60 ppm (1H, C-H) (c), 1.35 ppm (2H, CH_2) (e), 1.27 ppm (2H, CH_2) (b), 0.95 ppm (3H, CH_3) (a).

Şekil 4.8'deki (h) ve (d) ile işaretli protonların integral alanlarını kullanarak pregabalin ilaç etken maddesinin PİBAMA kopolimerine bağlanma yüzdesi Eşitlik 4.5'te %99 olarak hesaplanır. Buna sonuç her tekrar eden 100 birime 99 ilaç molekülü bağlandığını gösterir.

d=2.28 (2H), 2.28/2=1.14 (1H) h=1.13 (1H)

$$\%Bağlanma\ Miktarı = \frac{1.13}{1.14} \times 100 = \%99 \qquad (4.5)$$

Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 172.48 g.mol^{-1} ve tekrar eden birim ilaç bağlı halka molekül ağırlığı 313.48 g.mol^{-1} olduğundan, ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığı Eşitlik 4.6'daki gibi hesaplanır.

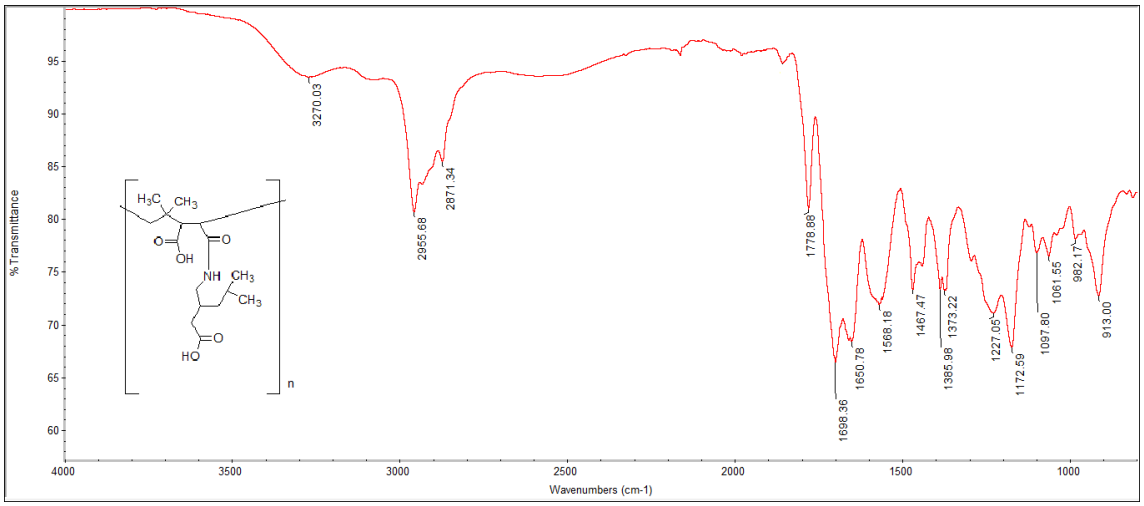
$$M_2 = \frac{(99\times313.48)+(1\times172.48)}{100} = 312.07 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.6)$$

Kopolimer-ilaç sistemi sentezlenirken yalnızca halka açılması meydana geldiği için polimerizasyon derecesi değişmez. Bu nedenle, daha önceden hesaplanan DP_w değeri ve PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sistemi için hesaplanan tekrar eden birim molekül ağırlığı kullanılarak bu sistem için $\overline{M_w}$ değeri Eşitlik 4.7'deki gibi hesaplanır.

$$\overline{M_w} = DP_w \times M_2 = 38.84 \times 312.07 = 12120.80 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.7)$$

4.1.5 (1:1) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi

(1:1) oranda ve katalizörlü ortamda sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.9'da gösterilmiştir.

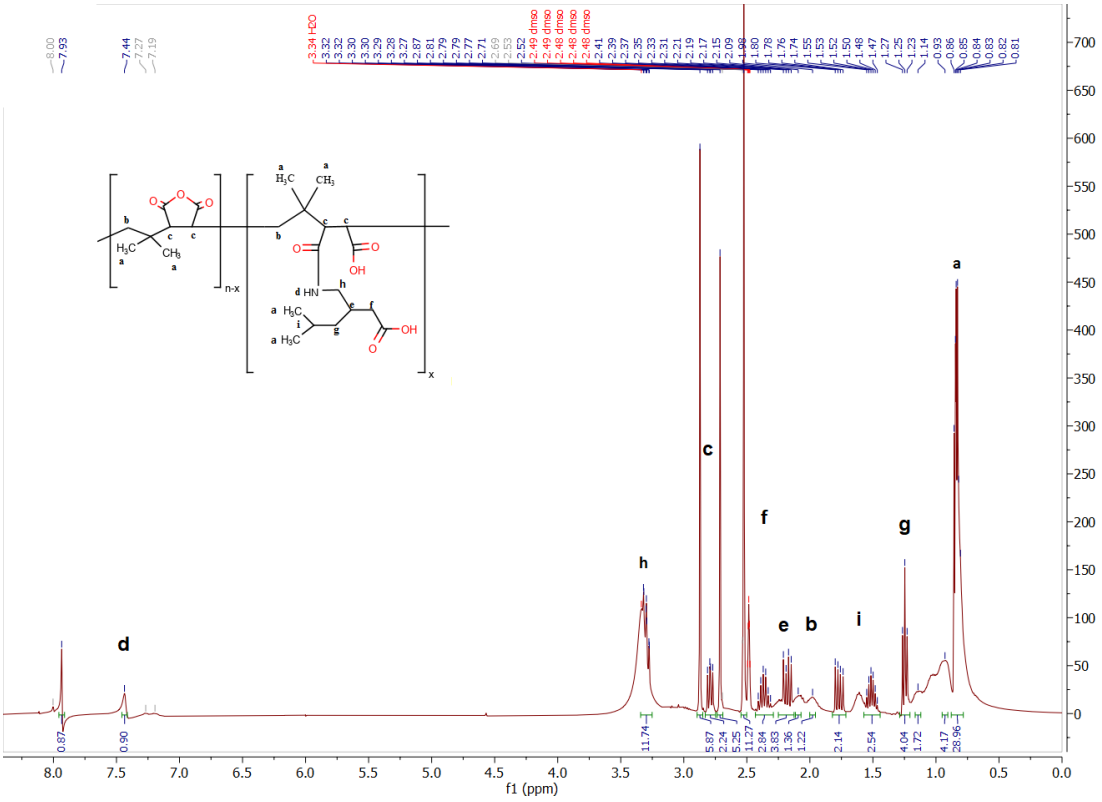


Şekil 4.9 PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

Şekil 4.9'a göre, ν= 3270.03 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -O-H), 2955.68 cm^{-1} ve 2871.34 cm^{-1} arası (gerilme titreşimi, -C-H), 1778.88 cm^{-1} ve 1698.36 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C=O), 1650.78 cm^{-1} (gerilme titreşimi, O=C-N-), 1568.18 cm^{-1} (-N-H), 1467.47 cm^{-1}

ve 1373.22 cm^{-1} (burulma titreşimi, CH_3), 1227.05 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-C-), 1172.59 cm^{-1} ve 1061.55 cm^{-1} arası (burulma titreşimi, -C-H).

(1:1) oranda ve katalizörlü ortamda sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^1H NMR spektrumu Şekil 4.10'da gösterilmiştir**.**



Şekil 4.10 PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^1H NMR spektrumu

(400 MHz, DMSO-d6) Şekil 4.10' a göre, δ: 7.44 ppm (1H, N-H) (d), 3.32 ppm (2H, CH_2) (h), 2.71 ppm (1H, C-H) (c), 2.37 ppm (2H, CH_2) (f), 2.17 ppm (1H, C-H) (e), 1.80 ppm (2H, CH_2) (b), 1.54 ppm (1H, C-H) (i), 1.25 ppm (2H, CH_2) (g), 0.83 ppm (3H, CH_3) (a).

Şekil 4.10'daki (d) ve (c) ile işaretli protonların integral alanlarını kullanarak pregabalin ilaç etken maddesinin PİBAMA kopolimerine bağlanma yüzdesi Eşitlik 4.8'de %80 olarak hesaplanır. Bu sonuç her tekrar eden 100 birime 80 ilaç molekülü bağlandığını gösterir.

c=2.24 (2H), 2.24/2=1.12 (1H) d=0.90 (1H)

$$\%Bağlanma\ Miktarı = \frac{0.90}{1.12} \times 100 = \%80 \quad (4.8)$$

Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 172.48 g.mol^{-1} ve tekrar eden birim ilaç bağlı halka molekül ağırlığı 313.48 g.mol^{-1} olduğundan, ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığı Eşitlik 4.9'daki gibi hesaplanır.

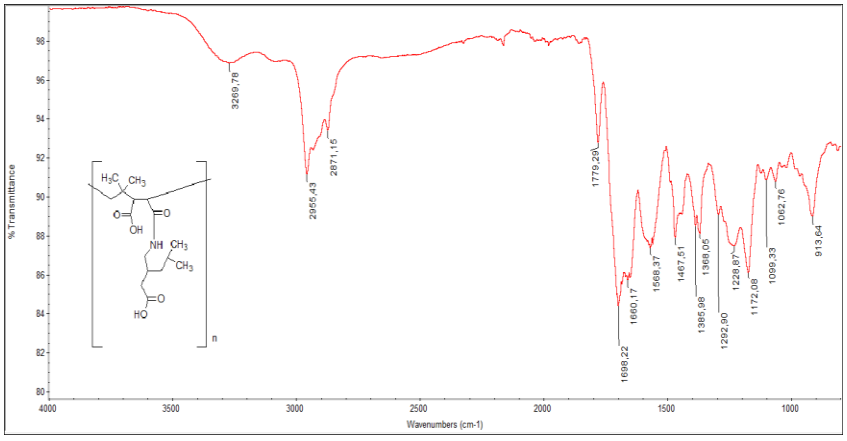
$$M_{1K} = \frac{(80\times313.48)+(20\times172.48)}{100} = 285.28\ \text{g.mol}^{-1} \quad (4.9)$$

Kopolimer-ilaç sistemi sentezlenirken yalnızca halka açılması meydana geldiği için polimerizasyon derecesi değişmez. Bu nedenle, daha önceden hesaplanan DP_w değeri ve PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sistemi için hesaplanan tekrar eden birim molekül ağırlığı kullanılarak bu sistem için $\overline{M_w}$ değeri Eşitlik 4.10'daki gibi hesaplanır.

$$\overline{M_w} = DP_w \times M_{1K} = 38.84 \times 285.28 = 11080.28\ \text{g.mol}^{-1} \quad (4.10)$$

4.1.6 (1:2) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi

(1:2) oranda ve katalizörlü ortamda sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.11'de gösterilmiştir**.**

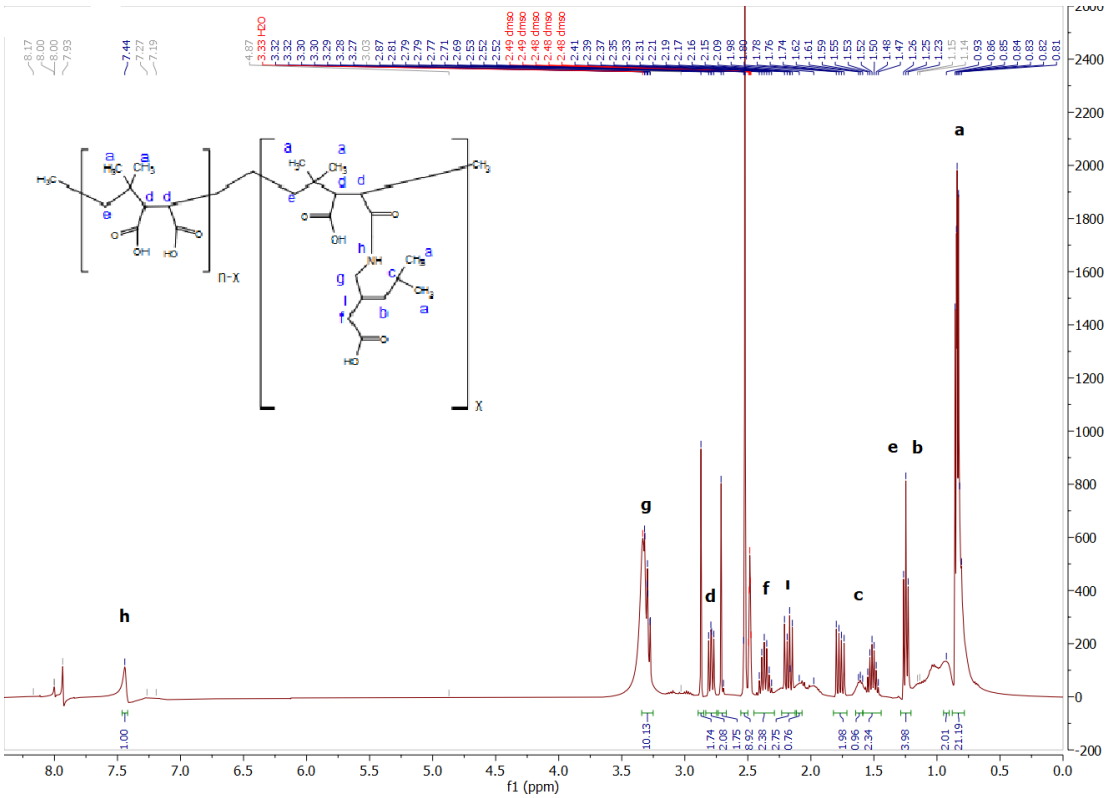


Şekil 4.11 PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

Şekil 4.11'e göre, ν= 3269.78 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -O-H), 2955.43 cm^{-1} ve 2871.15 cm^{-1} arası (gerilme titreşimi, -C-H), 1779.29 cm^{-1} ve 1698.22 cm^{-1} (gerilme titreşimi,

-C=O), 1660.17 cm^{-1} (gerilme titreşimi, O=C-N-), 1568.37 cm^{-1} (-N-H), 1467.51 cm^{-1} ve 1368.05 cm^{-1} (burulma titreşimi, CH_3), 1228.87 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-C-), 1172.08 cm^{-1} ve 1062.76 cm^{-1} arası (burulma titreşimi, -C-H).

(1:2) oranda ve katalizörlü ortamda sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^1H NMR spektrumu Şekil 4.12'de gösterilmiştir.



Şekil 4.12 PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin 1H NMR spektrumu

Şekil 4.12' ye (400 MHz, DMSO-d6) göre, δ: 7.44 ppm (1H, N-H) (h), 3.33 ppm (2H, CH_2) (g), 2.79 ppm (1H, C-H) (d), 2.37 ppm (2H, CH_2) (f), 2.17 ppm (1H, C-H) (ı), 1.78 ppm (1H, C-H) (c), 1.51 ppm (2H, CH_2) (e), 1.25 ppm (2H, CH_2) (b), 0.85 ppm (3H, CH_3) (a).

Şekil 4.12'deki (h) ve (d) ile işaretli protonların integral alanlarını kullanarak pregabalin ilaç etken maddesinin PİBAMA kopolimerine bağlanma yüzdesi Eşitlik 4.11'de %96 olarak hesaplanır. Buna sonuç her tekrar eden 100 birime 96 ilaç molekülü bağlandığını gösterir.

d=2.08 (2H), 2.08/2=1.04 (1H) h=1.00 (1H)

$$\%Bağlanma\ Miktarı = \frac{1.00}{1.04} \times 100 = \%96 \quad (4.11)$$

Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 172.48 g.mol^{-1} ve tekrar eden birim ilaç bağlı halka molekül ağırlığı 313.48 g.mol^{-1} olduğundan, ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığı Eşitlik 4.12'deki gibi hesaplanır.

$$M_{2K} = \frac{(96\times313.48)+(4\times172.48)}{100} = 307.84 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.12)$$

Kopolimer-ilaç sistemi sentezlenirken yalnızca halka açılması meydana geldiği için polimerizasyon derecesi değişmez. Bu nedenle, daha önceden hesaplanan DP_w değeri ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemi için hesaplanan tekrar eden birim molekül ağırlığı kullanılarak bu sistem için $\overline{M_w}$ değeri Eşitlik 4.13'teki gibi hesaplanır.

$$\overline{M_w} = DP_w \times M_{2K} = 38.84 \times 307.84 = 11956.51 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.13)$$

4.2 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin Kararlılığının İncelenmesi

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin kararlılığı zetasizer cihazı kullanılarak incelendi. Bu ölçümler çeşitli vücut sıvısı ortamlarında, 37 °C biyolojik vücut sıcaklığında zamana bağlı olarak ve farklı pH değerlerinde olmak üzere 2 şekilde gerçekleştirildi.

4.2.1 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin Çeşitli Yapay Vücut Sıvılarında Zamana Bağlı Olarak Kararlılığının İncelenmesi

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi, %5'lik dekstroz çözeltisi ve PBS çözeltisi içerisinde numuneleri hazırlandı. Bu numunelerin polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyel ölçümleri zamana bağlı olarak gerçekleştirildi.

4.2.1.1 %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Zamana Bağlı Olarak Kararlılığın İncelenmesi

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda polidispersite ölçüm sonuçları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda polidispersite ölçüm sonuçları.

Zaman (dk)	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
0	0.41	0.66	0.26	0.22	0.14	0.44
15	0.43	0.59	0.27	0.29	0.13	0.36
30	0.42	0.50	0.28	0.31	0.18	0.43
60 (1s)	0.39	0.54	0.30	0.33	0.21	0.38
120 (2s)	0.36	0.64	0.31	0.30	0.19	0.45
180 (3s)	0.18	0.51	0.30	0.29	0.18	0.27
360 (6s)	0.34	0.48	0.33	0.34	0.21	0.32
1440 (1g)	0.30	0.56	0.18	0.30	0.25	0.43
2880 (2g)	0.28	0.48	0.32	0.35	0.15	0.58
10080 (1h)	0.34	0.28	0.29	0.40	0.24	0.57
20160 (2h)	0.40	0.35	0.30	0.44	0.18	0.53
30240 (3h)	0.27	0.18	0.39	0.46	0.20	0.90
40320 (4h)	0.43	0.40	0.38	0.37	0.17	0.45
50400 (5h)	0.18	0.65	0.29	0.57	0.10	0.12

Tablo 4.1'e göre, PİBAMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.18 ile 0.43 arasında, PRG ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.18 ile 0.66 arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.18 ile 0.39 arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.22 ile 0.57 arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.10 ile 0.25 arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.12 ile 0.90 arasındadır. Sonuçlara göre, PİBAMA, PRG, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir.

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda partikül boyutu ölçüm sonuçları Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Partikül boyutu nm cinsinden gösterilmiştir.

Tablo 4.2 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda partikül boyutu ölçüm sonuçları.

Zaman (dk)	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
0	581	607	131	195	197	326
15	596	834	153	183	200	395
30	522	572	157	193	203	268
60 (1s)	508	644	186	212	206	395
120 (2s)	671	315	176	219	205	381
180 (3s)	544	640	171	214	208	337
360 (6s)	628	846	190	240	212	357
1440 (1g)	441	433	211	265	220	348
2880 (2g)	217	442	215	357	242	291
10080 (1h)	388	837	212	228	216	314
20160 (2h)	870	649	210	295	242	812
30240 (3h)	858	980	369	575	290	313
40320 (4h)	886	949	321	405	226	593
50400 (5h)	893	951	217	304	258	645

Tablo 4.2'ye göre, PİBAMA kopolimerinin partikül boyutu değerleri 217 nm ile 893 nm arasında, PRG ilaç etken maddesinin partikül boyutu değerleri 315 nm ile 980 nm arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 131 nm ile 369 nm arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 183 nm ile 575 nm arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 197 nm ile 290 nm arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 313 nm ile 812 nm arasındadır. Sonuçlara göre, PİBAMA kopolimerinin ve PRG ilaç etken maddesinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde, 5 hafta boyunca ortalama partikül boyutu değerleri sırasıyla 615 nm ve 693 nm'dir. PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K için bu değerler sırasıyla 209 nm, 278 nm, 223 nm ve 412 nm'dir. Bu sonuçlar, sentezlenen

sistemlerde büzüşme yaşandığını göstermektedir. Ayrıca, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin partikül boyutu değerleri %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana bağlı olarak çok fazla değişim göstermemiştir.

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda mobilite ölçüm sonuçları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda mobilite ölçüm sonuçları.

Zaman (dk)	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
0	-2.48	-3.86	-2.39	-2.62	-2.87	-2.39
15	-2.15	-1.13	-2.07	-2.48	-2.66	-2.97
30	-2.98	-1.56	-2.48	-2.19	-2.37	-2.13
60 (1s)	-1.67	-0.97	-2.77	-2.38	-2.62	-2.10
120 (2s)	-2.83	-1.69	-2.03	-2.43	-2.29	-2.51
180 (3s)	-2.42	-1.35	-2.39	-2.90	-2.74	-2.53
360 (6s)	-2.16	-1.12	-2.26	-2.34	-2.47	-2.09
1440 (1g)	-2.67	-1.41	-2.94	-2.61	-2.52	-2.90
2880 (2g)	-2.35	-1.01	-2.15	-2.66	-2.33	-2.85
10080 (1h)	-3.38	-1.28	-2.29	-2.46	-2.83	-1.69
20160 (2h)	-2.15	-3.60	-2.48	-2.81	-1.50	-1.58
30240 (3h)	-3.08	-2.21	-1.95	-2.63	-2.15	-3.06
40320 (4h)	-2.28	-1.86	-2.79	-2.27	-2.94	-1.37
50400 (5h)	-2.35	-1.88	-2.63	-2.57	-2.12	-3.19

Tablo 4.3'e göre, PİBAMA kopolimerinin mobilite değerleri -1.67 ile -3.38 arasında, PRG ilaç etken maddesinin mobilite değerleri -0.97 ile -3.86 arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.95 ile -2.94 arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -2.19 ile -2.90 arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.50 ile -2.94 arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.37 ile -3.19 arasındadır. Sonuçlara göre, PİBAMA kopolimerinin, PRG ilaç etken maddesinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-

PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin mobilite değerleri %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiştir.

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda zeta potansiyeli ölçüm sonuçları Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Zeta potansiyeli mV cinsinden gösterilmiştir.

Tablo 4.4 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda zeta potansiyeli ölçüm sonuçları.

Zaman (dk)	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
0	-26.41	-41.17	-25.44	-27.91	-30.63	-25.45
15	-22.90	-12.10	-22.11	-26.48	-28.33	-31.65
30	-31.78	-16.61	-26.49	-23.37	-25.26	-22.68
60 (1s)	-17.83	-10.38	-29.55	-25.42	-27.91	-22.40
120 (2s)	-30.23	-18.04	-21.64	-25.97	-24.46	-26.80
180 (3s)	-25.86	-14.39	-25.54	-30.92	-29.25	-27.00
360 (6s)	-23.02	-11.97	-24.08	-24.99	-26.32	-22.29
1440 (1g)	-28.46	-15.07	-31.37	-27.85	-26.88	-30.92
2880 (2g)	-25.03	-10.76	-22.97	-28.33	-22.97	-30.41
10080 (1h)	-36.02	-13.70	-24.37	-26.21	-30.13	-18.04
20160 (2h)	-22.96	-37.22	-26.46	-29.94	-15.98	-16.89
30240 (3h)	-31.88	-23.61	-20.80	-28.02	-22.93	-32.63
40320 (4h)	-24.30	-19.80	-28.91	-23.46	-30.48	-14.19
50400 (5h)	-25.04	-19.43	-28.00	-27.43	-22.58	-34.01

Tablo 4.4'e göre, PİBAMA kopolimerinin zeta potansiyeli değerleri -17.83 mV ile -36.02 mV arasında, PRG ilaç etken maddesinin zeta potansiyeli değerleri -10.38 mV ile -41.17 mV arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -20.80 mV ile -31.37 mV arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -23.37 mV ile -30.92 mV arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -15.98 mV ile -30.63 mV arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -16.89 mV ile -34.01 mV arasındadır. Sonuçlara göre, PİBAMA kopolimerinin, PRG ilaç etken maddesinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli

değerleri %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş ve zamana bağlı olarak çok fazla değişim göstermemiştir.

4.2.1.2 %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Zamana Bağlı Olarak Kararlılığın İncelenmesi

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda polidispersite ölçüm sonuçları Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda polidispersite ölçüm sonuçları.

Zaman (dk)	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
0	0.37	0.53	0.20	0.97	0.13	0.31
15	0.38	0.96	0.21	0.36	0.31	0.31
30	0.32	0.93	0.29	0.34	0.25	0.23
60 (1s)	0.35	0.88	0.28	0.33	0.24	0.34
120 (2s)	0.32	0.98	0.27	0.58	0.14	0.33
180 (3s)	0.28	0.34	0.28	0.38	0.25	0.32
360 (6s)	0.33	0.38	0.25	0.35	0.28	0.36
1440 (1g)	0.28	0.33	0.28	0.38	0.32	0.35
2880 (2g)	0.87	0.40	0.33	0.40	0.30	0.61
10080 (1h)	0.39	0.66	0.18	0.34	0.36	0.37
20160 (2h)	0.36	0.30	0.20	0.54	0.32	0.35
30240 (3h)	0.39	0.39	0.26	0.36	0.30	0.26
40320 (4h)	0.41	0.47	0.32	0.35	0.28	0.36
50400 (5h)	0.60	0.59	0.33	0.37	0.36	0.38

Tablo 4.5'e göre, PİBAMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.28 ile 0.87 arasında, PRG ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.30 ile 0.98 arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.18 ile 0.33 arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.33 ile 0.97 arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.13 ile 0.36 arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.31 ile 0.61 arasındadır. Sonuçlara göre,

PİBAMA, PRG, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir.

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda partikül boyutu ölçüm sonuçları Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Partikül boyutu nm cinsinden gösterilmiştir.

Tablo 4.6 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda partikül boyutu ölçüm sonuçları

Zaman (dk)	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
0	198	770	227	122	214	196
15	269	476	199	212	210	171
30	147	578	220	154	223	173
60 (1s)	185	489	194	170	209	164
120 (2s)	195	711	220	220	204	220
180 (3s)	154	697	225	287	198	201
360 (6s)	214	899	268	306	273	247
1440 (1g)	152	535	236	307	228	176
2880 (2g)	196	654	274	231	237	241
10080 (1h)	246	932	228	236	253	255
20160 (2h)	313	865	233	155	260	250
30240 (3h)	403	822	221	208	256	182
40320 (4h)	310	702	222	262	286	184
50400 (5h)	756	774	372	298	319	244

Tablo 4.6'ya göre, PİBAMA kopolimerinin partikül boyutu değerleri 147 nm ile 756 nm arasında, PRG ilaç etken maddesinin partikül boyutu değerleri 476 nm ile 932 nm arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 194 nm ile 372 nm arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 122 nm ile 307 nm arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 198 nm ile 319 nm arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 164 nm ile 255 nm arasındadır. Sonuçlara göre, PİBAMA kopolimerinin ve PRG ilaç etken maddesinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde, 5 hafta boyunca ortalama partikül boyutu değerleri sırasıyla 267 nm ve 707 nm'dir. PİBAMA-PRG1,

PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K için bu değerler sırasıyla 234 nm, 226 nm, 240 nm ve 207 nm'dir. Bu sonuçlar, sentezlenen sistemlerde büzüşme yaşandığını göstermektedir. Ayrıca, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin partikül boyutu değerleri %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde zamana bağlı olarak çok fazla değişim göstermemiştir.

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda mobilite ölçüm sonuçları Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda mobilite ölçüm sonuçları

Zaman (dk)	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
0	-2.54	-1.05	-2.56	-2.88	-2.20	-2.38
15	-2.96	-1.12	-1.57	-2.33	-1.84	-2.74
30	-3.23	-1.48	-1.51	-2.35	-2.32	-1.84
60 (1s)	-3.28	-1.38	-2.56	-2.31	-1.35	-2.17
120 (2s)	-2.43	-1.30	-1.48	-2.85	-1.56	-1.70
180 (3s)	-2.26	-1.25	-2.76	-1.80	-2.46	-1.36
360 (6s)	-2.28	-1.28	-2.65	-1.18	-2.38	-2.85
1440 (1g)	-2.76	-2.43	-3.49	-1.33	-2.78	-2.54
2880 (2g)	-3.15	-2.01	-2.59	-2.40	-2.07	-2.86
10080 (1h)	-2.10	-2.00	-2.36	-2.70	-1.68	-2.50
20160 (2h)	-1.24	-1.47	-1.76	-2.60	-2.29	-4.30
30240 (3h)	-2.61	-2.88	-2.14	-2.74	-1.15	-4.67
40320 (4h)	-2.39	-2.66	-1.63	-2.48	-1.16	-4.61
50400 (5h)	-1.56	-1.33	-1.49	-1.42	-2.34	-2.26

Tablo 4.7'ye göre, PİBAMA kopolimerinin mobilite değerleri -1.24 ile -3.28 arasında, PRG ilaç etken maddesinin mobilite değerleri -1.05 ile -2.88 arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.48 ile -3.49 arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.18 ile -2.88 arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.15 ile -2.78 arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite

değerleri -1.36 ile -4.67 arasındadır. Sonuçlara göre, PİBAMA kopolimerinin, PRG ilaç etken maddesinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin mobilite değerleri %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiştir.

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda zeta potansiyeli ölçüm sonuçları Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Zeta potansiyeli mV cinsinden gösterilmiştir.

Tablo 4.8 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda zeta potansiyeli ölçüm sonuçları

Zaman (dk)	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
0	-27.07	-11.20	-27.27	-30.76	-23.46	-25.40
15	-31.52	-11.89	-16.78	-24.83	-19.65	-29.18
30	-34.43	-15.76	-16.06	-25.11	-24.70	-19.58
60 (1s)	-34.95	-14.68	-27.25	-24.59	-14.41	-23.14
120 (2s)	-25.89	-13.91	-15.76	-30.38	-16.62	-18.08
180 (3s)	-24.08	-13.33	-29.46	-19.15	-26.25	-14.56
360 (6s)	-24.29	-13.64	-28.31	-12.60	-25.36	-30.38
1440 (1g)	-29.45	-25.88	-37.27	-14.17	-29.65	-27.14
2880 (2g)	-33.62	-21.47	-27.65	-25.58	-22.12	-30.50
10080 (1h)	-22.35	-21.32	-25.13	-28.80	-17.89	-26.67
20160 (2h)	-12.84	-15.24	-18.21	-26.87	-23.69	-45.87
30240 (3h)	-27.88	-30.68	-22.82	-29.21	-12.28	-49.83
40320 (4h)	-25.51	-28.34	-17.36	-26.14	-12.35	-49.12
50400 (5h)	-16.10	-13.76	-15.47	-14.69	-24.26	-23.41

Tablo 4.8'e göre, PİBAMA kopolimerinin zeta potansiyeli değerleri -16.10 mV ile -34.95 mV arasında, PRG ilaç etken maddesinin zeta potansiyeli değerleri -11.20 mV ile -30.68 mV arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -15.47 mV ile -37.27 mV arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -12.60 mV ile -30.76 mV arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -12.28 mV ile -29.65 mV arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -14.56 mV ile -49.83 mV arasındadır. Sonuçlara göre, PİBAMA

kopolimerinin, PRG ilaç etken maddesinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli değerleri %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş ve zamana bağlı olarak çok fazla değişim göstermemiştir.

4.2.1.3 PBS Çözeltisi İçerisinde Zamana Bağlı Olarak Kararlılığın İncelenmesi

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda polidispersite ölçüm sonuçları Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda polidispersite ölçüm sonuçları

Zaman (dk)	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
0	0.17	0.25	0.48	0.52	0.59	0.33
15	0.13	0.26	0.45	0.91	0.69	0.30
30	0.14	0.18	0.23	0.72	0.43	0.36
60 (1s)	0.11	0.74	0.38	0.57	0.37	0.21
120 (2s)	0.14	0.64	0.37	0.78	0.48	0.40
180 (3s)	0.10	0.29	0.34	0.32	0.77	0.30
360 (6s)	0.14	0.21	0.40	0.52	0.63	0.29
1440 (1g)	0.17	0.67	0.36	0.39	0.53	0.41
2880 (2g)	0.12	0.34	0.60	0.83	0.65	0.35
10080 (1h)	0.22	0.56	0.36	0.31	0.43	0.26
20160 (2h)	0.95	0.42	0.16	0.40	0.68	0.35
30240 (3h)	0.79	0.41	0.28	0.46	0.50	0.26
40320 (4h)	0.31	0.87	0.48	0.31	0.57	0.30
50400 (5h)	0.18	0.31	0.49	0.60	0.45	0.32

Tablo 4.9'a göre, PİBAMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.10 ile 0.95 arasında, PRG ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.18 ile 0.87 arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.16 ile 0.60 arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.31 ile 0.91 arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.43 ile 0.77 arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.21 ile 0.41 arasındadır. Sonuçlara göre,

PİBAMA, PRG, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K PBS çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir.

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda partikül boyutu ölçüm sonuçları Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Partikül boyutu nm cinsinden gösterilmiştir.

Tablo 4.10 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda partikül boyutu ölçüm sonuçları

Zaman (dk)	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
0	227	361	621	930	826	372
15	239	411	477	968	850	544
30	271	361	652	574	753	680
60 (1s)	246	276	583	816	923	502
120 (2s)	249	336	489	842	882	431
180 (3s)	223	355	689	993	906	587
360 (6s)	257	349	475	855	639	625
1440 (1g)	249	249	705	969	724	786
2880 (2g)	295	512	729	981	993	757
10080 (1h)	345	698	699	748	988	982
20160 (2h)	750	377	862	916	960	947
30240 (3h)	737	494	729	713	840	981
40320 (4h)	882	765	844	844	931	803
50400 (5h)	923	862	975	970	981	846

Tablo 4.10'a göre, PİBAMA kopolimerinin partikül boyutu değerleri 223 nm ile 923 nm arasında, PRG ilaç etken maddesinin partikül boyutu değerleri 249 nm ile 862 nm arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 475 nm ile 975 nm arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 574 nm ile 970 nm arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 639 nm ile 993 nm arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 372 nm ile 982 nm arasındadır. Sonuçlara göre, PİBAMA kopolimerinin ve PRG ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde, 5 hafta boyunca ortalama partikül boyutu değerleri sırasıyla 421 nm ve 458 nm'dir. PİBAMA-PRG1, PİBAMA-

PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K için bu değerler sırasıyla 681 nm, 866 nm, 871 nm ve 703 nm'dir. Bu sonuçlar, sentezlenen sistemlerde şişme yaşandığını göstermektedir. Ayrıca, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin partikül boyutu değerleri PBS çözeltisi içerisinde zamana bağlı olarak çok fazla değişim göstermemiştir.

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda mobilite ölçüm sonuçları Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda mobilite ölçüm sonuçları

Zaman (dk)	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
0	-2.25	-2.14	-2.84	-1.30	-2.28	-2.95
15	-2.03	-1.67	-3.34	-1.93	-2.65	-2.01
30	-2.69	-2.13	-3.63	-2.94	-2.34	-2.11
60 (1s)	-3.61	-1.67	-3.09	-1.31	-1.29	-2.23
120 (2s)	-3.39	-2.82	-3.22	-1.18	-2.02	-1.89
180 (3s)	-3.16	-1.96	-3.74	-2.25	-1.80	-1.54
360 (6s)	-3.14	-2.71	-2.80	-2.06	-2.40	-1.75
1440 (1g)	-3.03	-2.70	-3.96	-3.44	-2.18	-1.90
2880 (2g)	-3.26	-2.01	-2.20	-3.60	-2.40	-2.65
10080 (1h)	-3.74	-2.85	-3.13	-2.27	-1.32	-3.79
20160 (2h)	-3.04	-1.81	-1.23	-2.62	-2.45	-1.99
30240 (3h)	-1.55	-1.24	-1.68	-2.71	-1.13	-1.22
40320 (4h)	-3.34	-1.52	-2.55	-1.94	-2.81	-2.73
50400 (5h)	-3.23	-2.67	-2.31	-2.87	-2.22	-2.12

Tablo 4.11'e göre, PİBAMA kopolimerinin mobilite değerleri -1.55 ile -3.74 arasında, PRG ilaç etken maddesinin mobilite değerleri -1.24 ile -2.85 arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.23 ile -3.96 arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.18 ile -3.60 arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.13 ile -2.81 arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.22 ile -2.95 arasındadır. Sonuçlara göre, PİBAMA kopolimerinin, PRG ilaç etken maddesinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-

PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin mobilite değerleri PBS çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiştir.

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda zeta potansiyeli ölçüm sonuçları Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Zeta potansiyeli mV cinsinden gösterilmiştir.

Tablo 4.12 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda zeta potansiyeli ölçüm sonuçları

Zaman (dk)	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
0	-23.99	-22.85	-30.31	-13.87	-24.34	-31.49
15	-21.61	-17.78	-35.65	-20.63	-28.28	-21.42
30	-28.70	-22.71	-38.74	-31.36	-24.99	-22.48
60 (1s)	-38.52	-17.80	-32.95	-14.00	-13.74	-23.81
120 (2s)	-36.19	-30.02	-34.30	-12.56	-21.52	-20.19
180 (3s)	-33.72	-20.92	-39.85	-23.96	-19.16	-16.38
360 (6s)	-33.49	-28.90	-29.87	-22.01	-25.60	-18.69
1440 (1g)	-32.28	-28.84	-42.26	-36.65	-23.20	-20.26
2880 (2g)	-33.74	-20.79	-23.42	-38.38	-25.63	-28.21
10080 (1h)	-38.67	-29.46	-32.37	-23.46	-13.62	-39.19
20160 (2h)	-32.44	-19.28	-13.08	-27.91	-26.16	-21.27
30240 (3h)	-16.49	-13.26	-17.90	-28.92	-12.06	-13.05
40320 (4h)	-34.54	-15.77	-26.37	-20.13	-29.13	-28.23
50400 (5h)	-33.41	-27.68	-23.94	-29.70	-22.99	-21.95

Tablo 4.12'ye göre, PİBAMA kopolimerinin zeta potansiyeli değerleri -16.49 mV ile -38.67 mV arasında, PRG ilaç etken maddesinin zeta potansiyeli değerleri -13.26 mV ile -30.02 mV arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -13.08 mV ile -42.26 mV arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -12.56 mV ile -38.38 mV arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -12.06 mV ile -29.13 mV arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -13.05 mV ile -39.19 mV arasındadır. Sonuçlara göre, PİBAMA kopolimerinin, PRG ilaç etken maddesinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli

değerleri PBS çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş ve zamana bağlı olarak çok fazla değişim göstermemiştir.

4.2.2 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin pH Değişimine Bağlı Olarak Kararlılığının İncelenmesi

PİBAMA kopolimeri, pregabalin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinden hazırlanan numunelerin polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyel ölçümleri farklı pH değerlerinde gerçekleştirildi. pH değişimini sağlamak için farklı derişimlerde asit ve baz çözeltileri kullanıldı.

4.2.2.1 pH Değişimine Bağlı Olarak Polidispersite Ölçüm Sonuçlarının İncelenmesi

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde polidispersite ölçüm sonuçları Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde polidispersite ölçüm sonuçları

pH	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
2	0.21	0.73	0.43	0.52	0.32	0.45
3	0.15	0.41	0.39	0.50	0.33	0.15
4	0.20	0.19	0.40	0.44	0.30	0.12
5	0.24	0.26	0.43	0.47	0.36	0.19
6	0.21	0.43	0.97	0.77	0.30	0.21
7	0.18	0.40	0.49	0.57	0.27	0.12
8	0.23	0.42	0.47	0.46	0.28	0.19
9	0.24	0.11	0.50	0.49	0.31	0.12
10	0.24	0.63	0.67	0.37	0.39	0.22
11	0.23	0.55	0.81	0.28	0.29	0.23
12	0.26	0.49	0.46	0.35	0.63	0.31

Tablo 4.13'e göre, PİBAMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.15 ile 0.26 arasında, PRG ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.11 ile 0.73 arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.39 ile

0.97 arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.28 ile 0.77 arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.27 ile 0.63 arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.12 ile 0.45 arasındadır. Sonuçlara göre, PİBAMA, PRG, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K çalışılan pH aralığında monodispers dağılım göstermektedir.

4.2.2.2 pH Değişimine Bağlı Olarak Partikül Boyutu Ölçüm Sonuçlarının İncelenmesi

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde ölçüm sonuçları Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Partikül boyutu nm cinsinden gösterilmiştir.

Tablo 4.14 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde partikül boyutu ölçüm sonuçları

pH	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
2	180	937	304	688	285	186
3	181	982	331	783	278	198
4	181	922	405	794	200	188
5	183	159	357	514	247	212
6	186	831	668	472	226	217
7	181	969	797	813	222	213
8	179	985	895	745	430	213
9	178	913	732	666	437	217
10	178	917	582	739	273	216
11	183	874	764	772	171	213
12	191	887	875	733	141	293

Tablo 4.14'e göre, PİBAMA kopolimerinin partikül boyutu değerleri 178 nm ile 191 nm arasında olup, çalışılan pH aralığında gözle görülür bir değişim göstermemiştir. PRG ilaç etken maddesinin partikül boyutu değerleri 159 nm ile 985 nm arasında olup, çalışılan pH aralığında gözle görülür bir değişim göstermemiştir. PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 304 nm ile 895 nm arasında olup, bazik değerlere gidildikçe artmıştır. PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 472 nm ile 813 nm arasında olup, asidik

değerlere gidildikçe artarken, bazik değerlere gidildikçe azalmıştır. PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 141 nm ile 437 nm arasında olup, bazik değerlere gidildikçe azalmıştır. PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değerleri 186 nm ile 293 nm arasında olup, çalışılan pH aralığında gözle görülür bir değişim göstermemiştir.

4.2.2.3 pH Değişimine Bağlı Olarak Mobilite Ölçüm Sonuçlarının İncelenmesi

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde mobilite ölçüm sonuçları Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde mobilite ölçüm sonuçları

pH	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
2	-1.19	-1.15	-1.30	-0.96	-3.53	-1.99
3	-1.95	-2.33	-1.32	-1.11	-2.42	-2.32
4	-1.59	-1.24	-1.24	-2.11	-3.34	-2.01
5	-1.39	-1.22	-2.71	-1.64	-3.13	-3.59
6	-2.51	-1.90	-1.16	-2.91	-3.69	-4.27
7	-1.76	-1.95	-1.89	-1.31	-3.88	-4.51
8	-2.72	-1.28	-1.80	-2.73	-2.82	-2.86
9	-4.82	-2.00	-1.30	-2.71	-1.27	-4.27
10	-4.29	-1.79	-2.17	-2.80	-2.48	-2.73
11	-3.78	-1.61	-2.16	-2.82	-2.60	-3.89
12	-3.67	-1.27	-2.17	-2.08	-2.77	-3.81

Tablo 4.15'e göre, PİBAMA kopolimerinin mobilite değerleri -1.19 ile -4.82 arasında, PRG ilaç etken maddesinin mobilite değerleri -1.15 ile -2.48 arasında, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.13 ile -2.71 arasında, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -0.96 ile -2.91 arasında, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.27 ile -3.88 arasında ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin mobilite değerleri -1.99 ile -4.51 arasındadır. Sonuçlara göre, PİBAMA kopolimerinin, PRG ilaç etken maddesinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin mobilite değerleri çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiştir.

4.2.2.4 pH Değişimine Bağlı Olarak Zeta Potansiyeli Ölçüm Sonuçlarının İncelenmesi

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde zeta potansiyeli ölçüm sonuçları Tablo 4.16'da gösterilmiştir. Zeta potansiyeli mV cinsinden gösterilmiştir.

Tablo 4.16 PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin ve hazırlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde zeta potansiyeli ölçüm sonuçları

pH	PİBAMA	PRG	PİBAMA-PRG1	PİBAMA-PRG2	PİBAMA-PRG1K	PİBAMA-PRG2K
2	-20.35	-11.88	-13.41	-10.08	-37.66	-21.25
3	-20.80	-24.16	-13.67	-11.69	-25.76	-24.70
4	-17.00	-12.80	-12.82	-22.20	-35.66	-21.42
5	-14.80	-12.62	-28.09	-17.20	-33.41	-38.30
6	-26.78	-19.64	-11.97	-30.56	-39.32	-45.54
7	-18.76	-20.14	-19.53	-13.81	-41.40	-48.09
8	-29.01	-13.25	-18.67	-28.72	-30.12	-30.52
9	-51.39	-20.70	-13.49	-28.46	-13.54	-45.52
10	-45.76	-18.54	-22.45	-29.40	-26.42	-29.13
11	-40.33	-16.67	-22.38	-29.61	-27.75	-41.50
12	-39.11	-13.13	-22.42	-21.91	-29.53	-40.62

Tablo 4.16'ya göre, PİBAMA kopolimerinin zeta potansiyeli değerleri -17.00 mV ile -51.39 mV arasında olup, pH=2'de -20.35 mV, pH=12'de ise -39.11 mV olarak ölçülmüştür. Sonuçlara göre zeta potansiyeli genel olarak asidik değerlerden bazik değerlere gidildikçe negatif alanda yükselmiştir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH=9'da -51.39 mV olarak ölçülmüştür. PİBAMA kopolimerinin zeta potansiyel değerleri çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş ve bazik ortama gidildikçe artan zeta potansiyel değerleri ile birlikte kararlılığı da artmıştır.

PRG ilaç etken maddesinin zeta potansiyeli değerleri -11.88 mV ile -24.16 mV arasında olup, pH=2'de -11.88 mV, pH=12' de ise -13.13 mV olarak ölçülmüştür. PRG ilaç etken maddesinin zeta potansiyeli değerleri çalışılan pH aralığında gözle görülür bir değişim göstermemiştir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH=3'te -24.16 mV olarak ölçülmüştür. PRG ilaç etken maddesinin zeta potansiyel değerleri çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiştir.

PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -11.97 mV ile -28.09 mV arasında olup, pH=2'de -13.41 mV, pH=12'de ise -22.42 mV olarak ölçülmüştür. Sonuçlara göre zeta potansiyeli genel olarak asidik değerlerden bazik değerlere gidildikçe negatif alanda yükselmiştir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH=5'te -28.09 mV olarak ölçülmüştür. PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyel değerleri çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş ve bazik ortama gidildikçe artan zeta potansiyel değerleri ile birlikte kararlılığı da artmıştır.

PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -10.08 mV ile -30.56 mV arasında olup, pH=2'de -10.08 mV, pH=12'de ise -21.91 mV olarak ölçülmüştür. Sonuçlara göre zeta potansiyeli genel olarak asidik değerlerden bazik değerlere gidildikçe negatif alanda yükselmiştir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH=6'da -30.56 mV olarak ölçülmüştür. PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyel değerleri çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş ve bazik ortama gidildikçe artan zeta potansiyel değerleri ile birlikte kararlılığı da artmıştır.

PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -13.54 mV ile -41.40 mV arasında olup, pH=2'de -37.66 mV, pH=12'de ise -29.53 mV olarak ölçülmüştür. Sonuçlara göre zeta potansiyeli genel olarak bazik değerlerden asidik değerlere gidildikçe negatif alanda yükselmiştir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH=7'de -41.40 mV olarak ölçülmüştür. PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyel değerleri çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş ve asidik ortama gidildikçe artan zeta potansiyel değerleri ile birlikte kararlılığı da artmıştır.

PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri -21.25 mV ile -48.09 mV arasında olup, pH=2'de -21.25 mV, pH=12'de ise -40.62 mV olarak ölçülmüştür. Sonuçlara göre zeta potansiyeli genel olarak asidik değerlerden bazik değerlere gidildikçe negatif alanda yükselmiştir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH=7'de -48.09 mV olarak ölçülmüştür. PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyel değerleri çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş ve

bazik ortama gidildikçe artan zeta potansiyel değerleri ile birlikte kararlılığı da artmıştır.

4.3 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin Aktivitesinin İncelenmesi

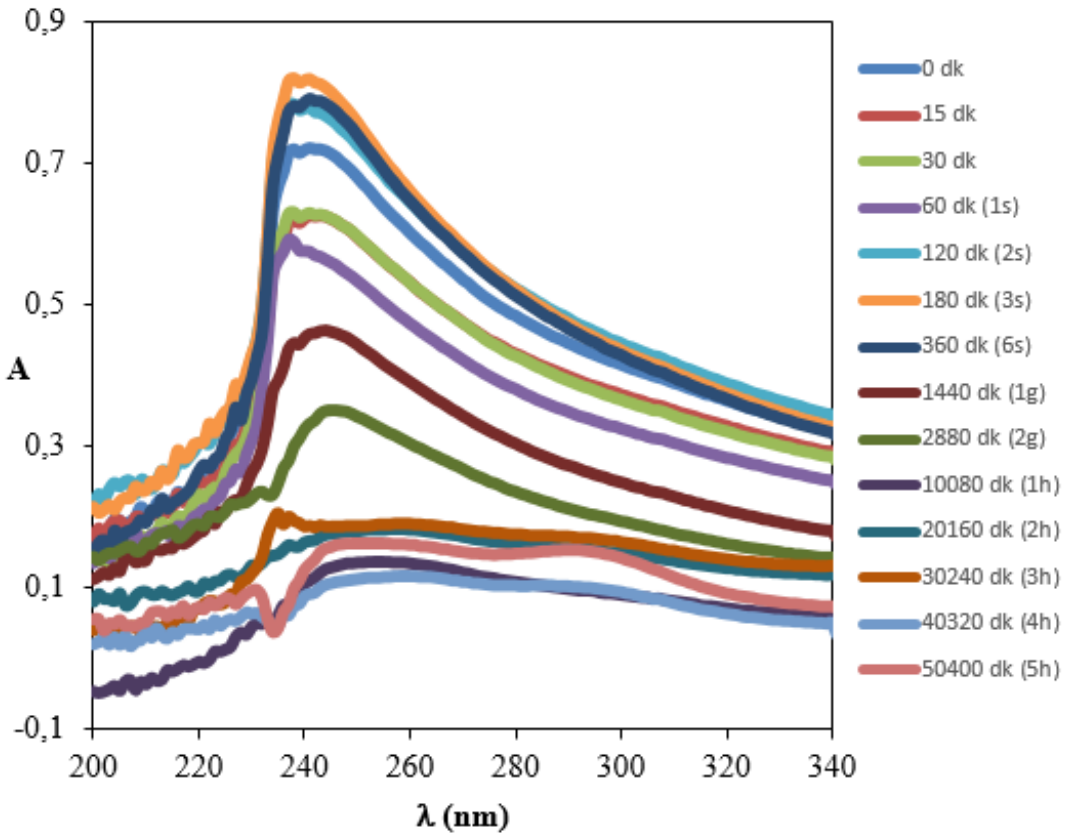
PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin aktivitesi UV/VIS spektrofotometre cihazı kullanılarak incelendi. Bu ölçümler çeşitli vücut sıvısı ortamlarında, 37 ℃ biyolojik vücut sıcaklığında zamana bağlı olarak ve farklı pH değerlerinde olmak üzere 2 şekilde gerçekleştirildi.

4.3.1 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin Çeşitli Yapay Vücut Sıvılarında Zamana Bağlı Olarak Aktivitesinin İncelenmesi

PİBAMA kopolimerinin, pregabalinin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi, %5'lik dekstroz çözeltisi ve PBS çözeltisi içerisinde numuneleri hazırlandı. Bu numunelerin aktivite ölçümleri zamana bağlı olarak incelendi.

4.3.1.1 %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Zamana Bağlı Olarak Aktivitenin İncelenmesi

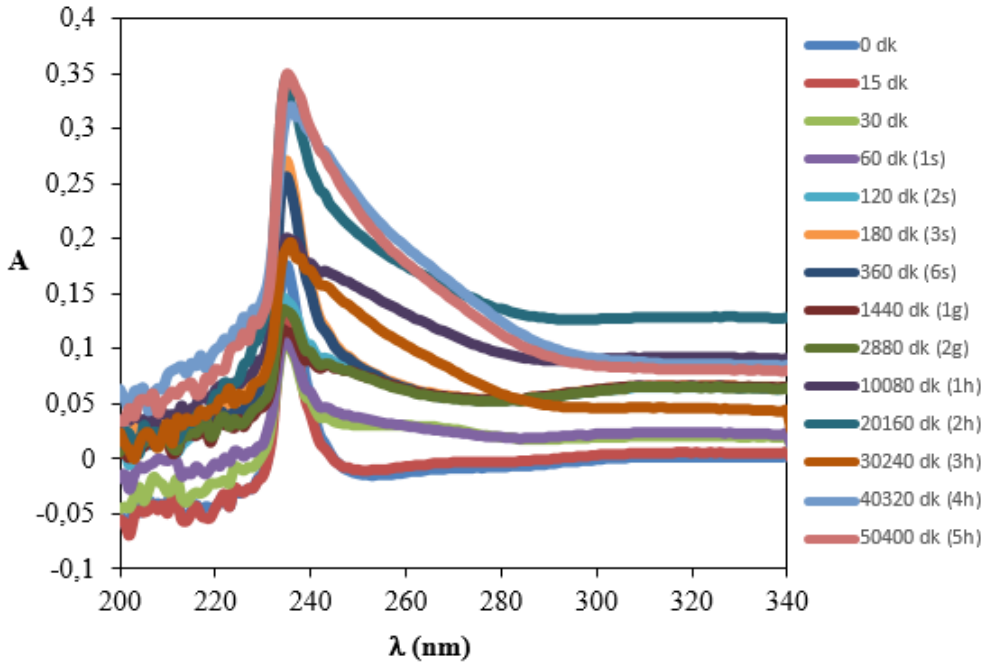
PİBAMA kopolimerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.13'te gösterilmiştir.



Şekil 4.13 PİBAMA kopolimerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.13'e göre, PİBAMA kopolimerinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde absorbansı 1.saate kadar azalmış, 3.saate kadar artış göstermiş ve 240 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmıştır. Daha sonra 1.haftaya kadar aktivite zamanla azalmaya devam etmiş ve 5.haftaya gidildikçe bozunmaya başlayıp aktivitesini kaybetmeye devam etmiştir.

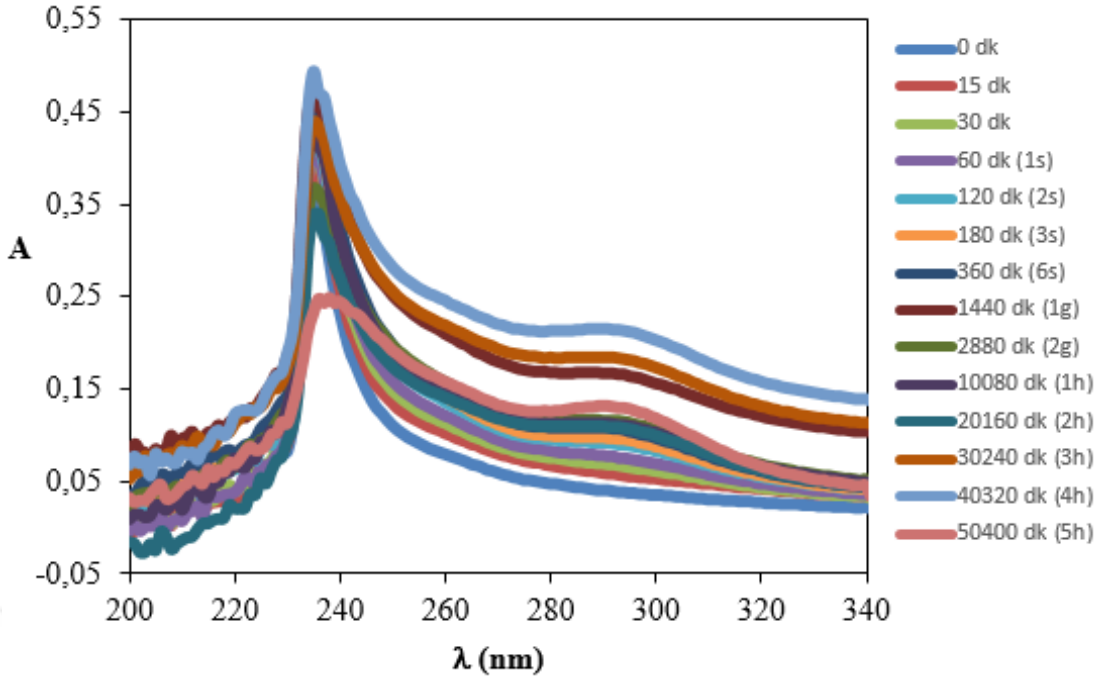
PRG ilaç etken maddesinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.14'te gösterilmiştir.



Şekil 4.14 PRG ilaç etken maddesinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.14'e göre, PRG ilaç etken maddesinin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde absorbansı 1.saate kadar zamanla azalmış, daha sonra zamanla artmaya başlamış ve herhangi bir bozunma meydana gelmemiştir. 5.haftada 236 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenerek maksimum aktiviteye ulaşmıştır.

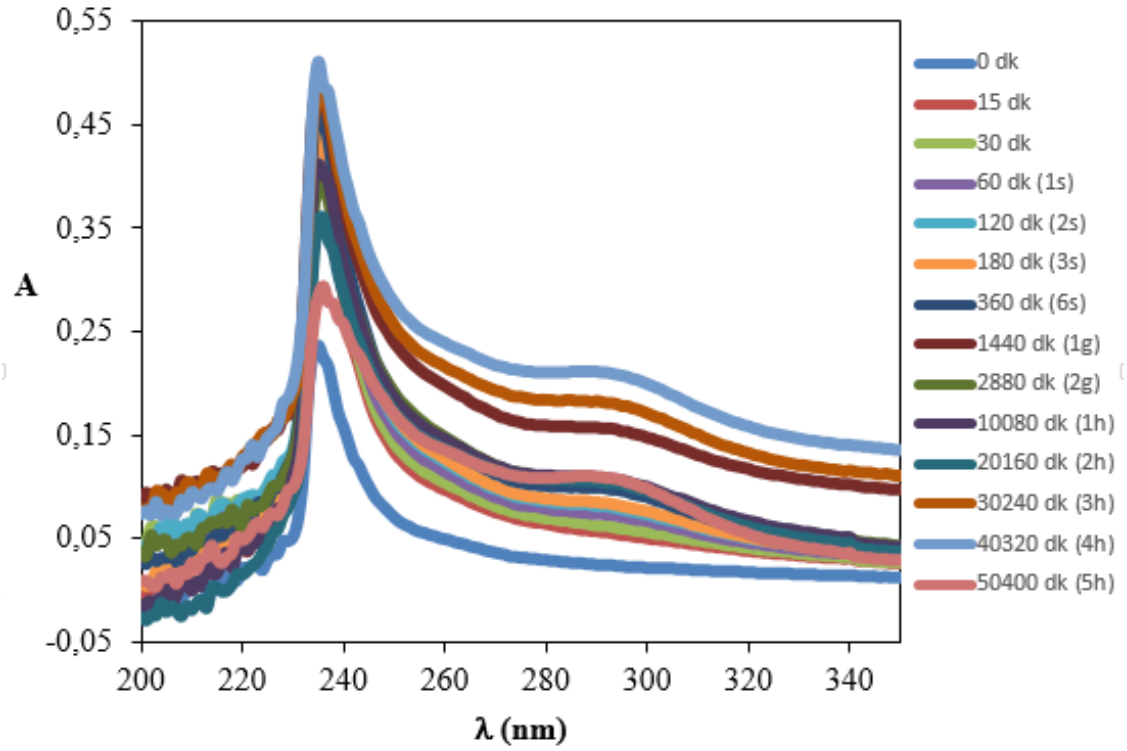
PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.15'te gösterilmiştir.



Şekil 4.15 PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.15'e göre, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde absorbansı 4.haftaya kadar artmış ve herhangi bir bozunma meydana gelmemiştir. 4.haftada 235 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiş ve 5.haftada aktivitesini kaybetmeye başlamıştır.

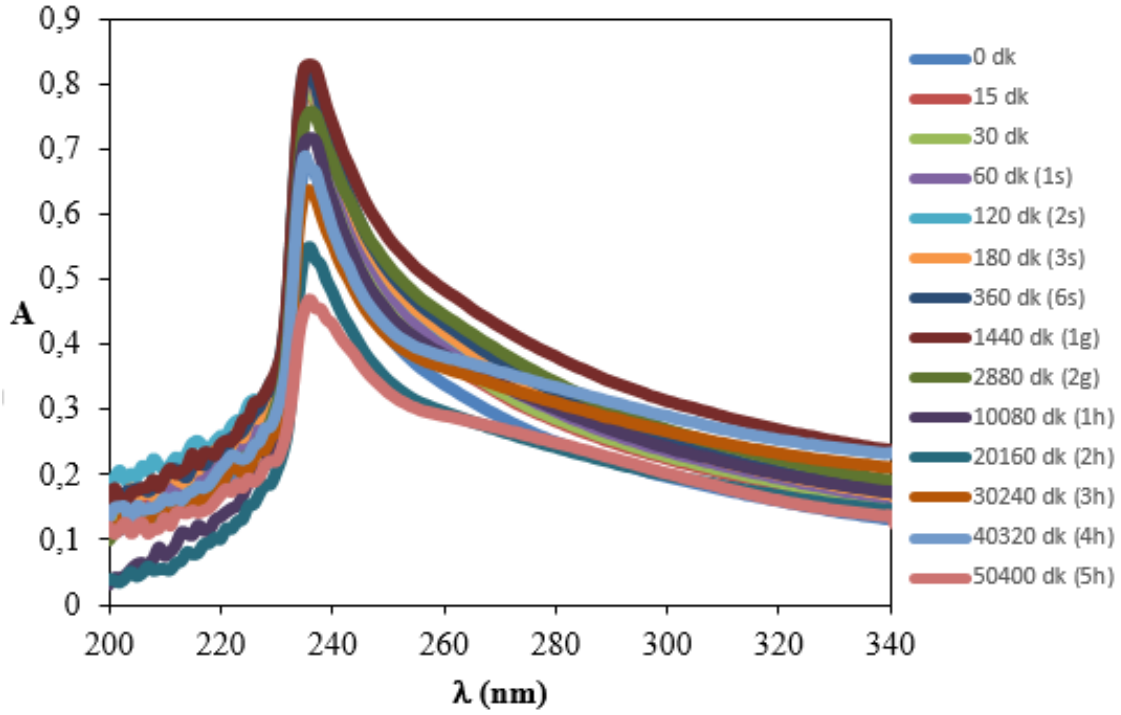
PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.16'da gösterilmiştir.



Şekil 4.16 PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.16'ya göre, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde absorbansı 4.haftaya kadar artmış ve herhangi bir bozunma meydana gelmemiştir. 4.haftada 235 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiş ve 5.haftada aktivitesini kaybetmeye başlamıştır.

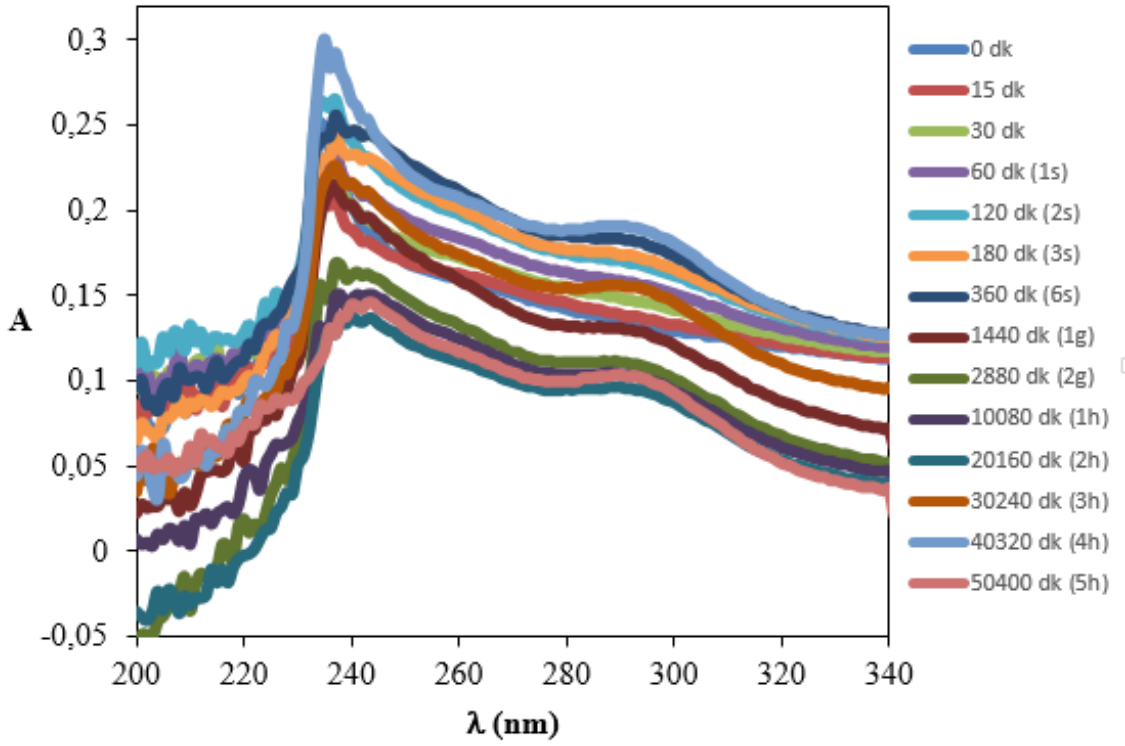
PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.17'de gösterilmiştir.



Şekil 4.17 PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.17'ye göre, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde absorbansı 1.güne kadar artmış ve 236 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. Daha sonra zamanla aktivitesini kaybetmeye başlamıştır.

PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.18'de gösterilmiştir.

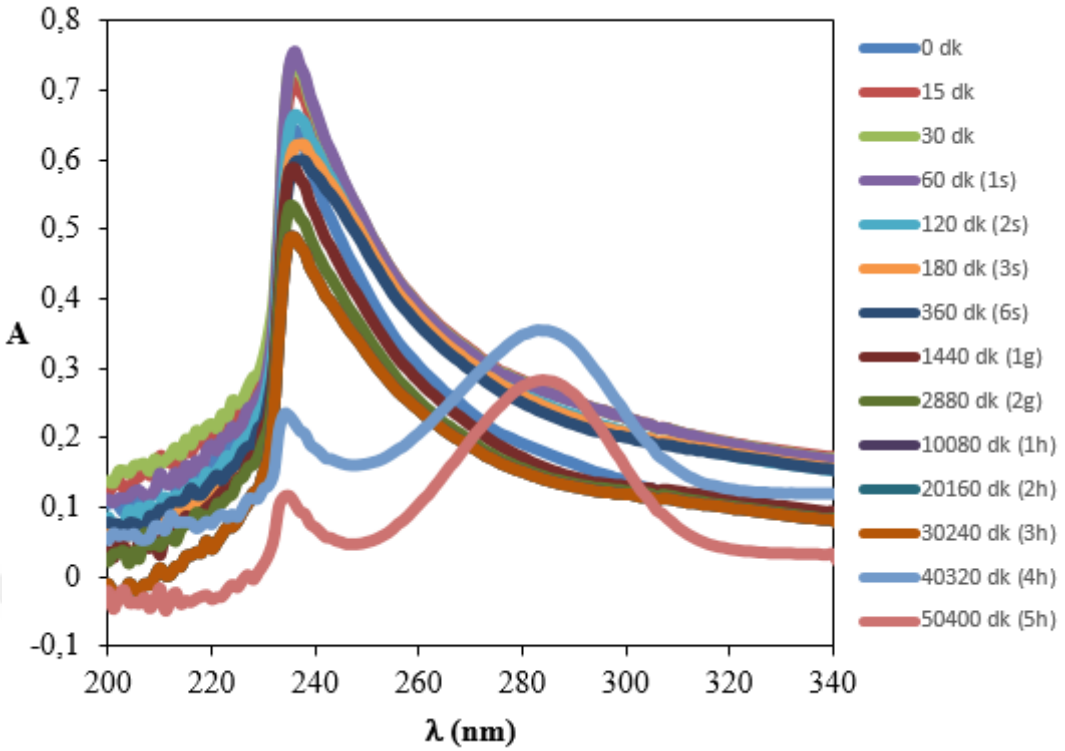


Şekil 4.18 PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.18'e göre, PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde absorbansı 6.saate kadar artmış, zamanla 2.haftaya kadar aktivitesi azalmış ve 3.haftada tekrar artış göstererek 4.haftada 235 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmıştır. 5.haftada tekrardan aktivitesini kaybetmeye başlamıştır.

4.3.1.2 %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Zamana Bağlı Olarak Aktivitenin İncelenmesi

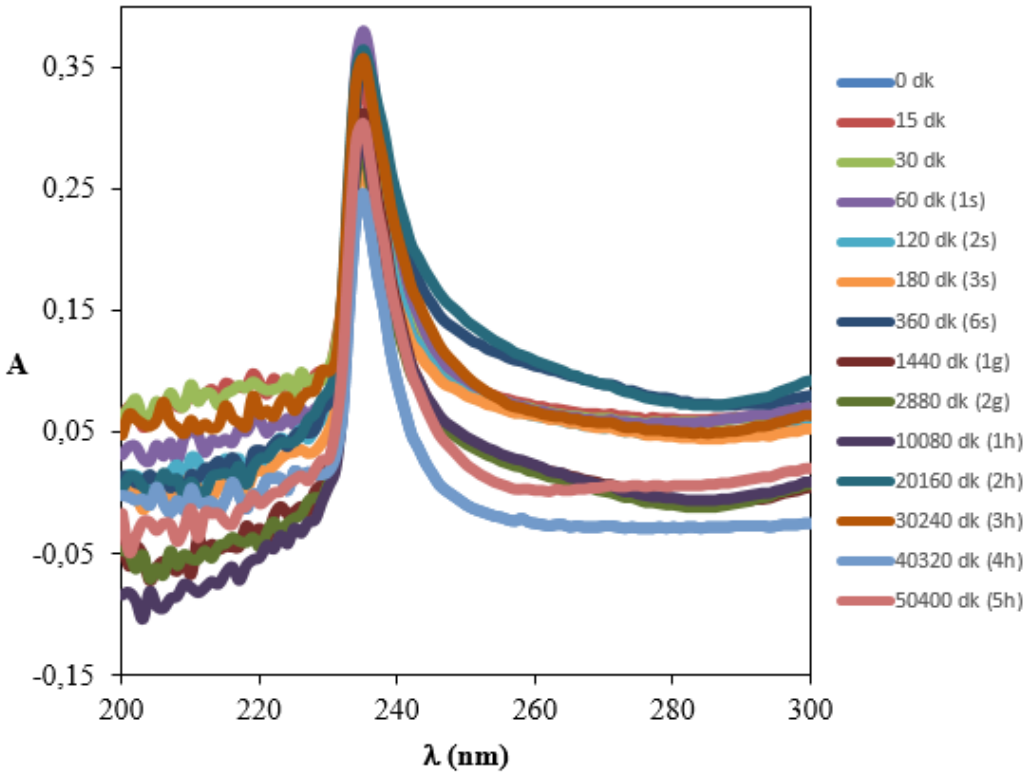
PİBAMA kopolimerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.19'da gösterilmiştir.



Şekil 4.19 PİBAMA kopolimerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.19'a göre, PİBAMA kopolimerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde absorbansı 1.saate kadar artmış ve 236 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmıştır. Daha sonra zamanla 3.haftaya kadar aktivitesi azalmış ve 4.haftadan itibaren bozunmaya başlamış ve aktivitesini kaybetmeye devam etmiştir.

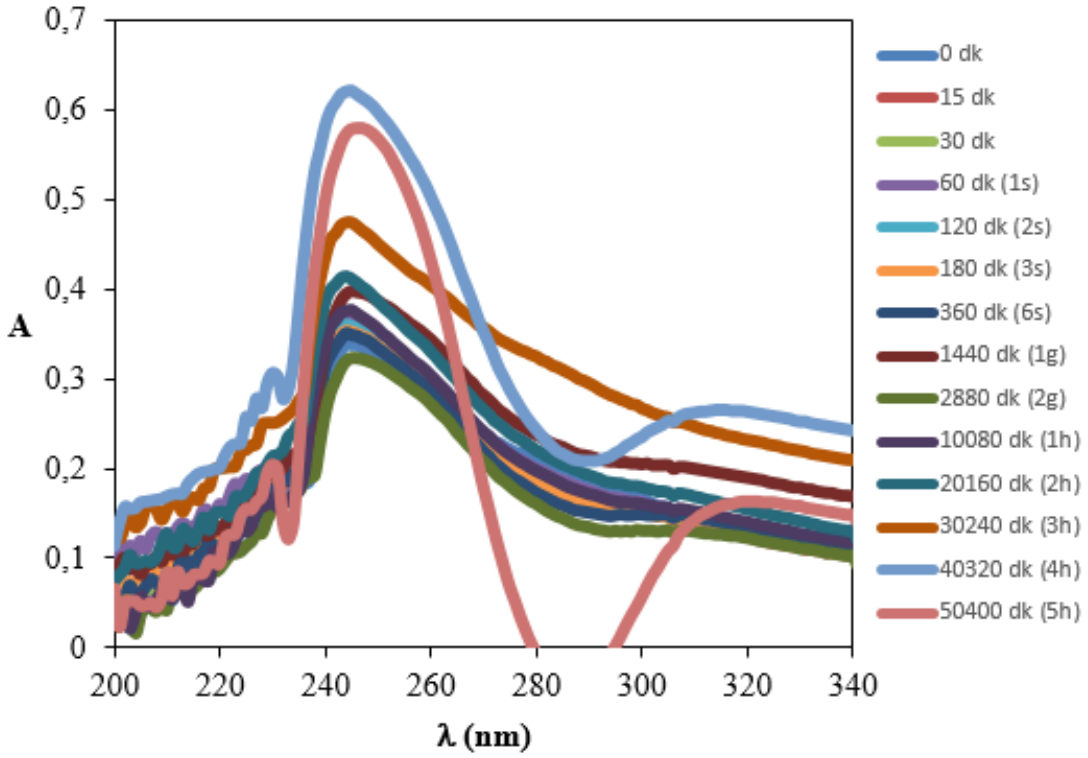
PRG ilaç etken maddesinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.20'de gösterilmiştir.



Şekil 4.20 PRG ilaç etken maddesinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.20'ye göre, PRG ilaç etken maddesinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde absorbansı 2.haftaya kadar artmış, 235 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmış ve herhangi bir bozunma meydana gelmemiştir. Daha sonra zamanla aktivitesini kaybetmeye başlamıştır.

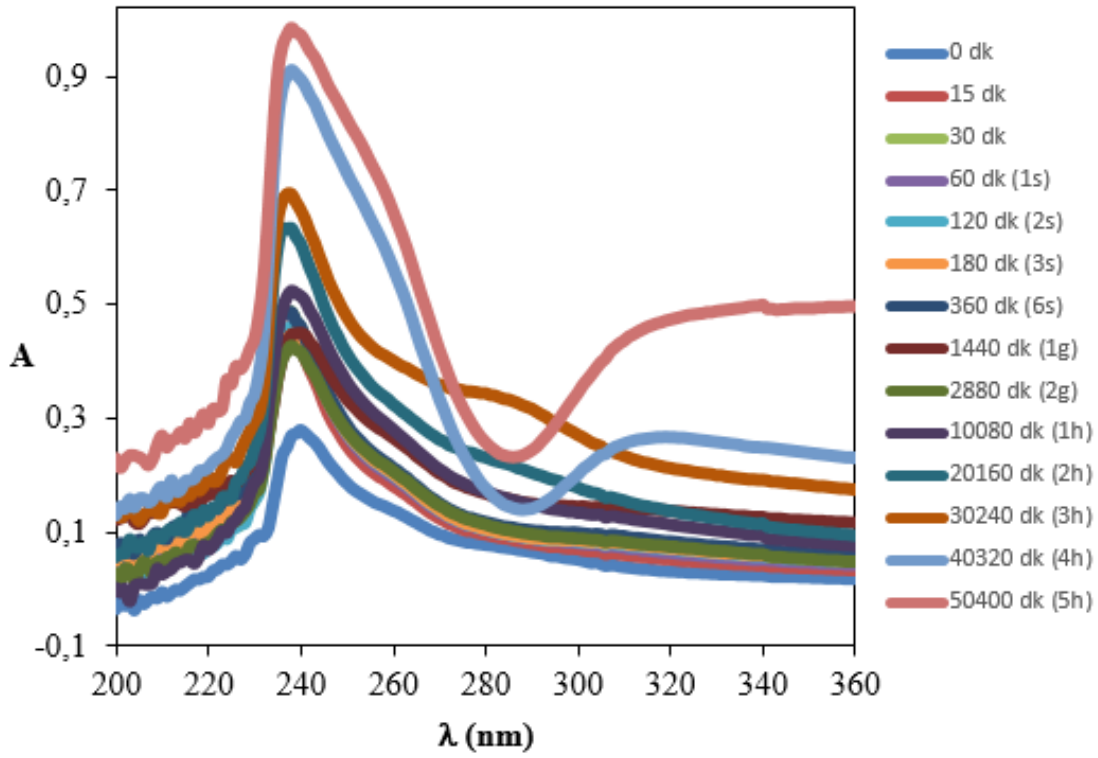
PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.21'de gösterilmiştir.



Şekil 4.21 PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.21'e göre, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde absorbansı 3.haftaya kadar artmış ve 245 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmıştır. 4.haftadan itibaren bozunmaya başlamış ve aktivitesini kaybetmeye devam etmiştir.

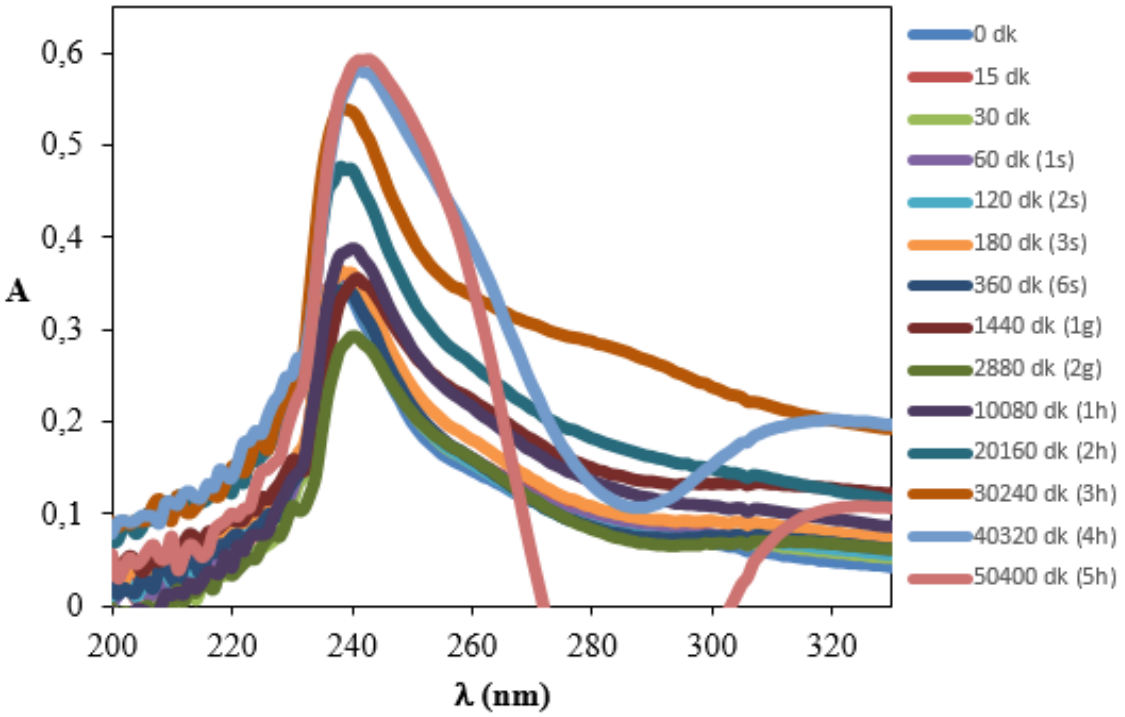
PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.22'de gösterilmiştir.



Şekil 4.22 PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.22'ye göre, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde absorbansı 3.haftaya kadar artmış ve 238 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmıştır. 4.haftadan itibaren bozunmaya başlamış ve aktivitesini kaybetmeye devam etmiştir.

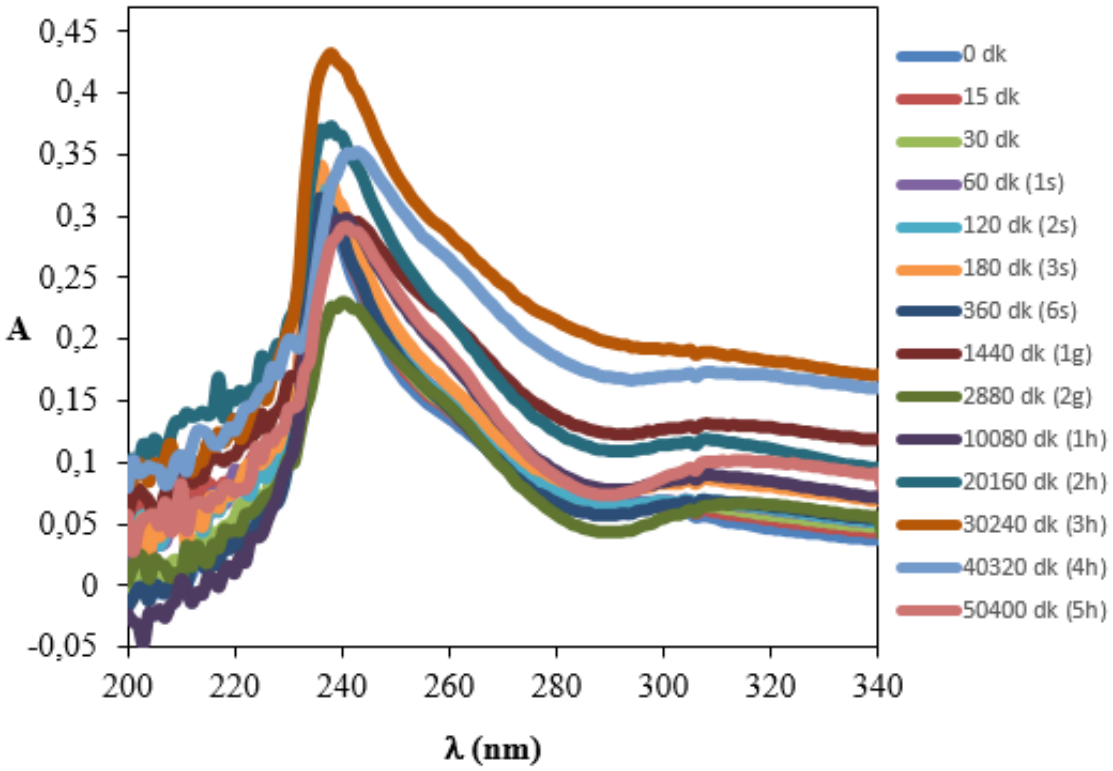
PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.23'te gösterilmiştir.



Şekil 4.23 PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.23'e göre, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde absorbansı 3.haftaya kadar artmış ve 239 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmıştır. 4.haftadan itibaren bozunmaya başlamış ve aktivitesini kaybetmeye devam etmiştir.

PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.24'te gösterilmiştir.

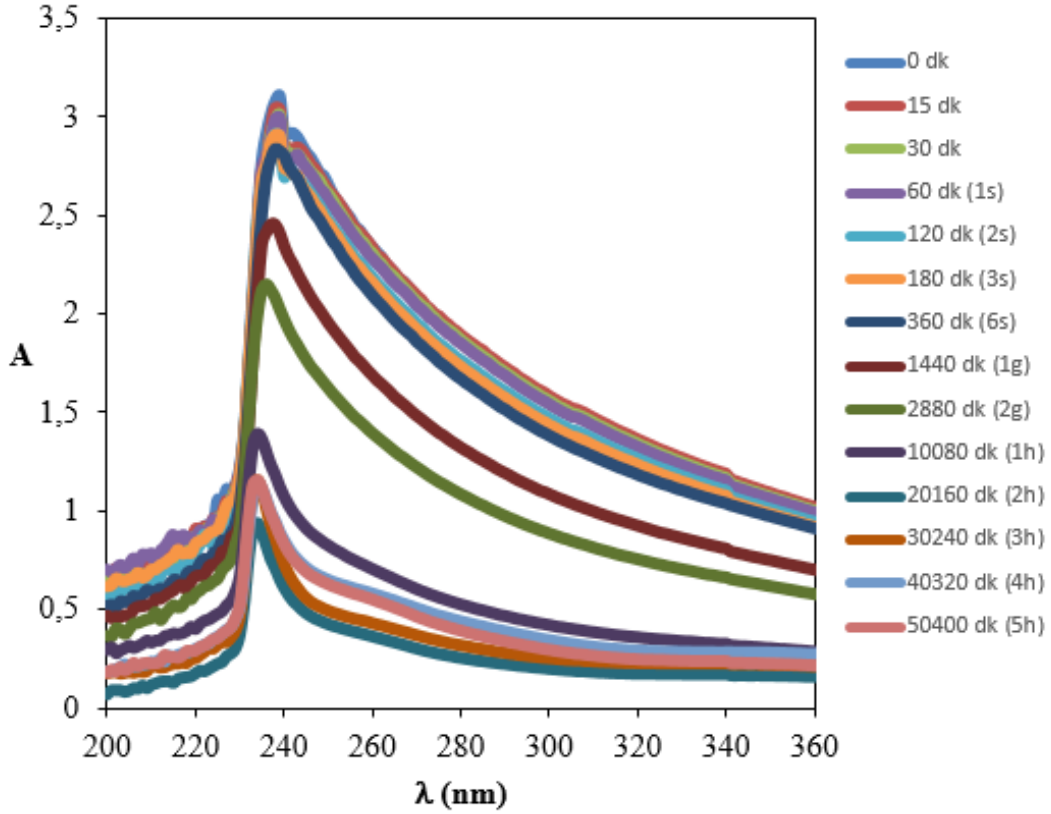


Şekil 4.24 PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.24'e göre, PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde absorbansı 3.haftaya kadar artmış, 238 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmış ve herhangi bir bozunma meydana gelmemiştir. 4.haftadan itibaren aktivitesini kaybetmeye başlamıştır.

4.3.1.3 PBS Çözeltisi İçerisinde Zamana Bağlı Olarak Aktivitenin İncelenmesi

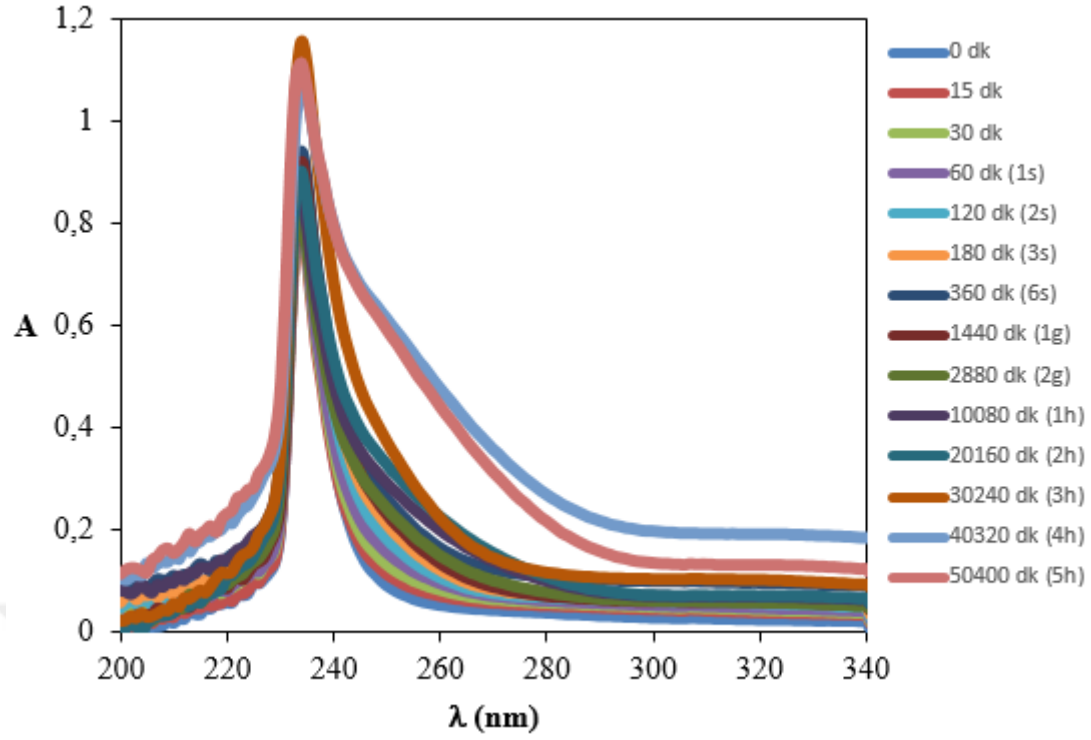
PİBAMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.25'te gösterilmiştir.



Şekil 4.25 PİBAMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.25'e göre, PİBAMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde 239 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. Buna göre PİBAMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde absorbansı zamanla azalmış ve 5.haftaya gidildikçe aktivitesini kaybetmeye başlamıştır.

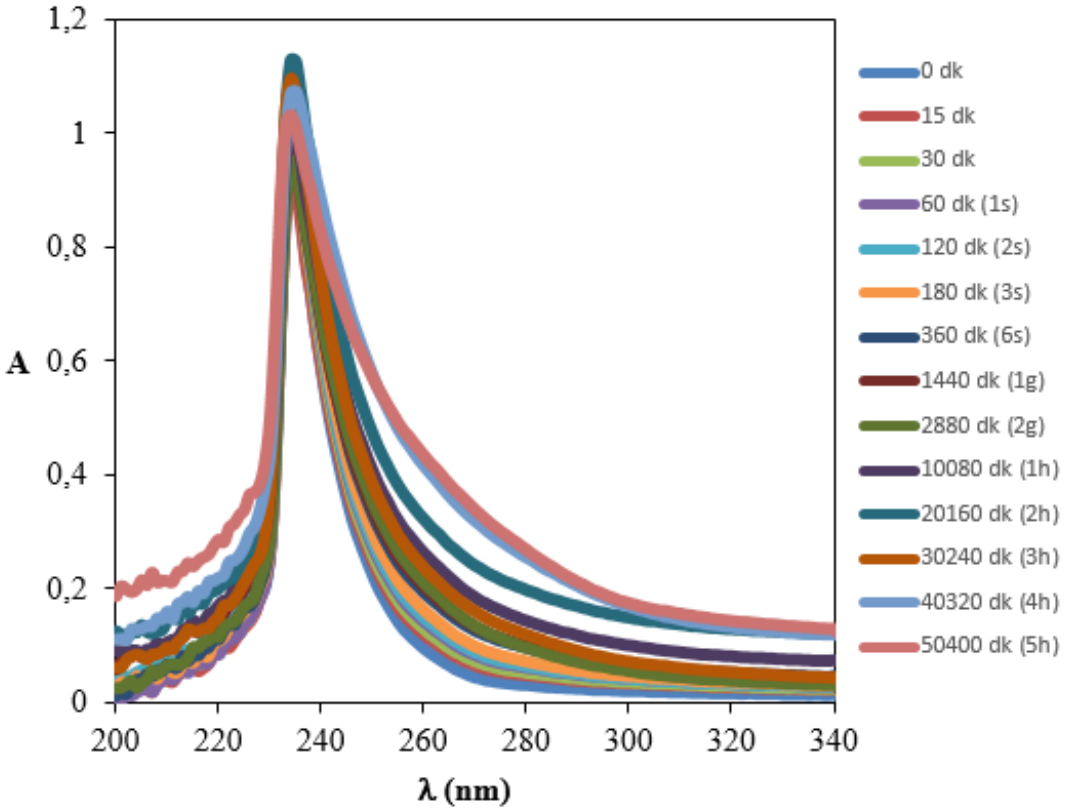
PRG ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.26'da gösterilmiştir.



Şekil 4.26 PRG ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.26'ya göre, PRG ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde absorbansı 3.haftaya kadar artmış, 234 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmış ve herhangi bir bozunma meydana gelmemiştir. 4.haftadan sonra zamanla aktivitesini kaybetmeye başlamıştır.

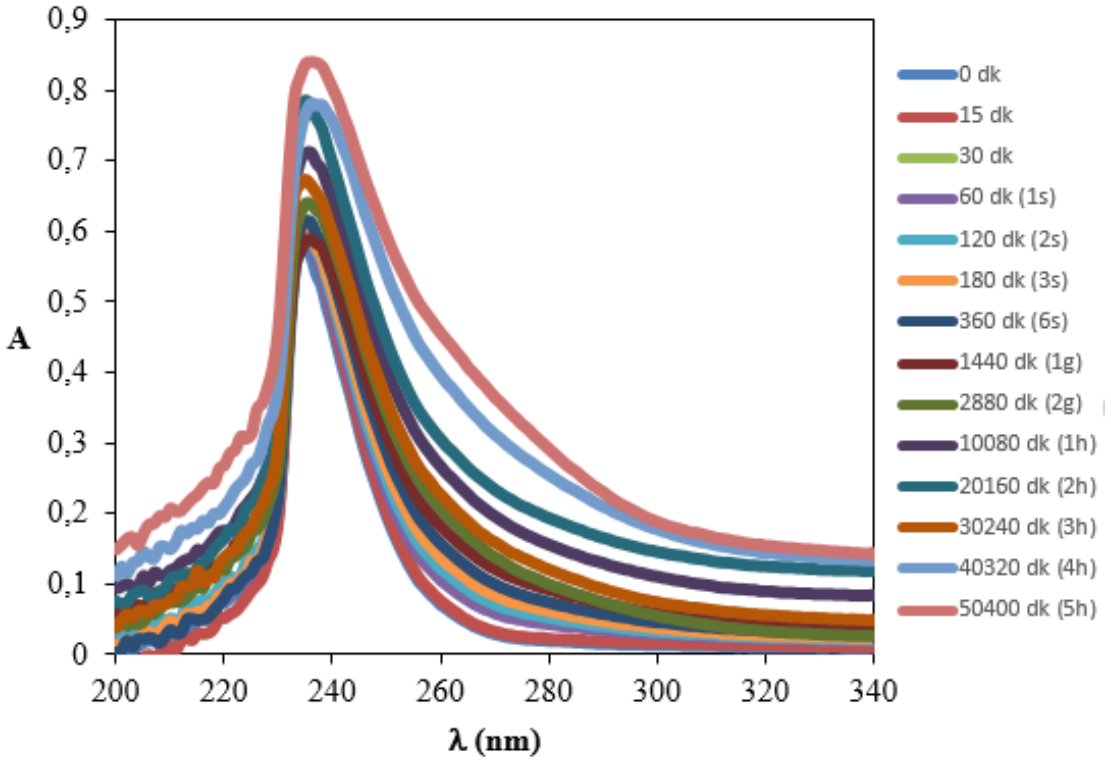
PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.27'de gösterilmiştir.



Şekil 4.27 PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.27'ye göre, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde absorbansı 2.haftaya kadar artmış, 235 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmış ve herhangi bir bozunma meydana gelmemiştir. 3.haftadan sonra zamanla aktivitesini kaybetmeye başlamıştır.

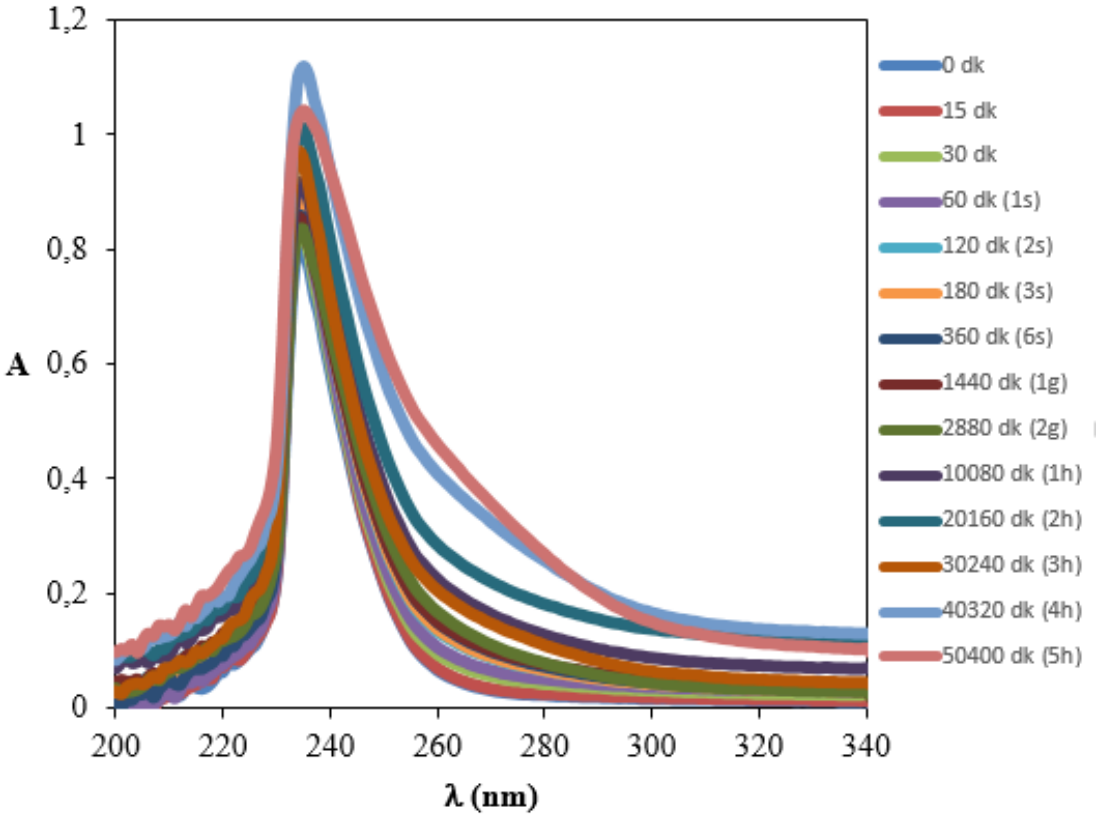
PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.28'de gösterilmiştir.



Şekil 4.28 PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.28'e göre, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde absorbansı 5.haftaya kadar artmış, 237 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmış ve herhangi bir bozunma meydana gelmemiştir.

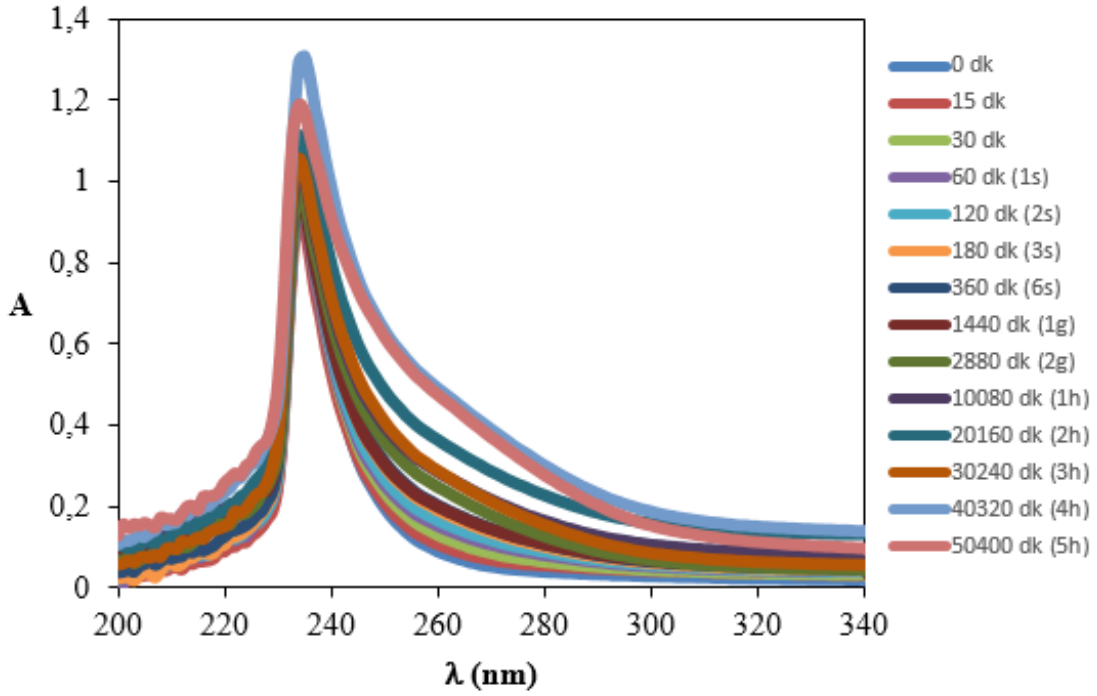
PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.29'da gösterilmiştir.



Şekil 4.29 PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

Şekil 4.29'a göre, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde absorbansı 4.haftaya kadar artmış, 235 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmış ve herhangi bir bozunma meydana gelmemiştir. 5.haftada aktivitesini kaybetmeye başlamıştır.

PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim Şekil 4.30'da gösterilmiştir.



Şekil 4.30 PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlarda aktivitesindeki değişim

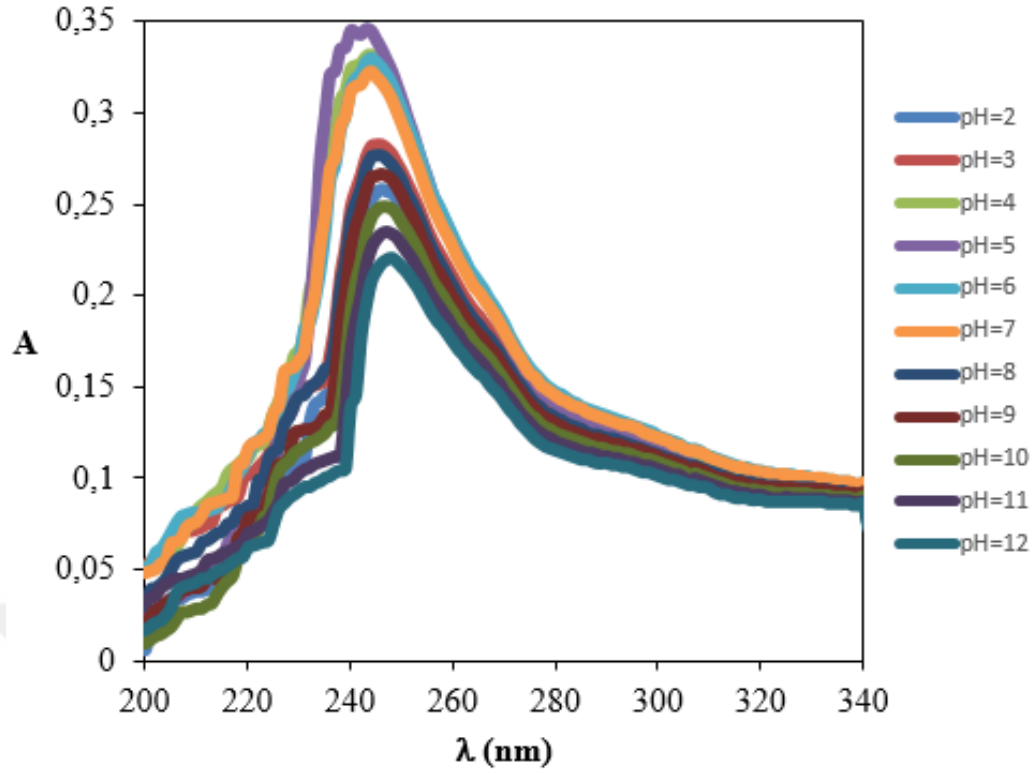
Şekil 4.30'a göre, PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde absorbansı 4.haftaya kadar artmış, 235 nm dalga boyunda maksimum aktiviteye ulaşmış ve herhangi bir bozunma meydana gelmemiştir. 5.haftada aktivitesini kaybetmeye başlamıştır.

4.3.2 PİBAMA, PRG ve PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K, PİBAMA-PRG2K Kopolimer-ilaç Taşıma Sistemlerinin pH Değişimine Bağlı Olarak Aktivitesinin İncelenmesi

PİBAMA kopolimeri, pregabalin, PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinden hazırlanan numunelerin aktivitelerindeki değişim farklı pH değerlerinde incelendi. pH değişimini sağlamak için farklı derişimlerde asit ve baz çözeltileri kullanıldı.

4.3.2.1 pH Değişimine Bağlı Olarak PİBAMA Kopolimerinin Aktivitesinin İncelenmesi

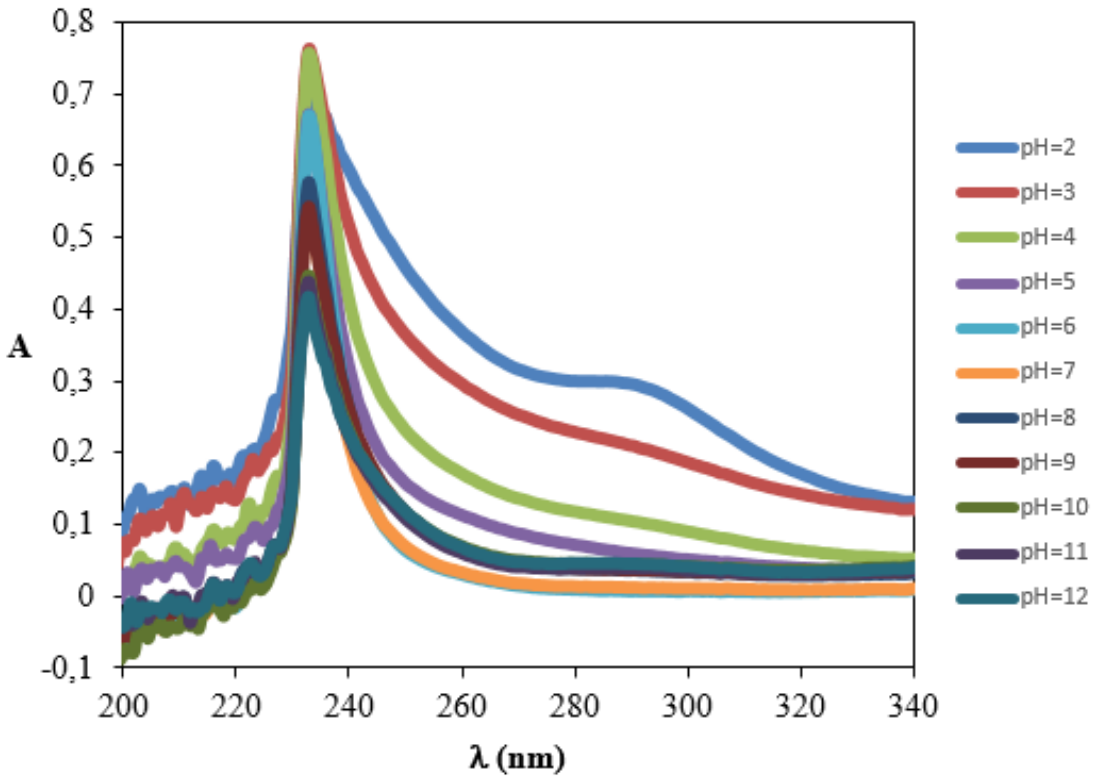
PİBAMA kopolimerinin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim Şekil 4.31'de gösterilmiştir.



Şekil 4.31 PİBAMA kopolimerinin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.31'e göre, PİBAMA kopolimerinin farklı pH değerlerinde 242 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PİBAMA kopolimeri minimum aktiviteyi pH=12'de maksimum aktiviteyi ise pH=5'te göstermiştir.

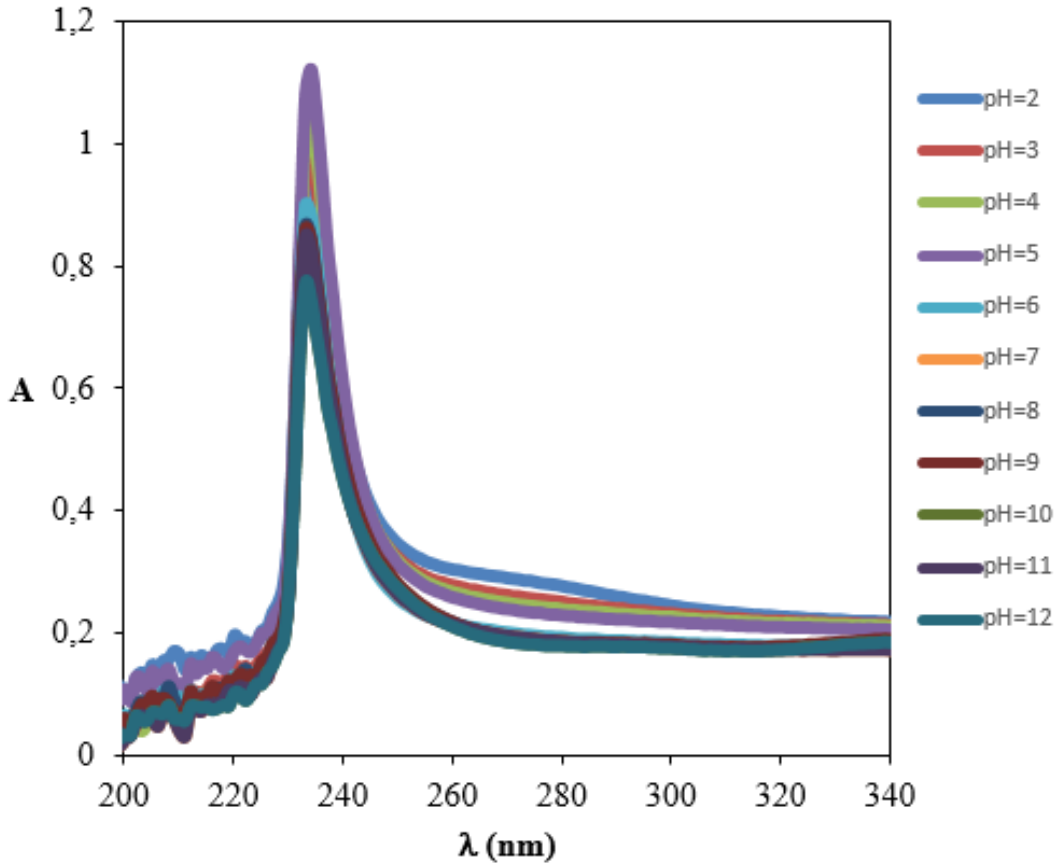
PRG ilaç etken maddesinin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim Şekil 4.32'de gösterilmiştir.



Şekil 4.32 PRG ilaç etken maddesinin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.32'ye göre, PRG ilaç etken maddesinin farklı pH değerlerinde 233 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PRG ilaç etken maddesi minimum aktiviteyi pH=12'de maksimum aktiviteyi ise pH=3'te göstermiştir.

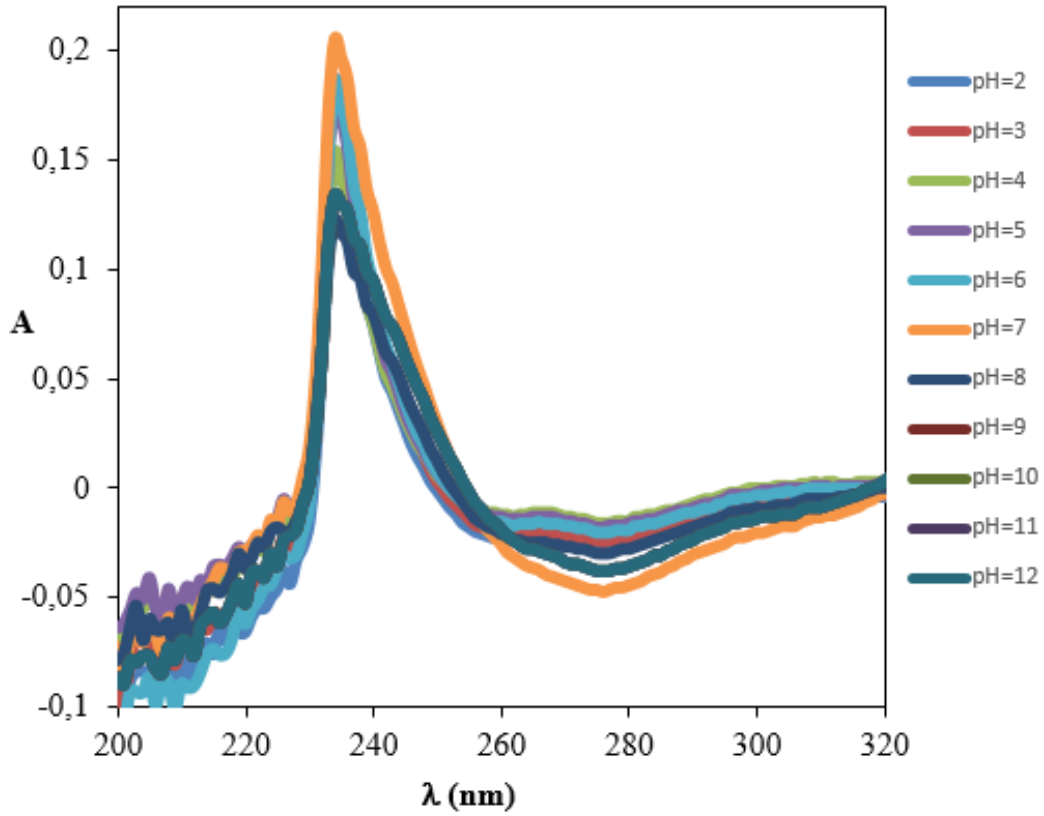
PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim Şekil 4.33'te gösterilmiştir.



Şekil 4.33 PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.33'e göre, PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde 234 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PİBAMA-PRG1 kopolimer-ilaç taşıma sistemi minimum aktiviteyi pH=12'de maksimum aktiviteyi ise pH=5'te göstermiştir.

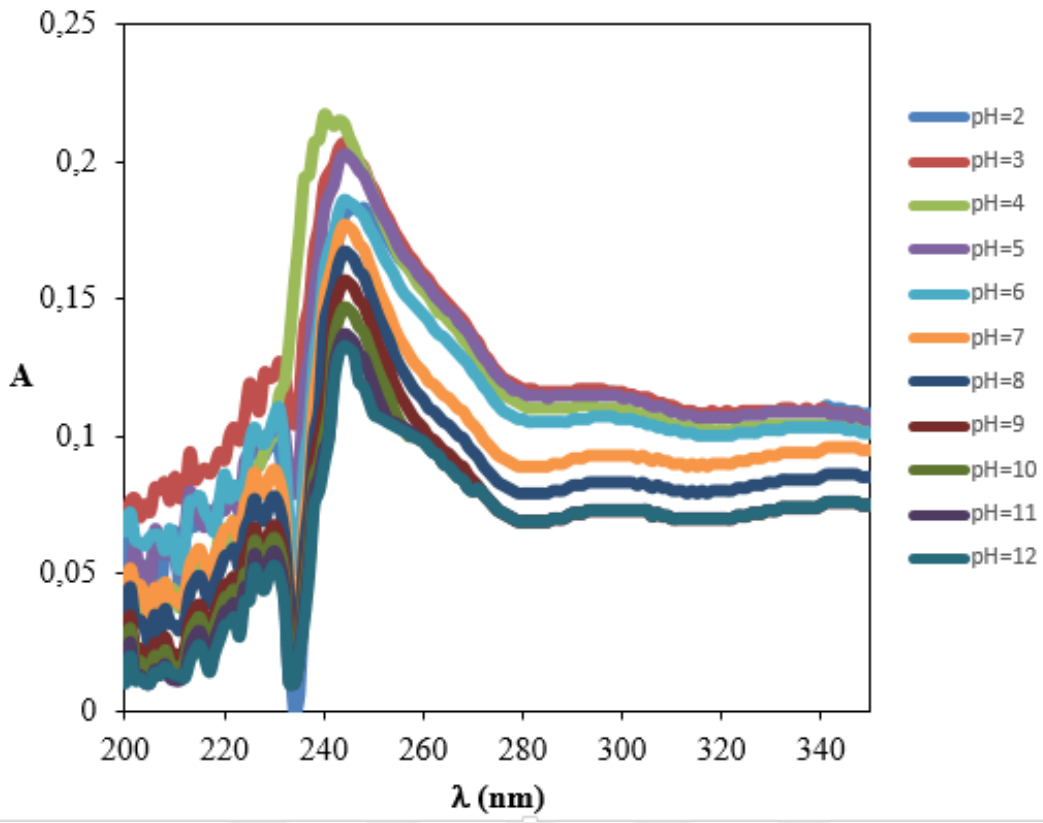
PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim Şekil 4.34'te gösterilmiştir.



Şekil 4.34 PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.34'e göre, PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde 234 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PİBAMA-PRG2 kopolimer-ilaç taşıma sistemi minimum aktiviteyi pH=12'de maksimum aktiviteyi ise pH=7'de göstermiştir.

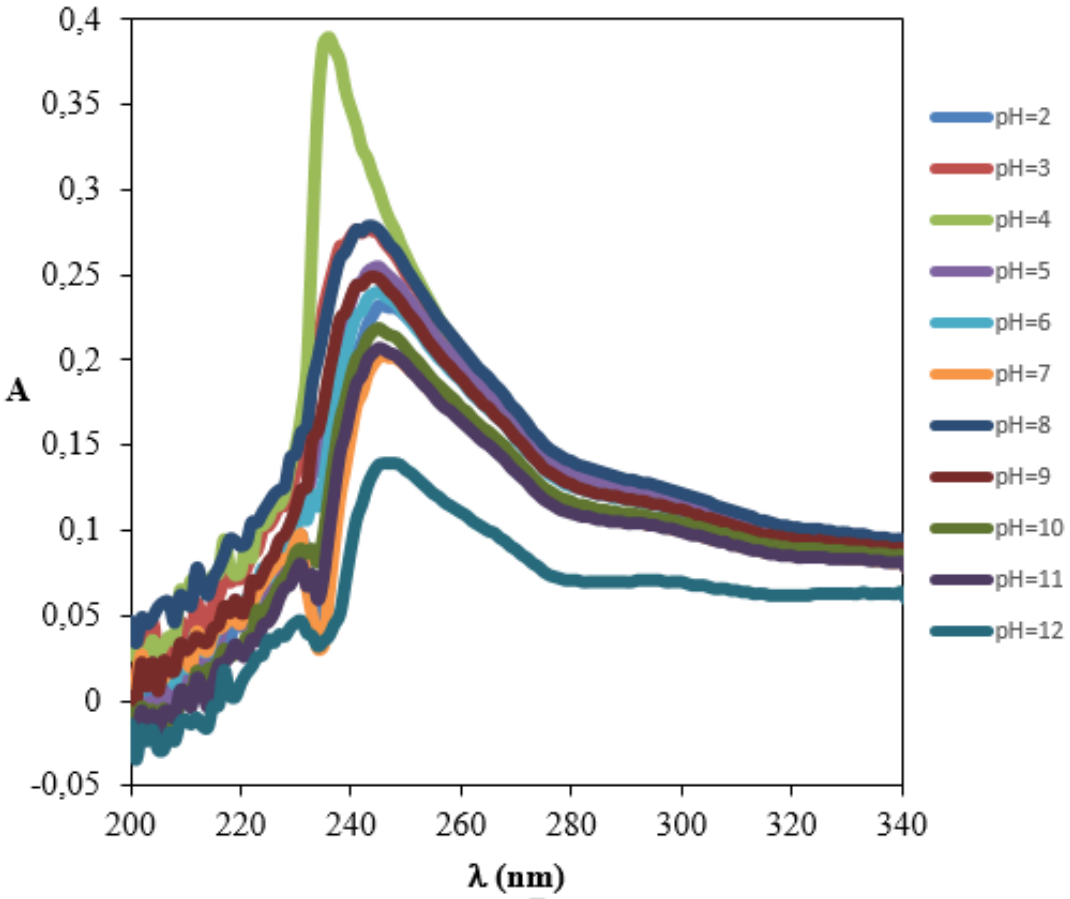
PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim Şekil 4.35'te gösterilmiştir.



Şekil 4.35 PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.35'e göre, PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde 240 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PİBAMA-PRG1K kopolimer-ilaç taşıma sistemi minimum aktiviteyi pH=12'de maksimum aktiviteyi ise pH=4'te göstermiştir.

PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim Şekil 4.36'da gösterilmiştir.



Şekil 4.36 PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.36'ya göre, PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde 236 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemi minimum aktiviteyi pH=12'de maksimum aktiviteyi ise pH=4'te göstermiştir.

5
GENEL DEĞERLENDİRME

Bu tez çalışmasında, pregabalin ilaç etken maddesinin vücutta düşük yarı ömre sahip olması ve çözünürlüğünün az olması gibi dezavantajlarını azaltabilmek ve kararlılığını artırmak için, ilacın kovalent olarak konjugasyonunu sağlayan reaktif bir maleik anhidrit halkasına sahip poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerine, pregabalin ilaç etken maddesini bağlayarak uygun bir kopolimer-ilaç taşıma sistemi elde etmek amaçlanmıştır. (1:1) ve (1:2) gibi 2 farklı oranda, katalizörlü ve katalizörsüz ortamlarda sentezlenen bu kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin ^{1}H NMR ve FT-IR/ATR spektrumları ile yapılan yapısal karakterizasyonları sonucu pregabalinin poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerine kovalent bağla bağlandığı kanıtlanmıştır. Sentezlenen poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin molekül ağırlığı ağırlık ortalamaları, ilaç bağlanma yüzdeleri ve verim oranları karşılaştırılmıştır. Sentezlenen her bir sistem için hesaplanan değerler Tablo 5.1'de gösterilmiştir. Molekül ağırlığı ağırlık ortalama değerleri g.mol^{-1} cinsinden verilmiştir.

Tablo 5.1 Katalizörsüz ve katalizörlü ortamda sentezlenen Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinden hesaplanan değerler

Kopolimer-İlaç	$\overline{M_w}$	Verim (g)	Verim (%)	İlaç Bağlanma Miktarı (%)
PİBAMA	6000	-	-	-
PİBAMA-PRG1	11244.57	2.6019	90.36	83
PİBAMA-PRG2	12120.80	3.1035	93.81	99
PİBAMA-PRG1K	11080.28	2.5078	91.35	80
PİBAMA-PRG2K	11956.51	3.0094	95.44	96

Tablo 5.1'e göre, katalizörsüz ve katalizörlü ortamda sentezlenen PİBAMA-PRG1, PİBAMA-PRG2, PİBAMA-PRG1K ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin molekül ağırlığı ağırlık ortalamaları karşılaştırıldığında, tüm sistemlerin ortalama 11000-12000 g.mol^{-1} civarında değiştiği ve sistemler arasında

gözle görülür bir fark olmadığı gözlenmiştir. Sentezlenen tüm sistemlerin verimleri ve ilaç bağlanma miktarları karşılaştırıldığında ise, katalizör kullanılan sistemlerin verim değerlerinde gözle görülür bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca, katalizörün ilaç bağlanma yüzdelerini etkilemediği, (1:2) oranda sentezlenen PİBAMA-PRG2 ve PİBAMA-PRG2K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin ilaç bağlanma yüzdelerinin daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Daha sonra 2 farklı oranda, katalizörsüz ve katalizörlü ortamda sentezlenen tüm poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin 37 °C biyolojik vücut sıcaklığında farklı pH değerlerinde ve %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi, %5'lik dekstroz çözeltisi ve PBS çözeltisi gibi yapay vücut sıvısı ortamlarındaki partikül boyutu ve zeta potansiyeli sonuçları karşılaştırılmıştır.

Tüm sistemlerin pH değişimine bağlı olarak partikül boyutu ölçüm sonuçları incelendiğinde; hem mide pH değerlerinde (1-3) hem de bağırsak pH değerlerinde (6-8) partikül boyutu değerleri daha düşük olan ve dolayısıyla daha yüksek çözünürlüğe sahip olan sistemin PİBAMA-PRG2K olduğu, zeta potansiyeli ölçüm sonuçları incelendiğinde; mide pH değerlerinde (1-3) zeta potansiyel değerleri negatif olarak daha yüksek olan ve dolayısıyla daha kararlı olan sistemin PİBAMA-PRG1K, bağırsak pH değerlerinde (6-8) zeta potansiyel değerleri negatif olarak daha yüksek olan ve dolayısıyla daha kararlı olan sistemin PİBAMA-PRG2K olduğu görülmüştür.

Tüm sistemlerin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisinde farklı zamanlardaki partikül boyutu ölçüm sonuçları incelendiğinde; partikül boyutu değerleri daha düşük olan ve dolayısıyla bu çözelti içerisinde daha yüksek çözünürlüğe sahip olan sistemin PİBAMA-PRG1 olduğu, zeta potansiyeli ölçüm sonuçları incelendiğinde; tüm sistemlerin zeta potansiyel değerlerinin ortalama olarak -15 mV ve -34 mV arasında değiştiği ve zaman değişimine bağlı olarak çok fazla değişim gözlenmediği görülmüştür.

Tüm sistemlerin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde farklı zamanlardaki partikül boyutu ölçüm sonuçları incelendiğinde; partikül boyutu değerlerinin 120 nm ve 370 nm arasında değiştiği ve zaman değişimine bağlı olarak çok fazla değişim gözlenmediği, zeta potansiyeli ölçüm sonuçları incelendiğinde; tüm sistemlerin zeta

potansiyel değerlerinin ortalama olarak -15 mV ve -30 mV arasında değiştiği, zaman değişimine bağlı olarak çok fazla değişim gözlenmediği ve PİBAMA-PRG2K için son haftalara doğru zeta potansiyel değerlerinin negatif olarak yükseldiği görülmüştür.

Tüm sistemlerin PBS çözeltisi içerisinde farklı zamanlardaki partikül boyutu ölçüm sonuçları incelendiğinde; partikül boyutu değerlerinin 500 nm ve 980 nm arasında değiştiği ve zaman değişimine bağlı olarak çok fazla değişim gözlenmediği, zeta potansiyeli ölçüm sonuçları incelendiğinde; tüm sistemlerin zeta potansiyel değerlerinin ortalama olarak -15 mV ve -40 mV arasında değiştiği, zaman değişimine bağlı olarak çok fazla değişim gözlenmediği görülmüştür.

Elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin ilaç taşıma sistemlerinin ilaç taşıma çalışmalarına ışık tutacağı ve bu çalışmalarda kullanılabilmeye uygun ve kararlı sistemler olduğu kanıtlanmıştır.

KAYNAKÇA

[1] A. J. Gavasane, "Synthetic Biodegradable Polymers Used in Controlled Drug Delivery System: An Overview," *Clin. Pharmacol. Biopharm.*, vol. 3, no. 2, 2014, doi: 10.4172/2167-065X.1000121.

[2] K. Lim and Z. A. A. Hamid, "Polymer nanoparticle carriers in drug delivery systems," in *Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery*, Elsevier, 2018, pp. 217–237. doi: 10.1016/B978-0-12-813741-3.00010-8.

[3] P. N. Moghadam, E. Azaryan, and B. Zeynizade, "Investigation of Poly(styrene-alt-maleic anhydride) Copolymer for Controlled Drug Delivery of Ceftriaxone Antibiotic," *J. Macromol. Sci. Part A*, vol. 47, no. 8, pp. 839–848, Jun. 2010, doi: 10.1080/10601325.2010.492265.

[4] E.-R. Kenawy, F. Abdel-Hay, M. El-Newehy, and R. M. Ottenbrite, "Effect of pH on the drug release rate from a new polymer–drug conjugate system," *Polym. Int.*, vol. 57, no. 1, pp. 85–91, Jan. 2008, doi: 10.1002/pi.2316.

[5] S. D. Sütekin, A. B. Atıcı, O. Güven, and A. S. Hoffman, "Controlling of free radical copolymerization of styrene and maleic anhydride via RAFT process for the preparation of acetaminophen drug conjugates," *Radiat. Phys. Chem.*, vol. 148, pp. 5–12, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.radphyschem.2018.02.012.

[6] I. Popescu, "Pharmaceutical Applications of Maleic Anhydride/Acid Copolymers," in *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2015, pp. 281–309. doi: 10.1002/9781119041412.ch10.

[7] M.-J. Li, M. J. Bertocchi, and R. G. Weiss, "Photophysics of Pyrenyl-Functionalized Poly(isobutylene- alt -maleic anhydride) and Poly(isobutylene- alt -maleic N -alkylimide). Influence of Solvent, Degree of Substitution, and Temperature," *Macromolecules*, vol. 50, no. 5, pp. 1919–1929, Mar. 2017, doi: 10.1021/acs.macromol.6b02434.

[8] R. Kumar, S. Al-Haddad, M. Al-Rughaib, and M. Salman, "Evaluation of hydrolyzed poly(isobutylene-alt-maleic anhydride) as a polyelectrolyte draw solution for forward osmosis desalination," *Desalination*, vol. 394, pp. 148–154, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.desal.2016.05.012.

[9] Y. Wang, Y. Zhou, H. Cheng, and J. Wang, "Gelcasting of sol–gel derived mullite based on gelation of modified poly(isobutylene-alt-maleic anhydride)," *Ceram. Int.*, vol. 40, no. 7, pp. 10565–10571, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.ceramint.2014.03.034.

[10] V. Verma, N. Singh, and A. Jaggi, "Pregabalin in Neuropathic Pain: Evidences and Possible Mechanisms," *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 12, no. 1, pp. 44–56, Jan. 2014, doi: 10.2174/1570159X1201140117162802.

[11] E. Aydogan *et al.*, "Process and formulation variables of pregabalin microspheres prepared by w/o/o double emulsion solvent diffusion method

and their clinical application by animal modeling studies," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 41, no. 8, pp. 1311–1320, Aug. 2015, doi: 10.3109/03639045.2014.948452.

[12] C. Brandt and T. W. May, "Therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs / Therapeutic drug monitoring bei neueren Antiepileptika," *LaboratoriumsMedizin*, vol. 35, no. 3, pp. 161–169, Jan. 2011, doi: 10.1515/JLM.2011.022.

[13] N. Kanwar, R. Kumar, A. Sarwal, and V. R. Sinha, "Preparation and evaluation of floating tablets of pregabalin," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 42, no. 4, pp. 654–660, Apr. 2016, doi: 10.3109/03639045.2015.1062895.

[14] D. j. Burgess, "Colloids and Colloid Drug Delivery System," in *Encyclopedia of PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY*, 3rd ed., J. Swarbrick, Ed. Pinehurst, North Carolinia, USA: PharmaceuTech, Inc., 2007, pp. 636–647. doi: 10.1081/E-EPT-100001701.

[15] R. Mainardes and L. Silva, "Drug Delivery Systems: Past, Present, and Future," *Curr. Drug Targets*, vol. 5, no. 5, pp. 449–455, Jul. 2004, doi: 10.2174/1389450043345407.

[16] S. Bamrungsap *et al.*, "Nanotechnology in therapeutics: a focus on nanoparticles as a drug delivery system," *Nanomedicine*, vol. 7, no. 8, pp. 1253–1271, Aug. 2012, doi: 10.2217/nnm.12.87.

[17] N. Y. Abu-Thabit and A. S. H. Makhlouf, "Historical development of drug delivery systems: From conventional macroscale to controlled, targeted, and responsive nanoscale systems," in *Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications, Volume 1*, Elsevier, 2018, pp. 3–41. doi: 10.1016/B978-0-08-101997-9.00001-1.

[18] F. Greco and M. J. Vicent, "Combination therapy: Opportunities and challenges for polymer–drug conjugates as anticancer nanomedicines," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 61, no. 13, pp. 1203–1213, Nov. 2009, doi: 10.1016/j.addr.2009.05.006.

[19] P. Thakor, V. Bhavana, R. Sharma, S. Srivastava, S. B. Singh, and N. K. Mehra, "Polymer–drug conjugates: recent advances and future perspectives," *Drug Discov. Today*, vol. 25, no. 9, pp. 1718–1726, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.drudis.2020.06.028.

[20] J. Khandare and T. Minko, "Polymer–drug conjugates: Progress in polymeric prodrugs," *Prog. Polym. Sci.*, vol. 31, no. 4, pp. 359–397, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2005.09.004.

[21] P. K. Deb, S. F. Kokaz, S. N. Abed, A. Paradkar, and R. K. Tekade, "Pharmaceutical and Biomedical Applications of Polymers," in *Basic Fundamentals of Drug Delivery*, Elsevier, 2019, pp. 203–267. doi: 10.1016/B978-0-12-817909-3.00006-6.

[22] A. Simonazzi, A. G. Cid, M. Villegas, A. I. Romero, S. D. Palma, and J. M. Bermúdez, "Nanotechnology applications in drug controlled release," in *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems*, Elsevier, 2018, pp. 81–

116. doi: 10.1016/B978-0-12-813689-8.00003-3.

[23] T. R. Hoare and D. S. Kohane, "Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges," *Polymer (Guildf).*, vol. 49, no. 8, pp. 1993–2007, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.polymer.2008.01.027.

[24] I. Harrison and F. Spada, "Hydrogels for Atopic Dermatitis and Wound Management: A Superior Drug Delivery Vehicle," *Pharmaceutics*, vol. 10, no. 2, p. 71, Jun. 2018, doi: 10.3390/pharmaceutics10020071.

[25] D. Sahoo *et al.*, "Oral drug delivery of nanomedicine," in *Theory and Applications of Nonparenteral Nanomedicines*, Elsevier, 2021, pp. 181–207. doi: 10.1016/B978-0-12-820466-5.00009-0.

[26] N. Günday Türeli and A. E. Türeli, "Industrial perspectives and future of oral drug delivery," in *Nanotechnology for Oral Drug Delivery*, Elsevier, 2020, pp. 483–502. doi: 10.1016/B978-0-12-818038-9.00016-8.

[27] W. Xu, P. Ling, and T. Zhang, "Polymeric Micelles, a Promising Drug Delivery System to Enhance Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs," *J. Drug Deliv.*, vol. 2013, pp. 1–15, Jun. 2013, doi: 10.1155/2013/340315.

[28] F. Laffleur and B. Bauer, "Progress in nasal drug delivery systems," *Int. J. Pharm.*, vol. 607, p. 120994, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120994.

[29] R. Bommer, "Drug Delivery: Nasal Route," in *Encyclopedia of PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY*, 3rd ed., J. Swarbrick, Ed. Pinehurst, North Carolinia, USA: PharmaceuTech, Inc., 2007, pp. 1201–1208. doi: 10.1081/E-EPT-100000986.

[30] N. Bibi, N. Ahmed, and G. M. Khan, "Nanostructures in transdermal drug delivery systems," in *Nanostructures for Drug Delivery*, Elsevier, 2017, pp. 639–668. doi: 10.1016/B978-0-323-46143-6.00021-X.

[31] D. K. Mishra, V. Pandey, R. Maheshwari, P. Ghode, and R. K. Tekade, "Cutaneous and Transdermal Drug Delivery," in *Basic Fundamentals of Drug Delivery*, Elsevier, 2019, pp. 595–650. doi: 10.1016/B978-0-12-817909-3.00015-7.

[32] M. Wang, S. K. Marepally, P. K. Vemula, and C. Xu, "Inorganic Nanoparticles for Transdermal Drug Delivery and Topical Application," in *Nanoscience in Dermatology*, Elsevier, 2016, pp. 57–72. doi: 10.1016/B978-0-12-802926-8.00005-7.

[33] T. Ahmed and B. Aljaeid, "Preparation, characterization, and potential application of chitosan, chitosan derivatives, and chitosan metal nanoparticles in pharmaceutical drug delivery," *Drug Des. Devel. Ther.*, p. 483, Jan. 2016, doi: 10.2147/DDDT.S99651.

[34] M. Agrawal, M. Limbachiya, A. Sapariya, and G. Patel, "A REVIEW ON PARENTERAL CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEM," *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 3, no. 10, pp. 3657–3669, 2012, doi: http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3(10).3656-69.

[35] N. Gulati and H. Gupta, "Parenteral Drug Delivery: A Review," *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.*, vol. 5, no. 2, pp. 133–145, May 2011, doi:

10.2174/187221111795471391.

[36] Pharmapproach, "Drug Delivery Systems: An Overview." https://www.pharmapproach.com/drug-delivery-systems-an-overview/#:~:text=Conventional DDSs are classical methods,%2C inhaled%2C or injection methods (accessed Jun. 13, 2022).

[37] R. R. Bhagwat and I. S. Vaidhya, "NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEMS: AN OVERVIEW," *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 4, no. 3, pp. 970–982, 2013, doi: http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4(3).970-82.

[38] R. Langer, "New Methods of Drug Delivery," *Science (80-.).*, vol. 249, no. 4976, pp. 1527–1533, Sep. 1990, doi: 10.1126/science.2218494.

[39] K. B. Sutradhar and C. D. Sumi, "Implantable microchip: the futuristic controlled drug delivery system," *Drug Deliv.*, vol. 23, no. 1, pp. 1–11, Jan. 2016, doi: 10.3109/10717544.2014.903579.

[40] D. Navin, S. D. Maurya, and P. S. S. Bhanu, "SUSTAINED RELEASE DRUG DELIVERY SYSTEM," *Indian J. Res. Pharm. Biotechnol.*, vol. 1, no. 3, pp. 305–310, 2013.

[41] M. P. Ratnaparkhi and J. P. Gupta, "Sustained Release Oral Drug Delivery System - An Overview," *Int. J. Pharma Res. Rev.*, vol. 2, no. 3, pp. 11–21, 2013.

[42] M. P. Patel, R. R. Patel, and J. K. Patel, "Chitosan Mediated Targeted Drug Delivery System: A Review," *J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 13, no. 4, p. 536, Nov. 2010, doi: 10.18433/J3JC7C.

[43] K. Rani and S. Paliwal, "A Review on Targeted Drug Delivery: its Entire Focus on Advanced Therapeutics and Diagnostics," *Sch. J. Appl. Med. Sci.*, vol. 2, no. 1C, pp. 328–331, 2014.

[44] A. Kumar, X. Zhang, and X.-J. Liang, "Gold nanoparticles: Emerging paradigm for targeted drug delivery system," *Biotechnol. Adv.*, vol. 31, no. 5, pp. 593–606, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.10.002.

[45] T. D. Clemons, R. Singh, A. Sorolla, N. Chaudhari, A. Hubbard, and K. S. Iyer, "Distinction Between Active and Passive Targeting of Nanoparticles Dictate Their Overall Therapeutic Efficacy," *Langmuir*, vol. 34, no. 50, pp. 15343–15349, Dec. 2018, doi: 10.1021/acs.langmuir.8b02946.

[46] R. Sinha, G. J. Kim, S. Nie, and D. M. Shin, "Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery," *Mol. Cancer Ther.*, vol. 5, no. 8, pp. 1909–1917, Aug. 2006, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0141.

[47] D. Kebebe, Y. Liu, Y. Wu, M. Vilakhamxay, Z. Liu, and J. Li, "Tumor-targeting delivery of herb-based drugs with cell-penetrating/tumor-targeting peptide-modified nanocarriers," *Int. J. Nanomedicine*, vol. Volume 13, pp. 1425–1442, Mar. 2018, doi: 10.2147/IJN.S156616.

[48] F. Danhier, O. Feron, and V. Préat, "To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery," *J. Control. Release*, vol. 148, no. 2, pp. 135–146, Dec. 2010, doi:

10.1016/j.jconrel.2010.08.027.

[49] S. D. Steichen, M. Caldorera-Moore, and N. A. Peppas, "A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 48, no. 3, pp. 416–427, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.ejps.2012.12.006.

[50] J. Vasir, M. Reddy, and V. Labhasetwar, "Nanosystems in Drug Targeting: Opportunities and Challenges," *Curr. Nanosci.*, vol. 1, no. 1, pp. 47–64, Jan. 2005, doi: 10.2174/1573413052953110.

[51] N. Muhamad, T. Plengsuriyakarn, and K. Na-Bangchang, "Application of active targeting nanoparticle delivery system for chemotherapeutic drugs and traditional/herbal medicines in cancer therapy: a systematic review," *Int. J. Nanomedicine*, vol. Volume 13, pp. 3921–3935, Jul. 2018, doi: 10.2147/IJN.S165210.

[52] F. Salahpour Anarjan, "Active targeting drug delivery nanocarriers: Ligands," *Nano-Structures & Nano-Objects*, vol. 19, p. 100370, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.nanoso.2019.100370.

[53] A. Behera and S. Padhi, "Passive and active targeting strategies for the delivery of the camptothecin anticancer drug: a review," *Environ. Chem. Lett.*, vol. 18, no. 5, pp. 1557–1567, Sep. 2020, doi: 10.1007/s10311-020-01022-9.

[54] N. Raval, R. Maheshwari, D. Kalyane, S. R. Youngren-Ortiz, M. B. Chougule, and R. K. Tekade, "Importance of Physicochemical Characterization of Nanoparticles in Pharmaceutical Product Development," in *Basic Fundamentals of Drug Delivery*, Elsevier, 2019, pp. 369–400. doi: 10.1016/B978-0-12-817909-3.00010-8.

[55] B. Y. Shekunov, P. Chattopadhyay, H. H. Y. Tong, and A. H. L. Chow, "Particle Size Analysis in Pharmaceutics: Principles, Methods and Applications," *Pharm. Res.*, vol. 24, no. 2, pp. 203–227, Feb. 2007, doi: 10.1007/s11095-006-9146-7.

[56] T. Mudalige, H. Qu, D. Van Haute, S. M. Ansar, A. Paredes, and T. Ingle, "Characterization of Nanomaterials," in *Nanomaterials for Food Applications*, Elsevier, 2019, pp. 313–353. doi: 10.1016/B978-0-12-814130-4.00011-7.

[57] S. Bhattacharjee, "DLS and zeta potential – What they are and what they are not?," *J. Control. Release*, vol. 235, pp. 337–351, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.jconrel.2016.06.017.

[58] M. A. Islam, S. Barua, and D. Barua, "A multiscale modeling study of particle size effects on the tissue penetration efficacy of drug-delivery nanoparticles," *BMC Syst. Biol.*, vol. 11, no. 1, p. 113, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12918-017-0491-4.

[59] M. Gumustas, C. T. Sengel-Turk, A. Gumustas, S. A. Ozkan, and B. Uslu, "Effect of Polymer-Based Nanoparticles on the Assay of Antimicrobial Drug Delivery Systems," in *Multifunctional Systems for Combined Delivery, Biosensing and Diagnostics*, Elsevier, 2017, pp. 67–108. doi: 10.1016/B978-0-323-52725-5.00005-8.

[60] V. R. Salvi and P. Pawar, “Nanostructured lipid carriers (NLC) system: A novel drug targeting carrier,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 51, pp. 255–267, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2019.02.017.

[61] P. M. V. Raja and A. R. Barron, “Zeta Potential Analysis,” 2022. https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Physical_Methods_in_Chemistry_and_Nano_Science_(Barron)/02%3A_Physical_and_Thermal_Analysis/2.05%3A_Zeta_Potential_Analysis#:~:text=Zeta potential is a parameter,affect stability of colloidal pa (accessed Jun. 30, 2022).

[62] D. Hanaor, M. Michelazzi, C. Leonelli, and C. C. Sorrell, “The effects of carboxylic acids on the aqueous dispersion and electrophoretic deposition of ZrO2,” *J. Eur. Ceram. Soc.*, vol. 32, no. 1, pp. 235–244, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.jeurceramsoc.2011.08.015.

[63] “Saline (medicine).” https://en.wikipedia.org/wiki/Saline_(medicine) (accessed Jul. 12, 2022).

[64] “Phosphate-buffered saline.” https://en.wikipedia.org/wiki/Phosphate-buffered_saline (accessed Jul. 12, 2022).

[65] “WHAT IS THE DIFFERENCE BETWEEN GLUCOSE & DEXTROSE?” https://www.liftglucose.com/what-is-the-difference-between-glucose-dextrose/ (accessed Jul. 12, 2022).

[66] “dextrose 5% in water.” https://www.drugs.com/dextrose-5-in-water.html (accessed Jul. 12, 2022).

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. **Rabia Nur CAN**, Dolunay ŞAKAR, " Synthesis and Characterization of Poly(isobutylene-alt-maleic anhydride)-pregabalin Copolymer-drug Delivery System in Catalyst Media" 8th International Conference on New Trends in Chemistry, Famagusta, North Cyprus, pp 27, 16-18 Mayıs 2022 (Sözlü Sunum)
2. **Rabia Nur CAN**, Dolunay ŞAKAR, "Poli(izobutilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin Katalizörsüz Ortamda Sentezi ve Karakterizasyonu," 34. ULUSAL KİMYA KONGRESİ, Yalova, Türkiye, ps-168, 1-6 Eylül 2022 (Poster Sunum)