T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOPOLİMER-LEVETİRASETAM İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİNİN SENTEZLENMESİ VE KARAKTERİZASYONU

Onur KÖSE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Fizikokimya Programı

Danışman

Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Şubat, 2023

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOPOLİMER-LEVETİRASETAM İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİNİN SENTEZLENMESİ VE KARAKTERİZASYONU

Onur KÖSE tarafından hazırlanan tez çalışması 08.02.2023 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 Kopolimer-Levetirasetam 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.

Onur KÖSE

İmza

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin FYL-2022-4881 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Aileme

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın danışmanlığını yapan, lisans ve yüksek lisans hayatım süresince değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli ve danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren Sayın Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN' a teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Tez çalışmamı Proje Numarası: FYL-2022-4881 ile destekleyen Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine çok teşekkür ediyorum.

Eğitim hayatım boyunca ve hayatımın her alanında her türlü desteğini esirgemeyen ve mutluluğumu paylaşan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Onur KÖSE

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ X

KISALTMA LİSTESİ Xİ

ŞEKİL LİSTESİ Xİİ

TABLO LİSTESİ XVİ

ÖZET XX

ABSTRACT XXİİ

1 GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1

1.2 Tezin Amacı 3

1.3 Hipotez 3

2 GENEL BİLGİ 4

2.1 İlaç Taşıma Sistemleri Hakkında Genel Bilgi 4

2.1.1 İlaç Taşıma Sistemlerinin Kullanım Amaçları ve Kullanım Alanları 4

2.1.2 İlaç Taşıma Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları 6

2.2 Polimer Bazlı İlaç Taşıma Sistemleri 6

2.2.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler 7

2.2.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler 7

2.2.3 Solventle Aktive Edilen Sistemler 9

2.2.4 Manyetik Olarak Kontrollü Sistemler 10

2.3 İlaç Taşıma Sistemlerinde Polimerler 11

2.4 Polimerler Hakkında Genel Bilgiler 12

2.5 Polimerlerin Sınıflandırılması 13

2.5.1 Molekül Kütlelerinin Büyüklüğüne Göre Polimerler 13

2.5.2 Oluşumuna Göre Polimerler 13

2.5.3 Kaynağına Göre Polimerler 14

2.5.4 Polimerleşme Tepkilerine Göre Polimerler 14

2.5.5 Ana Zincirin Kimyasal Yapısına Göre Polimerler 14

2.5.6 Zincirin Fiziksel Yapısına Göre Polimerler....14
2.5.7 Yığılışma Şekline Göre Polimerler....15
2.5.8 İçerdikleri Fonksiyonel Gruplara Göre Polimerler....15
2.5.9 Tekrarlanan Birimlerin Kimyasal Bileşimine Göre Polimerler....15
2.5.10 Isıya Karşı Davranışlarına Göre Polimerler....15
2.5.11 Teknolojik Özelliklerine Göre Polimerler....16
2.6 Maleik Anhidrit Kopolimeri....16
2.6.1 İlaç Taşıma Sistemlerinde Maleik Anhidrit....16
2.7 Levetirasetam İlaç Etken Maddesinin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri....16

3 DENEYSEL ÇALIŞMALAR 18

3.1 Kullanılan Cihazlar, Kimyasal Maddeler ve Yapay Vücut Sıvıları....18
3.1.1 Kullanılan Cihazlar....18
3.1.2 Kullanılan Maddeler....18
3.2 Yapay Vücut Sıvıları....18
3.3 Zeta Potansiyel ve UV/VIS Ölçümleri....18
3.4 Zeta Potansiyeli ve pH İlişkisi....19
3.5 Partikül Boyutu ve Ölçümü....20
3.6 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri....21
3.7 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri....21
3.8 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri....22
3.9 Sentez Yöntemi....22
3.9.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörsüz Ortamda Sentezi....22
3.9.2 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörsüz Ortamda Sentezi....23
3.9.3 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörsüz Ortamda Sentezi....24

4 DENEYSEL VERİLER 26

4.1 Levetirasetam....26

4.1.1 Levetirasetam İlaç Etken Maddesinin Spektroskopik Analizi.....26
4.1.2 Levetirasetam İlaç Etken Maddesinin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi.....27
4.1.3 Levetirasetam İlaç Etken Maddesinin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi 29
4.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) 35
4.2.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Spektroskopik Analizi 35
4.2.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 38
4.2.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi 39
4.3 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) 45
4.3.1 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Spektroskopik Analizi..45
4.3.2 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 47
4.3.3 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi.....48
4.4 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit).....54
4.4.1 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Spektroskopik Analizi 54
4.4.2 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 56
4.4.3 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi 58
4.5 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu 63
4.5.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi.....64
4.5.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi.....66
4.5.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi 68

4.6 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu.....73
4.6.1 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi 74
4.6.2 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi.....76
4.6.3 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi.....77
4.7 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu 83
4.7.1 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi.....84
4.7.2 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi.....86
4.7.3 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi 88
5 SONUÇ VE ÖNERİLER **95**
KAYNAKÇA **105**
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **112**

SİMGE LİSTESİ

DP_w	Ağırlıkça Ortalama Polimerizasyon Derecesi
k_B	Boltzmann Sabiti
ε_0	Boş Alanın Geçirgenliği
λ	Dalga Boyu
κ-1	Debye Uzunluğu
°	Derece
°C	Derece Santigrat
E	Dielektrik sabiti
D	Difüzyon Katsayısı
η	Dinamik Viskozite
ε	Elektrik Alan Şiddeti
g	Gram
ν	Hız
MHz	Megahertz
μm	Mikrometre
mV	Milivolt
ppm	Milyonda Bir Birim
μ	Mobilite
$\overline{M}_w$	Molekül Ağırlığı Ağırlık Ortalaması
nm	Nanometre
εr	Ortamın Geçirgenliği
^1H	Proton
T	Sıcaklık
M_p	Tekrar Eden Birim Molekül Ağırlığı
ζ	Zeta Potansiyeli

KISALTMA LİSTESİ

^{1}H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
ATR	Azaltılmış Toplam Yansıma
DMSO	Dimetil Sülfoksit
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi
FDA	Gıda ve İlaç Birliği
IEP	İzoelektrik Nokta
LEV	Levetirasetam
MA	Maleik Anhidrit
PBS	Fosfat Tamponlu Salin Çözeltisi
PDI	Polidispersite İndeksi
PEMA	Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)
PEMA-LEV	Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam
PIBAMA	Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)
PIBAMA-LEV	Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam
PMVEMA	Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)
PMVEMA-LEV	Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam
UV/VIS	Ultraviyole/Görünür

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 İlaç alımında kullanılan farklı yöntemlerin vücuttaki ilaç konsantrasyonuna etkisi..... 5

Şekil 2.2 (a) Her iki matris için ilaç difüzyon görünümü (b) ve rezervuar sistemi 7

Şekil 2.3 Biyolojik olarak bozunabilir kimyasal bağlar..... 8

Şekil 2.4 Polimer-ilaç konjuge yapısı 8

Şekil 2.5 Polimer zincirlerinin biyodegradasyonu 9

Şekil 2.6 (a) Yüzey biyoerozyonu (b) yığın biyoerozyonu 9

Şekil 2.7 Polimerik bir matrisin şişmesinden kaynaklanan ilaç salımı 10

Şekil 2.8 Osmoz yoluyla kontrollü ilaç salım sistemi şeması 10

Şekil 2.9 İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler 11

Şekil 2.10 Polimer zincir biçim ve ilişkilerinin şematik gösterimi 13

Şekil 2.11 Levetirasetam ilaç etken maddesini kimyasal yapısı..... 17

Şekil 3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin kimyasal yapısı 21

Şekil 3.2 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin kimyasal yapısı 21

Şekil 3.3 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin kimyasal yapısı..... 22

Şekil 3.4 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam (1:1) oranında polimer ilaç taşıma sisteminin, katalizörsüz ortamda sentez şeması... 23

Şekil 3.5 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam (1:1) oranında polimer ilaç taşıma sisteminin, katalizörsüz ortamda sentez şeması... 24

Şekil 3.6 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam (1:1) oranında polimer ilaç taşıma sisteminin, katalizörsüz ortamda sentez şeması..... 25

Şekil 4.1 Levetirasetam ilaç etken maddesinin FTIR/ATR spektrumu..... 26

Şekil 4.2 Levetirasetam ilaç etken maddesinin 1H-NMR spektrumu 27

Şekil 4.3 Levetirasetam ilaç etken maddesinin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 29

Şekil 4.4 Levetirasetam ilaç etken maddesinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 31

Şekil 4.5 Levetirasetam ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 33
Şekil 4.6 Levetirasetam ilaç etken maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 35
Şekil 4.7 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin FTIR/ATR spektrumu..... 36
Şekil 4.8 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin 1H-NMR spektrumu..... 37
Şekil 4.9 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi..... 39
Şekil 4.10 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi..... 41
Şekil 4.11 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 43
Şekil 4.12 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi..... 45
Şekil 4.13 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin FTIR/ATR spektrumu 46
Şekil 4.14 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin 1H-NMR spektrumu 46
Şekil 4.15 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 48
Şekil 4.16 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi..... 50
Şekil 4.17 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 52
Şekil 4.18 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi..... 54

Şekil 4.19 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin FTIR/ATR spektrumu . 55
Şekil 4.20 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin 1H-NMR spektrumu ... 55
Şekil 4.21 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 57
Şekil 4.22 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 59
Şekil 4.23 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 61
Şekil 4.24 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 63
Şekil 4.25 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin FTIR/ATR spektrumu..... 64
Şekil 4.26 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin 1H-NMR spektrumu..... 65
Şekil 4.27 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 67
Şekil 4.28 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi..... 69
Şekil 4.29 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 71
Şekil 4.30 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi..... 73
Şekil 4.31 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin FTIR/ATR spektrumu..... 74
Şekil 4.32 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin 1H-NMR spektrumu 75

Şekil 4.33 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 77
Şekil 4.34 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 79
Şekil 4.35 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 81
Şekil 4.36 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 83
Şekil 4.37 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin FTIR/ATR spektrumu 84
Şekil 4.38 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin 1H-NMR spektrumu 85
Şekil 4.39 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 88
Şekil 4.40 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 90
Şekil 4.41 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 92
Şekil 4.42 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi 94

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 İlaç taşıyıcı sistemlerin çeşitleri 5

Tablo 2.2 İlaç taşıma sistemlerinin avantajları ve dezavantajları 6

Tablo 3.1 Zeta potansiyeli ve stabilite karşılaştırması 19

Tablo 3.2 Karakterizasyon ölçümleri için hazırlanan çözeltilerin konsantrasyonları (mg.mL-1) 20

Tablo 4.1 Levetirasetam ilaç etken maddesinin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi .. 28

Tablo 4.2 Levetirasetam ilaç etken maddesinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi..... 30

Tablo 4.3 Levetirasetam ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 32

Tablo 4.4 Levetirasetam ilaç etken maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 34

Tablo 4.5 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi 38

Tablo 4.6 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 40

Tablo 4.7 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 42

Tablo 4.8 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 44

Tablo 4.9 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi 47

Tablo 4.10 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 49

Tablo 4.11 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 51

Tablo 4.12 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi..... 53

Tablo 4.13 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi 56

Tablo 4.14 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 58

Tablo 4.15 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi..... 60

Tablo 4.16 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 62

Tablo 4.17 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi 66

Tablo 4.18 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 68

Tablo 4.19 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 70

Tablo 4.20 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 72

Tablo 4.21 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi 76

Tablo 4.22 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 78

Tablo 4.23 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 80

Tablo 4.24 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 82

Tablo 4.25 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi 87

Tablo 4.26 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 89

Tablo 4.27 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 91

Tablo 4.28 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi 93

Tablo 5.1 Kopolimerler ve kopolimer-ilaç taşıma sistemleri ile yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen veriler 103

ÖZET

Kopolimer-Levetirasetam İlaç Taşıma Sistemlerinin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu

Onur KÖSE

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Yeni bir ilaç molekülü geliştirmek pahalı ve zaman alan bir süreçtir. Bu nedenle, mevcut aktif bileşenlerin etkinliğini ve güvenliğini artırmak için, aktif bileşenlerin salınımını ve yerini kontrol etmek, doz sayısını azaltmak, dayanıklılıklarını artırmak vb. gereklidir. Farklı yaklaşımları uygulamak için yeni ilaç dağıtım sistemleri geliştirilmiştir. Uygun bir ilaç taşıyıcı sistem, aktif maddeyi istenilen doku ve/veya organa istenilen hız ve zamanda taşımalıdır. Etkin maddenin hedef doku veya organa taşınıp salınmasını sağlayan sistemlere hedefli ilaç taşıyıcı sistemler, etkin maddenin salınım hızını kontrolünü sağlayan sistemlere ise kontrollü salım sistemleri adı verilir. Kontrollü ilaç salma sistemlerinin çoğu kopolimer ilaç taşıma sistemleridir. Etkili serbest bırakma için bu sistemlerin etkileşimini ve kararlılığını anlamak çok önemlidir. Zeta potansiyeli ölçümleri bu bilgi için önemlidir. Mobilite ve partikül boyutu ölçümleri de ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılan parametrelerdir.

Bu çalışmada, epilepsi tedavisinde kullanılan Levetirasetam ilaç etken maddesinin toksik olmayan, vücut ile biyouyumlu, 3 farklı maleik anhidrit kopolimerlerine

bağlanarak sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin ayrı ayrı farklı pH'larda ve farklı vücut sıvıları ortamlarındaki yüzey yük yoğunluklarını zeta potansiyel ile ilaç salınımını UV/VIS ölçümü ile inceleyerek kararlı oldukları şartların belirlenmesi projenin kapsamı arasındadır. Bu özelliklerin incelenmesi ile sentezlenen polimer-ilaç taşıma sistemlerinin çalışma şartlarına yönelik araştırmalara ışık tutacaktır.

Bu amaçla, katalizörsüz ortamda sentezlenmiş poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam, poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam ve poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam (1:1) kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin kararlılıkları farklı pH değerlerinde ve %5'lik dekstroz, fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) ve %0.9'luk izotonik NaCl, yapay vücut sıvısı ortamlarında partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli gibi zetasizer ölçümleri alındı. Kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin aktivitelerini koruduğu optimum koşulları bulmak için farklı pH değerlerinde ve %5'lik dekstroz, PBS (fosfat tamponlu tuzlu su) ve %0.9'luk izotonik NaCl, yapay vücut sıvısı ortamlarında ve vücut sıcaklığında zamana bağlı olarak maksimum absorbsiyon değeri değişimleri UV/VIS spektrum ölçümleri alınarak araştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin kararlı ve aktif olduğu optimum şartlar belirlendi.

Anahtar Kelimeler: İlaç taşıma sistemleri, levetirasetam, zeta potansiyel, kararlılık, aktivite.

ABSTRACT

Synthesis and Characterization of Copolymer Levetiracetam Drug Delivery System

Onur KÖSE

Department of Chemistry

Master of Science Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

The development of a new drug molecule is a costly and time-consuming process. For this reason, it is necessary to control the release rate and location of the active substances, to reduce the number of dosing, to increase their durability, etc. in order to increase the effectiveness and safety of existing active substances. New drug delivery systems have been developed to realize different approaches. A suitable drug delivery system should transport the active agent to the wanted tissue and/or organ at the wanted rate and time. Systems that transport the active substance to the wanted tissue and/or organ are called targeted drug delivery systems, and systems that control the release rate of the active substance are called controlled release systems. Copolymer drug delivery systems constitute most of the controlled drug release systems. Knowing the interaction and stability of these systems is essential for an effective release. Zeta potential measurements are important for this information. Mobility and particle size measurements are also parameters used in drug delivery systems.

In this study, the surface charge densities of the copolymer-drug delivery systems, which are synthesized by binding to 3 different maleicanhydride copolymers of Levetiracetam active substance used in the treatment of epilepsy, which are non-toxic, compatible with the body, separately at different pHs and in different body fluids, are determined by the zeta potential, the drug release by UV/VIS. It is within the scope of the thesis to determine the conditions on which they are determined by examining them with UV/VIS measurements. By examining these properties, it will shed light on the studies on the working conditions of the synthesized polymer-drug delivery systems.

For this purpose, the stability of poly(methyl vinyl ether-sub-maleic anhydride)-levetiracetam, poly(isobutylene-sub-maleic anhydride)-levetiracetam and poly(ethylene-sub-maleic anhydride)-levetiracetam (1:1) copolymer-drug delivery systmes synthesized in non catalyst media at different pH values and zetasizer measurements such as particle size, polydispersity, mobility and zeta potential were taken in 5% dextrose, phosphate buffered saline (PBS) and 0.9% isotonic NaCl, artificial body fluid environments. In order to identify the optimum environment in which the copolymer-drug delivery systems remain active, the maximum absorption value changes depending on time in different pH values and in 5% dextrose, phosphate buffered saline (PBS) and 0.9% isotonic NaCl, artificial body fluid environments UV/VIS spectrum measurements were taken. According to the results obtained, the optimum environment and conditions in which the synthesized copolymer-drug delivery systems were stable and active were identified.

Keywords: Drug delivery systems, levetiracetam, zeta potential, stability, activity.

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

İlaç taşıma sistemleri, terapötik etki sağlayacak farmasötiklerin vücuda alımı olarak tanımlanmaktadır [1]. İlaç Taşıma Sistemlerini kullanmanın temel amacı, sadece biyolojik olarak aktif bir bileşiğin kontrollü bir şekilde (zaman periyodu ve salım hızı) iletimi değil, aynı zamanda vücuttaki ilaç seviyesini terapötik etki seviyesi aralığında tutmaktır. Ayrıca, ilacı doğrudan hedeflenen organ veya dokuya yönlendirebilir [2]. Bu özellikleri sağlayan ilaç taşıyıcılar, genellikle ilaç salım sisteminin verimliliğini artırmak için manipüle edilebilen polimerlerden (biyopolimerler veya sentetik polimerler) seçilir. Maleik anhidritin kapalı formülü $C_4H_2O_3$ olup kaynama ve erime noktaları 202 ^oC , 52.8 ^oC'dir. 98.06 g/mol molekül ağırlığına sahip olan maleik anhidrit, beyaz renkli ve nem çekici özelliği vardır ve organik çözücülerde kolaylıkla çözünebilir [3]. Maleik anhidritin polimerleşme reaksiyonlarında kullanılmasının en büyük sebebi kompleks oluşturarak bunun üzerinden kopolimler meydana getirmesidir. Bu komplekse yük transfer kompleksi denir [4-5] Genellikle maleik anhidrit kopolimerleri ardışık yapıda bulunur [6]. Maleik anhidrit yapısında bulunan anhidrit ya da karboksilik asit grupları sayesinde kolaylık reaksiyona girebilir. [37]. Son olarak, maleik anhidrit kopolimerleri, aktif farmasötik bileşenleri amidasyon ve esterleşme reaksiyonları yoluyla bağlayabilmeleri ve hidroliz sonucunda tekrar çevreye salabilmeleri nedeniyle kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadır [8].

Polianhidritlerin ilk sentezi Bucher ve Slade tarafından rapor edilmiştir [9]. Langer ve arkadaşları 1980'lerde polianhidritleri, ilaç taşıma sistemleri için ideal aday olarak öne sürmüştür [10]. Polianhidritlerden polimaleikanhidritler biyomedikal uygulamalarda doku ile uyumlu oldukları için ilaç taşıma sistemlerinde çok tercih edilmektedir. [11] Levetirasetam, (α-etil-2-okso-1-pirolidin asetamid)'in S-enantiyomeridir ve kısmi başlangıçlı, miyoklonik veya tonik-klonik nöbetler için ek tedavi yöntemi olarak kullanılan bir ilaç etken maddesidir [12]. Diğer anti-epilepsi ilaçlarından farklı olarak,

levetirasetamın etki mekanizmaları, sinaptik vezikül proteini 2A'ya nöronal bağlanmayı, intranöronal depolardan kalsiyum salınımını inhibe etmeyi, gama-aminobutirik asit ve glisin kapılı akımların negatif modülatörlerinin aktivitesine karşı çıkmayı ve nöronlar arasındaki aşırı senkronize aktiviteyi inhibe etmeyi içerir. Ayrıca levetirasetam, N-tipi kalsiyum kanallarını inhibe eder. Levetirasetam, hızlı ve tam absorpsiyon, yüksek oral biyoyararlanım, asetamid grubunun hidrolizinden oluşan minimal metabolizma ve esas olarak renal eliminasyon ile ilişkilidir [13]. İlaç taşıma sistemlerinde tercih edilen polimerlerin en önemli özellikleri biyobozunabilir olmalarıdır [14]. Bozunma ürünleri vücudun normal metabolitleridir veya metabolize edilebilen ve vücuttan kolayca temizlenebilen ürünlerdir [15]. Ayrıca, suda kolaylıkla çözünebilen ilaçların hedef doku organa yavaş salınımı, çözünürlülüğü düşük olan ilaçların biyouygunluğunu arttırmada, aynı formülasyona sahip birden fazla ilacın birlikte salınımında polimer taşıyıcısının temizlenebilmesi, toksisitesi yüksek olan ilaçların salınımında hücre ve dokulara hedeflenmek gibi önemli avantajları bulunmaktadır.

Bu önemli üstünlükleri ve özellikleri nedeniyle ilaç taşıyıcı sistemler pek çok farklı alanlarda çalışan bilim insanları için yoğun bir ilgi çekmektedir [16]. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, leveterisetam genellikle taşıyıcı matriks ile fiziksel bağlanarak salınım çalışmaları yapılmıştır. Bir patent çalışmasında, levetirasetam, mikrokristalin selüloz ve polivinilidenflorürün sulu çözeltisi ile blend yapılmış, elde edilen granüller pudra, magnezyum stearat, hidroksimetilselüloz, laktoz monohidrat, trietilsitrat gibi bir çok katkı maddesi ile kaplanarak salınım ve stabilite çalışmaları yapılmıştır [17] Başka bir araştırma makalesinde, leveterisetam, polilaktid-ko-glikolid gibi biyobozunur bir polimer ile ortak çözücüde çözündürülüp çözücüsü uçurularak hazırlanan polimer ilaç taşıma sistemleri hazırlanmıştır. Bu çalışma sonucunda leveterisetam polimere fiziksel bağlandığı için invitro ortamda polimer matriksden çok çabuk salındığı ve hastayı tedavi etmek için daha fazla dozda ilaç alması gerekliliği ortaya çıkmıştır [18] Polimetakrilat (Eudragit polimerleri) kopolimeri ile surfaktan kullanılarak hazırlanan Levetirasetam içeren granüllerden ilaç salınım çalışmaları yapılmıştır.[19] Yapılan çalışmalar gösteriyor ki Levetirasetam içeren, fiziksel karışım ile hazırlanan tabletler bir çok katkı maddesi içermektedir. Literatürde Levetirasetamın kimyasal bağ ile taşıyıcı bir sisteme bağlandığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

1.2 Tezin Amacı

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit), poli(etilen-alt-maleik anhidrit) ve poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerleri ile Levetirasetam ilaç etken maddesinin (1:1) oranda katalizörsüz ortamda kovalent bağlanarak, biyolojik ortamda parçalanabilen amid bağı oluşumu ile elde edilen 3 farklı kopolimer-ilaç taşıyıcı sisteminin sentezi amaçlanmaktadır. Levetirasetam ilaç etken maddesinde bulunan -NH_2 grubu kopolimerdeki anhidrit halkası ile etkileşerek halka açılması polimerizasyonu ile polimer-ilaç taşıma sistemleri elde edilecektir. Sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin yapısal karakterizasyonu (^{1}HNMR, FT/IR-ATR) ve in vitro ortamda kararlılık ve aktivitelerinin yanı sıra ilaç salınımı farklı pH'larda ve zamanın fonksiyonu olarak farklı vücut sıvılarında (dekstroz, izotonik NaCl, PBS), vücut sıcaklığındaki davranışlarının belirlenmesi polimer-ilaç taşıma sistemlerinin kararlılığı ve salınımı açısından önemli rol oynamaktadır. Polimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı ortamlardaki yüzey yük yoğunluklarının belirlenmesi için zeta potansiyel ölçümleri, partikül boyutları ve UV/VIS spektrumları alınarak hangi ortamlarda daha kararlı ve ilacın aktivitesini koruduğu optimum şartların belirlenmesi amaçlanmaktadır

1.3 Hipotez

İlaç Taşıma Sistemlerini kullanmanın temel amacı, biyolojik olarak aktif bir bileşiğin kontrollü bir şekilde (zaman periyodu ve salım hızı) iletimi ve aynı zamanda vücuttaki ilaç seviyesini terapötik etki seviyesi aralığında tutmaktır. Ayrıca, ilacı doğrudan hedeflenen organ veya dokuya yönlendirebilir. Projemizde, daha az katkı maddesi kullanarak, Levetirasetam ilaç etken maddesini, doku ile uyumlu, aktif anhidrit halkası içeren 3 farklı maleik anhidrit kopolimerine kovalent bağ ile bağlayarak ilacın salınım süresini artırarak, hastanın daha az ilaç alarak uzun süre ilaç almadan günlük hayatına devam etmesine katkı sağlayabilmek adına, Levetirasetam ilaç etken maddesi için farklı ilaç taşıma modeli önermekteyiz.

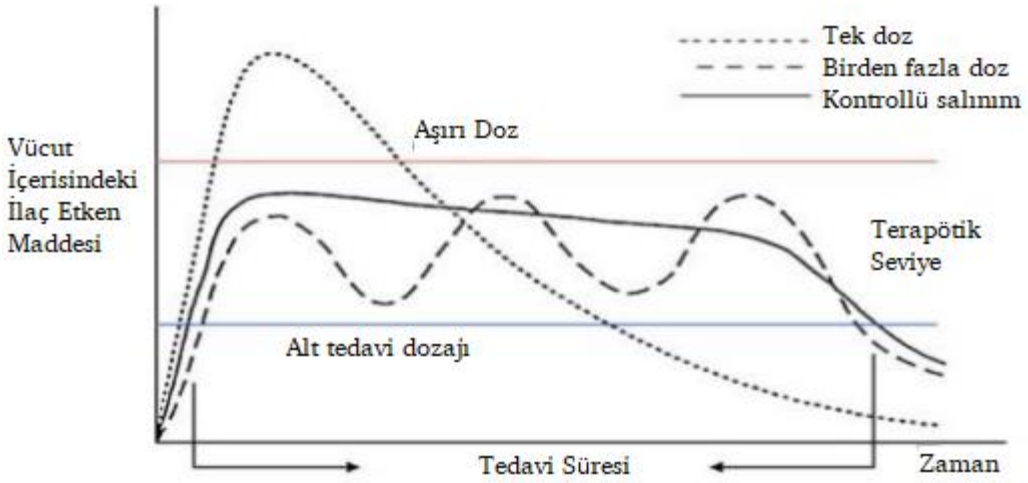
2
GENEL BİLGİ

2.1 İlaç Taşıma Sistemleri Hakkında Genel Bilgi

İlaç taşıma sistemleri, terapötik etki sağlayacak farmasötiklerin vücuda alımı olarak tanımlanmaktadır [1]. İnsan vücuduna ilaçların salınması birkaç anatomik yolla gerçekleştirilebilir [1]. Terapötik etkiyi sağlamak için uygulama yollarının belirlenmesi ve seçimi yüksek önem taşır. Bu nedenle, ilaç ve ilacın özelliklerini, tedavi edilecek hastalığı ve istenen terapötik süreyi uygularken birkaç faktör dikkate alınmalıdır. İlaçlar doğrudan hedef dokuya veya organa uygulanabilir veya sistemik yollarla (oral, parenteral vb.) verilebilir [21]. Farmasötik tedaviler on yıllar önce ya katı hapların (ve sıvıların) oral uygulamasıyla ya da enjekte edilebilir aktif kimyasallarla uygulanıyordu. Ancak, bu uygulamalarda ilaç seviyesinin uzun süre kontrol etmenin imkansızlığı önemli bir dezavantaj oluşturmuştur. Son yirmi yılda, tedavi performansının artırılması için gerekli görülen; hız, zaman aralığı ve salınım hedefi gibi çeşitli parametreleri kontrol etmek için yeni yaklaşımlar ve stratejiler geliştirilmiştir. Bunlar ilaç taşıyıcı sistemlerinin başlangıcı olmuştur [22].

2.1.1 İlaç Taşıma Sistemlerinin Kullanım Amaçları ve Kullanım Alanları

İlaç Taşıma Sistemlerini kullanmanın temel amacı, biyolojik olarak aktif bir bileşiğin kontrollü bir şekilde (zaman periyodu ve salım hızı) iletimi değil, aynı zamanda vücuttaki ilaç seviyesini terapötik etki seviyesi aralığında tutmaktır (Şekil 2.1). Ayrıca, ilacı doğrudan hedeflenen organ veya dokuya yönlendirebilir [2]. Bu özellikleri sağlayan ilaç taşıyıcılar, genellikle ilaç salım sisteminin verimliliğini artırmak için manipüle edilebilen polimerlerden (biyopolimerler veya sentetik polimerler) seçilir.



Şekil 2.1 İlaç alımında kullanılan farklı yöntemlerin vücuttaki ilaç konsantrasyonuna etkisi [2]

Mevcut ve geliştirilmekte olan farmasötik moleküllerin kullanım amaçlarına uygun olarak salınması için ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmeye devam edilmektedir.. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (The U.S. Food and Drug Administration (FDA)) tarafından onaylı farklı kullanım amaçları olan ilaç taşıyıcı sistemler bulunmaktadır [23]. İlaç taşıyıcı sistemlerinin çeşitleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1 İlaç taşıyıcı sistemlerin çeşitleri

1. Miseller
2. Dendrimerler
3. Lipozomlar
4. Nanopartiküller
5. Karbon Nanotüpler

2.1.2 İlaç Taşıma Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları

İlaç taşıma sistemlerinin; ilacın hastaya uyumluluğunu arttırmak ve yan etkilerini azaltmak gibi birden fazla avantajı olduğu gibi bunların yanı sıra çeşitli dezavantajları da mevcuttur [24]. Tablo 2.2'de ilaç taşıma sistemlerinin avantajları ve dezavantajları verilmiştir.

Tablo 2.2 İlaç taşıma sistemlerinin avantajları ve dezavantajları

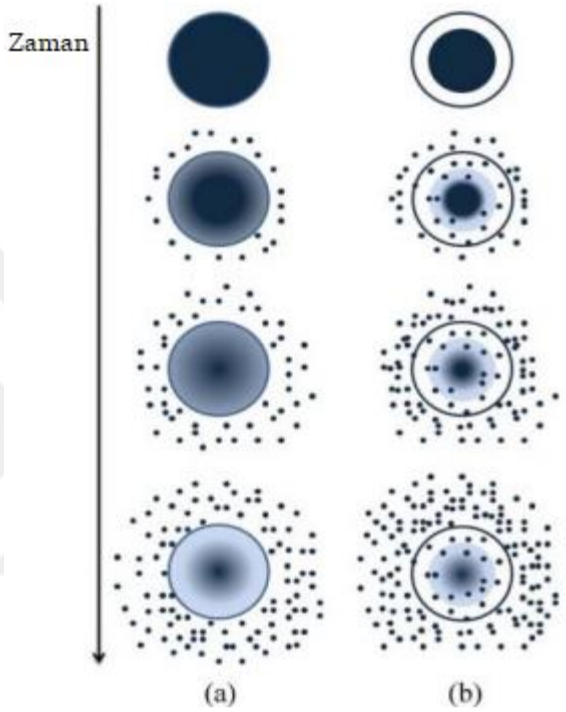
İlaç Taşıma Sistemleri Avantajları	İlaç Taşıma Sistemleri Dezavantajları
İlacın bozunması ve kaybının önlenmesi veya azaltılması	Bazı durumlarda cerrahi müdahalenin gerekmesi
İlaç konsantrasyonundaki ani iniş çıkışların önlenmesi	Yüksek ürün maliyeti
İlacın olumsuz yan etkilerinin önlenmesi	Hastaların ilaç salım cihazı kullanımından rahatsız olması
Doz alım sayısının azaltılması	Malzemelerin toksisite olasılığı
İlacın etki süresinin uzatılması	Zararlı bozunma ürünleri oluşumu
Geliştirilmiş ilaç faydası	

2.2 Polimer Bazlı İlaç Taşıma Sistemleri

En çok yönlü malzeme sınıfı olan polimerler, 30 yıl önce yapılmış olan polimerlerin biyomedikal uygulamalarını değiştirmiştir. Daha sonra, polimer biliminin farmasötik bilimlerle birleşmesi, yeni ilaç taşıma, sistemlerinin tasarımı ve geliştirilmesinde 'yenilik' (fiziksel durum, şekil, boyut ve yüzeyde esneklik) açısından bir sıçramaya yol açtı. Polimerik dağıtım sistemleri esas olarak ilaç dağıtımının zamansal veya uzamsal kontrolünü elde etmeyi amaçlar [25]. Polimer bazlı ilaç taşıma sistemleri dört sınıfta incelenir [26].

2.2.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

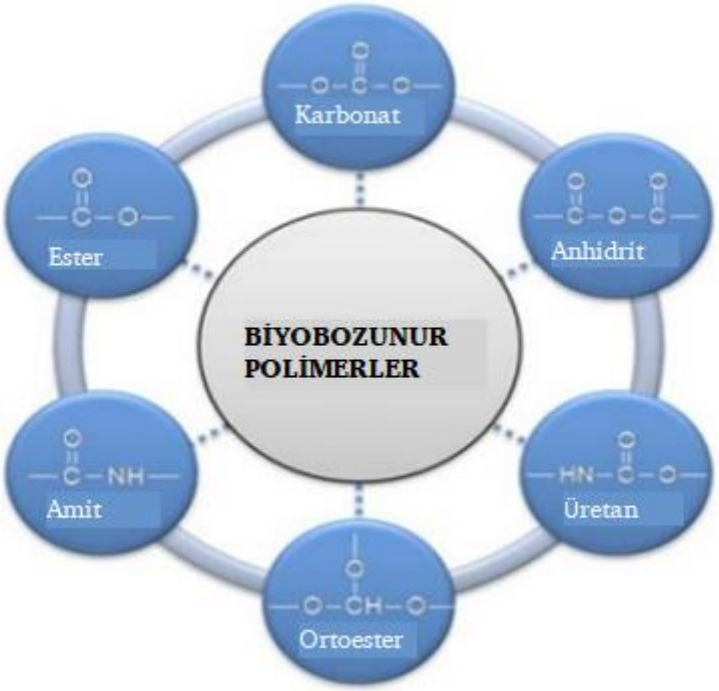
Difüzyon kontrollü sistemler rezervuar ve matris sistemlerinden oluşmaktadır. İki tip sistem vardır; birincisi, ilaç etken maddesi bulunduran bir çekirdeği çevreleyen polimerik bir zara dayanırken, ikincisi ise ilaç etken maddesinin polimer içerisinde homojen olarak dağıtıldığı bir matrise dayanır. Her iki durumda da ilaç salınımını difüzyon ile kontrol edilir (Şekil 2.2) [26].



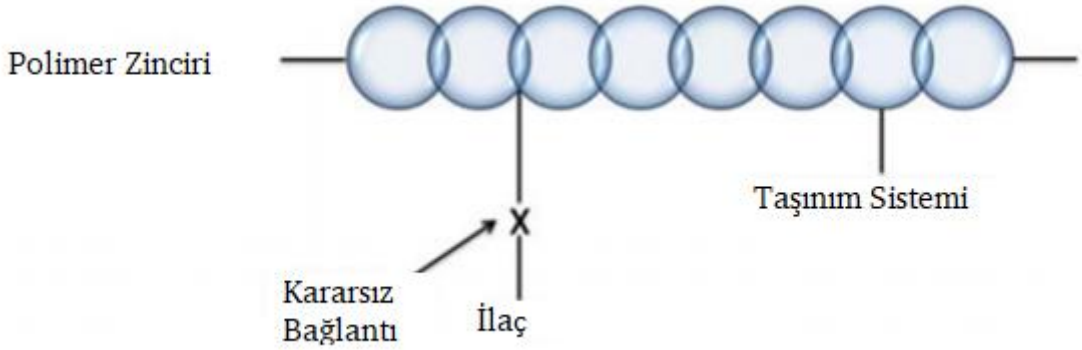
Şekil 2.2 (a) Her iki matris için ilaç difüzyon görünümü (b) ve rezervuar sistemi [26]

2.2.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler

Kimyasal kontrollü sistemler arasında polimer-ilaç konjugatları vardır. Bu yapılar, vücut içerisine girdikten sonra polimer taşıyıcı ile ilaç etken maddesi hidroliz ya da enzim bölünmesi ile birbirlerinden ayrılır. İlacı polimer zincirine bağlamak için farklı türlerde biyolojik olarak bozunabilir veya hidrolize edilebilir kimyasal yapılar kullanılır (Şekil 2.3) [27]. Polimerin hedef doku veya organa taşınması polimer-ilaç konjügatlarının görevidir (Şekil 2.4).

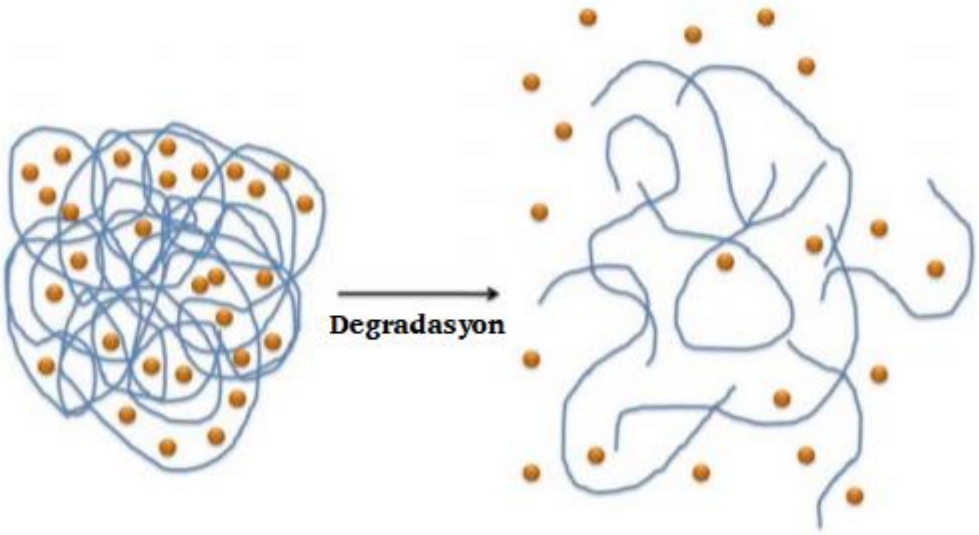


Şekil 2.3 Biyolojik olarak bozunabilir kimyasal bağlar [27]

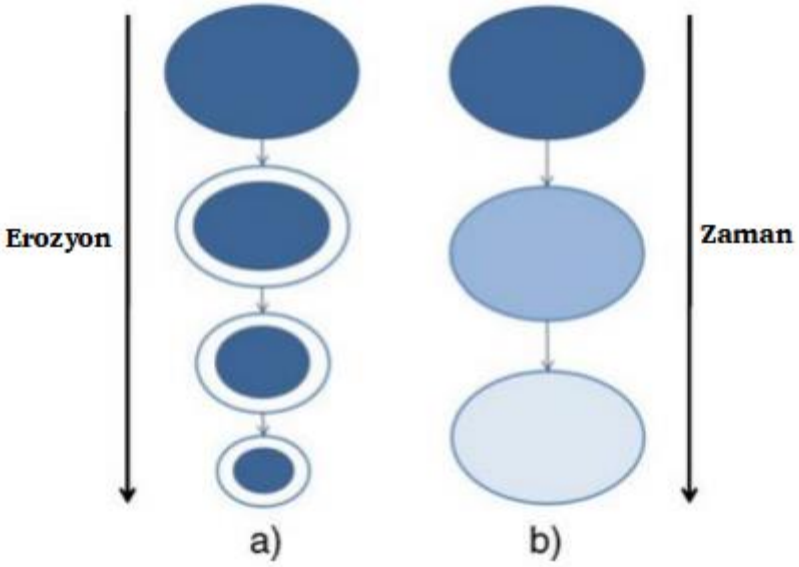


Şekil 2.4 Polimer-ilaç konjuge yapısı [27]

Biyobozunur polimerlerin kullanılmasıyla oluşan bir başka sistem daha vardır. Bu sistemde biyodegradasyon ve biyoerozyon olarak adlandırılan biyobozunmanın nasıl gerçekleştiğini tanımlayan iki kavram yer almaktadır. Moleküllerin ağırlığı azalır ise biyodegradasyon (Şekil 2.5) uygulanırken, sistemin kütlesi azalır ise biyoerozyon kullanılır (Şekil 2.6) [28]. İlaç taşınımı kinetikleri polimer bozunma oranları incelenerek takip edilebilir.



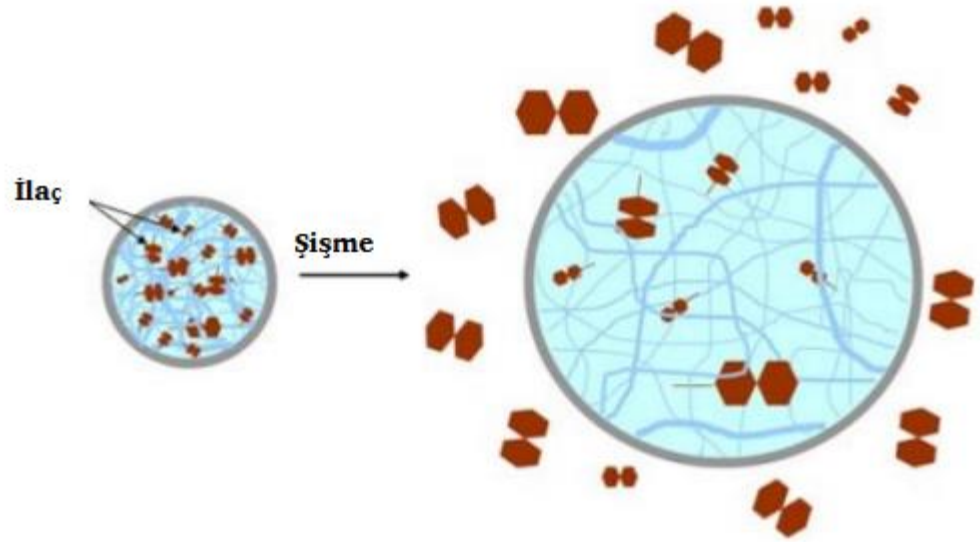
Şekil 2.5 Polimer zincirlerinin biyodegradasyonu [28]



Şekil 2.6 (a) Yüzey biyoerozyonu (b) yığın biyoerozyonu [28]

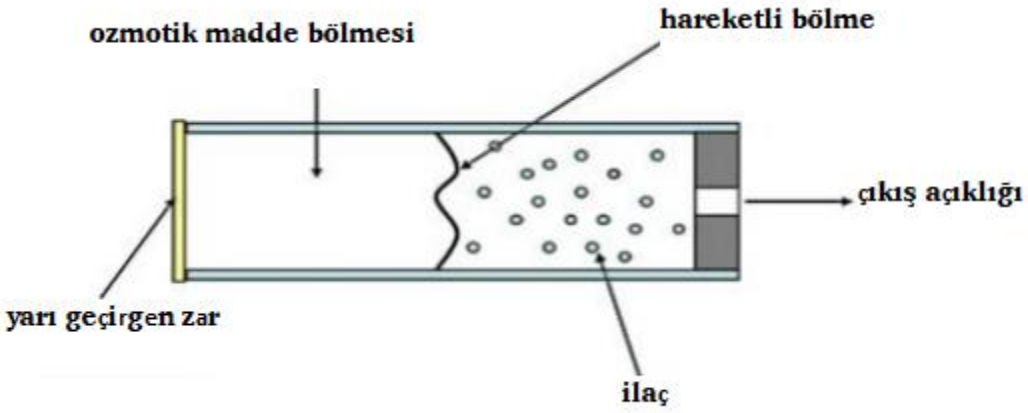
2.2.3 Solventle Aktive Edilen Sistemler

Şişme veya ozmoz ile kontrol edilen sistemlere çözücü ile aktive edilen sistemler denir. Şişme kontrol sistemi, çözünmeden büyük miktarlarda suyu emebilen çapraz bağlı hidrofilik polimer zincirlerine dayanmaktadır. Su tutumu ile sistemdeki ilacın polimer matrisine giren su miktarına bağlı bir oranda dışarı doğru yayılmasını sağlanır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 Polimerik bir matrisin şişmesinden kaynaklanan ilaç salımı [28]

Ozmotik olarak kontrol edilen sistemler, az miktarda ilaç içeren veya ilaç içermeyen çözücünün ilaç içeren bir hazneye aktığı yarı geçirgen zar düzenlemelerine dayanır [29]. Çözücü, ilacın bulunduğu kısımdaki basıncı artırarak ilacın açıklıktan dışarı akmasını sağlar (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 Osmoz yoluyla kontrollü ilaç salım sistemi şeması [29]

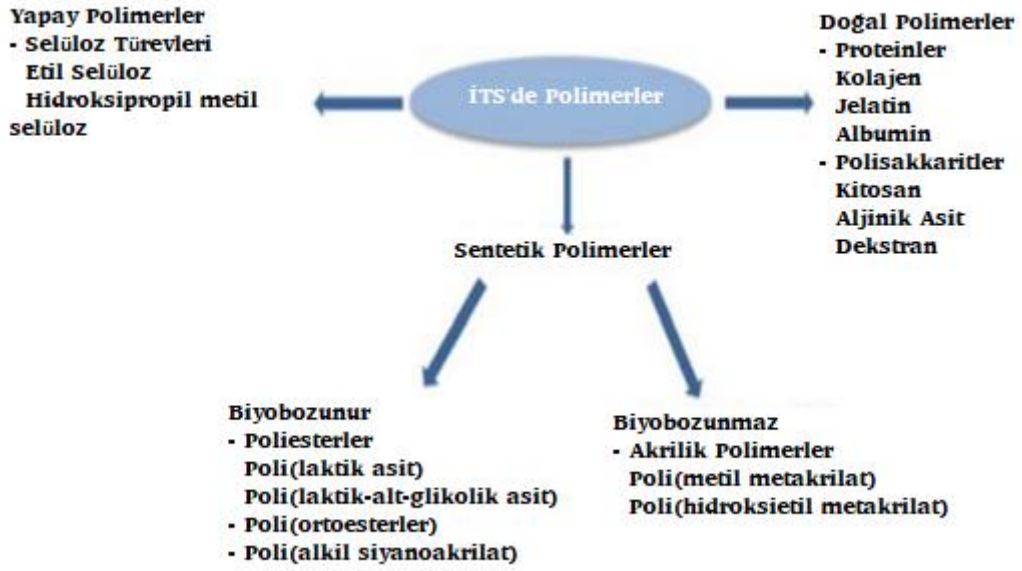
2.2.4 Manyetik Olarak Kontrollü Sistemler

Manyetik kontrol sistemleri tipik olarak polimerleri manyetik parçacıklarla birleştirerek geliştirilir. Bu manyetizmalar nedeniyle, parçacıkların vücuttaki hareketi dışarıdan uygulanan manyetik alanlardan etkilenebilir. Bu özel kuvvet, nihai itici gücü oluşturmak için kan dolaşımının hemodinamiği ile birleşir. Bununla birlikte, parçacık

hareketinin etkin kontrolünü elde etmek için, harici manyetik kuvvetin hemodinamik kuvveti yenmesi gerekir. Bu nedenle canlı organizmalara uygulama istendiğinde düşük manyetik alan değerleri kullanılmalıdır. Bu nedenle oda sıcaklığında manyetizasyonu yüksek olan malzemeler seçilmelidir. Bunlar arasında demir, kobalt ve nikel en çok kullanılanlardır [30]

2.3 İlaç Taşıma Sistemlerinde Polimerler

İlaç taşıyıcı sistemler, biyobozunur olan veya biyobozunur olmayan, doğal veya sentetik polimerler kullanılarak üretilebilir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler [14]

İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler, insan vücudu ile etkileşime girebilmek için bazı özelliklere sahip olmalıdır. Aranılacak ilk özellik biyobozunur olup olmadıklarıdır. Biyobozunur polimerler, ilaç taşyıcı sistemler için çok önemlidir, çünkü insan vücuduna girdikten sonra ekstra maliyet veye çalışma ile çıkarılmaya ihtiyaç bulunmaz. Bozunma ürünleri vücudun normal metabolitleri olabilir ya da ek uygulamaya gerek kalmadan vücut tarafından kolayca atılabilen ürünlerdir [14]. Doğal polimerlerden bazıları uygulama maliyeti olarak düşük ve yüksek biyobozunurlulukları sebebiyle ilaç taşıma sistemleri için tercih edilebilir olmaktadır [14]. Öte yandan, sentetik polimerler, yalnızca yapı taşlarını veya hazırlama tekniklerini değiştirerek,

belirli uygulamalar için belirli özelliklere sahip yeni taşıyıcı sistemler geliştirme olanağı sunar. Sentetik polimerlerin tekrar üretilebilirliği nedeniyle, aynı özelliklere sahip vektör sistemleri kolayca hazırlanabilir [31]. Sentetik polimerler biyolojik olarak parçalanabilir veya bozunmaz olabilir. Biyobozunur sentetik polimerlerde esterler, ortoesterler, üreler veya karbamatlar gibi yapılar omurgaya bağlanır [14]. Bu nedenle, biyolojik olarak parçalanamayan polimerlerin biyolojik olarak parçalanabilirliği, bu fragmanların zincire dahil edilmesiyle arttırılabilir [32]. Diğer bir olası strateji, doğal ve sentetik bloklardan oluşan vektör sistemleri tasarlamaktır. Nihai hedef, doğal polimerlerin (biyobozunurluk ve biyouyumluluk) ve sentetik polimerlerin (mekanik özellikler gibi) en iyi özelliklerini birleştirmektir [33].

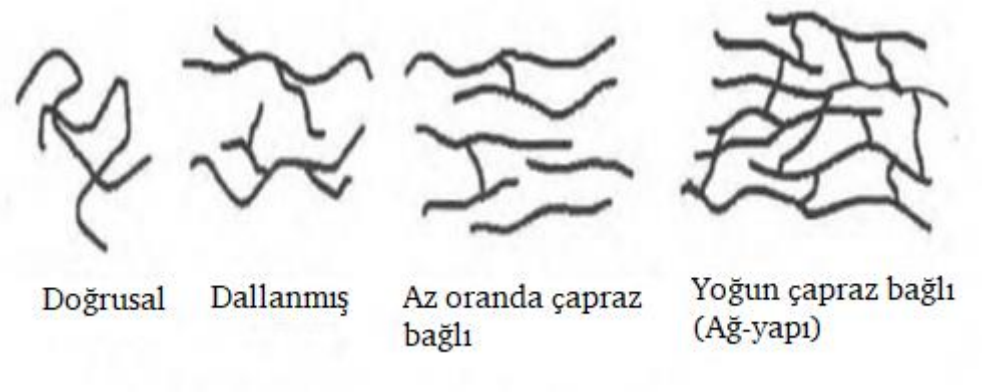
İlaç taşıyıcı sistemlerde polimerlerin kullanılmasının birkaç nedeni vardır. Bunlar için örneğin yapısında farklı fonksiyonel gruplar bulunan, zincirinde hidrofilik ve hidrofobik gruplar içeren polimerler, solventler veya ilaçlarla birlikte özel formülasyonlar hazırlamak mümkündür [15]. Bu nedenlerle suda çözünen ilaçların yavaş salınımı, bu ilaçların biyoyararlanımının artması ve taşıyıcı olarak polimerlerin ortamdan kolay uzaklaştırılması önemli yararlardır. Bu fayda ve avantajlardan dolayı ilaç taşıyıcı sistemler günümüzde bilim adamları arasında şiddetle tercih edilen bir araştırma alanı oluşturmaktadır [16].

2.4 Polimerler Hakkında Genel Bilgiler

Bipolimer, çok sayıda daha küçük molekülden oluşan büyük bir moleküldür. Bu büyük moleküller doğrusal, hafif dallanmış veya yüksek oranda birbirine bağlı olabilir [46]. Bu küçük moleküllere monomer adı verilir ve uygun koşullar sağlanır ise polimerizasyon tepkimesi meydana getirerek birbirleriyle kimyasal bağlanma sonucu polimer moleküllerine dönüşürler [34].

2.4.1 Polimerlerin Moleküler Yapısı

Molekül büyüklüğü, polimerleri diğer klasik kimyasal maddelerden ayıran en önemli özelliktir. Polimer ifadesi ile tüm büyük molekül ağırlığına sahip maddeler tanımlanmış olur [47]. Polimerlerin özelikleri, zincirlerin fiziksel yapıları tarafından belirlenir [34.] Polimer moleküllerinin yapısı Şekil 2.10'da gösterilmiştir. Çapraz bağ oranının yoğun görüldüğü polimerler ağ yapılı olarak adlandırılır [34].



Şekil 2.10 Polimer zincir biçim ve ilişkilerinin şematik gösterimi [34].

2.4.2 Fonksiyonalite

Polimer zincirleri, küçük moleküllerin iki veya daha fazla bağlanma noktası oluşturması ile meydana gelir [48]. Bu, bağlanma noktalarının sayısı ise fonksiyonalite olarak adlandırılır [49-50].

2.5 Polimerlerin Sınıflandırılması

Polimerlerin çok yönlülüğü göz önüne alındığında farklı kriterlere göre sınıflandırılabilirler [51].

2.5.1 Molekül Kütlelerinin Büyüklüğüne Göre Polimerler

a) Oligomerler: Yapısında en fazla 102 tane tekrar eden birim içeren yapılarak oligomer denir [52].

b) Makromoleküller: 102'den büyük polimerleşme derecesine sahip zincir moleküllere makromoleküller denir [53].

c) Jeller: Çapraz bağlarla birbirlerine bağlanan Polimer zincirleri büyük kütle oluşturur ve sonucunda sonsuz molekül kütlesi varsayılır. Bu yapı ise polimerik jel olarak adlandırılır [54]

2.5.2 Oluşumuna Göre Polimerler

a) Doğal Polimerler: Bu gruba doğal yollar ile kendi kendilerine oluşan polimerler dahil edilebilir. Organik kökenli polimerler canlıların bünyesinde bulunurlar. Proteinler, polisakkaritler, selüloz, nişasta bu tür polimerlere örnek olarak gösterilebilir [55].

b)Yarı Sentetik Polimerler: Kimyasal tepkimeler sonucu oluşan doğal polimerlere yarı sentetik polimerler denir. [56].

c)Sentetik Polimerler: Monomer olarak adlandırılan küçük moleküllerin çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşturduğu, kendi kendine değil insanlar tarafından meydana getirilen büyük moleküllere sentetik polimerler denir. [56].

2.5.3 Kaynağına Göre Polimerler

a) Organik Polimerler: Doğal ya da sentetik olmalarına bakılmaksızın organik monomerlerden sentezlenen polimerlere organik polimerler denir [57].

b) İnorganik Polimerler: Oluşumlarından bağımsız olarak inorganik monomerlerden sentezlenen polimerlere inorganik polimerler denir [58]. İnorganik polimerlerin ana zincirinde karbon bulunmaz ve organik polimerlere göre ısıya daha dayanıklı ve daha serttir [59].

2.5.4 Polimerleşme Tepkilerine Göre Polimerler

a) Basamaklı(Kondenzasyon) Polimerler: Yapısında en az iki farklı fonksiyonel grup bulunduran monomerlerin tepkimeye girmesi ile oluşan polimerlerdir [60-62].

b) Zincir Polimerleri: Reaksiyona giren monomerin iyon veya radikal oluşturabilmesi için en az bir çift bağ içermesi gerekir. Çeşitli dış etkiler ile kırılarak çift bağ radikal veya iyona dönüşür ve birbirleri ile tepkimeye girerek zincir polimerlerini verirler [63].

2.5.5 Ana Zincirin Kimyasal Yapısına Göre Polimerler

a)Homozincirli Doymuş Polimerler: Tek elementin atomlarının zincir oluşturması ile meydana gelen polimerlere homozincirli polimer denir [64]

b)Heterozincirli Doymuş Polimerler: En az iki farklı elementin atomlarının zincir oluşturması ile meydana gelen polimerlere heterozincirli polimer denir [65].

c)Doymamış Bağlar İçeren Polimerler: Polimerlerin zincirlerinde rastgele, birer aralıklı veya ardarda dizilmiş ikili veya üçlü doymamış bağlar bulunabilir [66].

2.5.6 Zincirin Fiziksel Yapısına Göre Polimerler

a) Düz Zincirli Polimerler: Polimerin ana iskeletinde birbirlerine tekli bağlar ile bağlanmış aynı cins atomlar bulunuyor ise bu makromolekül düz zincirli polimer olarak adlandırılır [67].

b) Dallanmış Zincirli Polimerler: Bu tür polimerlerde ana iskeleti oluşturan atomlar kovalent bağ ile kendi cinsindeki birden fazla atoma bağlıdır. [67].

c) Çapraz Bağlı Polimerler: İki farklı dallanmış zincirli polimer, birbirlerine dalları ile bağlanabilir. Bu yapı çapraz bağlı polimer olarak adlandırılmaktadır [67].

2.5.7 Yığılışma Şekline Göre Polimerler

Yığılışma şekline göre polimerler ikiye ayrılır, bunlar; amorf veya kristal polimerlerdir. Ancak, polimerler hakkında amorf veya kristal polimer olarak net bir tanımlama yapılamaz. Polimerler büyük moleküllerdir ve aynı ortamda bulunan bir polimer örneğinde polimerlerin molekül büyüklükleri farklılık göstermektedir, bu polimerlerin polidisperliğine bir örnek olarak verilebilir. Sonuç olarak, faz büyüklüğüne göre yorum yapılabilir yani amorf faz büyükse amorf, kristal faz büyükse kristal denilir [68].

2.5.8 İçerdikleri Fonksiyonel Gruplara Göre Polimerler

Zincire bağlı bulunan fonksiyonel gruplara göre de polimerler tanımlanabilir. Örneğin, polihidrokarbonlar, polialkoller, polialdehitler [69]

2.5.9 Tekrarlanan Birimlerin Kimyasal Bileşimine Göre Polimerler

a) Homopolimerler: Polimer zincirindeki tekrarlayan birimlerin kimyasal özellikleri aynı ise bu yapıya homopolimer denir [70].

b) Kopolimerler: Polimer zincirindeki tekrarlayan birimlerin kimyasal özellikleri aynı ise bu yapıya kopolimer denir. Kopolimerler zincirdeki farklı atomların dizilişlerine göre blok, rastgele ve ardışık kopolimerler olarak gruplandırılır.

İki homopolimer zincirinin birbirlerine bağlanması ile ortaya çıkan kopolimere ise “blok kopolimer” denir [70].

2.5.10 Isıya Karşı Davranışlarına Göre Polimerler

a) Termoplastik Polimerler: Düz veya dallanmış zincir yapısında bulunan polimerlerin ısıya maruz bırakılması sonucu akışkan hale gelmesi bu polimerlerin termoplastik olduğunu gösterir [71].

b) Termoset Polimerler: Yapısında çapraz bağlar bulunduran polimerler ısıya maruz bırakıldıkları zaman termoplastikler gibi akışkan hale gelmeyip sertleşir hatta aşırı ısınma sonucu bozunuyor ise bu polimerlere termoset polimerler denir.

2.5.11 Teknolojik Özelliklerine Göre Polimerler

Polimerler endüstrideki kullanım alanlarına göre gruplandırılabilir, örneğin; plastik, ısı yalıtım gibi [72].

2.6 Maleik Anhidrit Kopolimeri

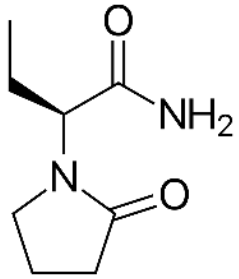
Maleik Anhidrit, polimer sentezinde kullanılan, kolaylıkla etkileşen ve yeni zincire fonksiyonlar kazandıran bir monomerdir [35]. Halkalı yapısı olan maleik anhidrit reaksiyon aşamasında bu halka açılır. Maleik anhidritin farklı kimyasallar ile reaksiyona girmesi sonucu ortaya çıkan maleik anhidrit kopolimerleri, kopolimerleşme ve esterleşme gibi anhidrit zincirleri ile çok sayıda reaksiyon oluşturabilir [35-36]. Maleik anhidritin polimerleşme reaksiyonlarında kullanılmasının en büyük sebebi kompleks oluşturarak bunun üzerinden kopolimler meydana getirmesidir. Bu komplekse yük transfer kompleksi denir [4-5] Genellikle maleik anhidrit kopolimerleri ardışık yapıda bulunur [6]. Maleik anhidrit yapısında bulunan anhidrit ya da karboksilik asit grupları sayesinde kolaylık reaksiyona girebilir. [37]. Son olarak, maleik anhidrit kopolimerleri, aktif farmasötik bileşenleri amidasyon ve esterleşme reaksiyonları yoluyla bağlayabilmeleri ve hidroliz sonucunda tekrar çevreye salabilmeleri nedeniyle kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadır [8].

2.6.1 İlaç Taşıma Sistemlerinde Maleik Anhidrit

Güçlü bir elektron alıcı monomer olan maleik anhidrit, yapısındaki anhidrit halkası sayesinde yüksek reaktivite gösterir olup kolaylıkla reaksiyona girebilmektedir [38]. Polianhidritler, yüksek biyobozunabilirlik ve biyouyumlulukları sebebiyle ilaç taşıma sistemleri hakkındaki araştırmalarda ve geliştirmelerde sıklıkla tercih edilen bir polimer haline gelmektedirler [39].

2.7 Levetirasetam İlaç Etken Maddesinin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Levetirasetam [(S)-a-etil-2-okso-1-pirolidin asetamid], 1999 yılında ABD FDA tarafından yetişkinlerde ve daha sonra 4 yaşındaki çocuklarda kısmi başlangıçlı nöbetlerde ek tedavi için onaylanan geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaçtır [40]. Antiepileptik potansiyeli ilk olarak kemirgen epilepsi modellerinde çeşitli moleküllerin rastgele test edilmesi sırasında keşfedilmiştir [41, 42].



Şekil 2.11 Levetirasetam ilaç etken maddesini kimyasal yapısı

Levetirasetam diğer antiepileptik ilaçlar ile yapısal olarak ilişkili değildir. Ampirik formülü $C_8H_{14}N_2O_2$ ve moleküler ağırlığı 170.21 olan bir pirrolidin türevi olup acı bir tada sahip ve suda çözünen, beyazdan kirli beyaza kadar bir tozdur [43].

Levetirasetam suda yüksek oranda çözünür ve oral alımdan sonra hızla emilir. Pik serum konsantrasyonu 1.3 saatte oluşur. LEV, %95'in üzerinde biyoyararlanıma sahiptir ve plazma proteinine bağlı değildir. Dağılım hacmi 0,5–0,7 l/kg'dır. Dozlama, lineer kinetik ile basitleştirilmiştir. Erişkinlerde ortalama yarı ömür 7 saattir [44]. Levetirasetam tamamen böbrekler yoluyla elimine edilir. Toplam %66'sı değişmeden idrarla atılır ve %24'ü asetamid grubunun hidrolizi ile daha sonra idrarla atılan inaktif bir metabolite metabolize edilir [45].

3
DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1 Kullanılan Cihazlar, Kimyasal Maddeler ve Yapay Vücut Sıvıları

3.1.1 Kullanılan Cihazlar

Heidolph laborota 40001 efficient döner buharlaştırıcı, Thermo Fischer marka Scientific Nicolet iS10 model FTIR/ATR spektrometresi (ATR aparatı ile), Agilent marka 400 MHz Varian VNMRS model Hidrojen NMR spektrometresi, partikül boyutu, Elektroforetik mobilite ve Zeta potansiyeli ölçme cihazı olarak Brookhaven 90 Zeta PALS Zetasizer ve UV-Visible Spektrometresi olarak Shimadzu marka UVmini-1240 UV Visible Spektrofotometresi cihazları kullanıldı.

3.1.2 Kullanılan Maddeler

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit), Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit), Poli(etilen-alt-maleik anhidrit), kopolimerleri Sigma-Aldrich markadır. Levetirasetam ilaç etken maddesi Abdi İbrahim İlaç Firmasından temin edilmiştir. Çalışmada saf su, azot gazı, Merck marka dimetilsülfoksit, HCl , NaOH, ve % 0.9'luk izotonik NaCl çözelti kullanıldı.

3.2 Yapay Vücut Sıvıları

Yapay vücut sıvısı olarak %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi kullanıldı. Kullanılan %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi POLİFARMA firmasından temin edilmiştir. 100 ml enjeksiyonluk su içerisinde 0,9 g Sodyum klorür içermektedir. Elektrolit Yoğunlukları (mEq/L): Sodyum: 154 Klorür: 154 Total Osmolar Konsantrasyon: 308 mOsm/L. %5'lik dekstroz çözeltisi ve Sigma-Aldrich marka fosfat tamponu (PBS) kullanıldı.

3.3 Zeta Potansiyel ve UV/VIS Ölçümleri

Zeta potansiyel, koagülasyon ve dispersiyon hakkında bilgi veren bir ölçümdür. İyonik bir çözeltide, net yüklü nanopartiküller, yüzeylerine güçlü bir şekilde bağlı bir iyon tabakasına (zıt yüklü) sahip olacaktır; buna Stern katmanı denir. İkinci bir dağınık dış katman, gevşek bir şekilde ilişkili iyonlardan oluşur. Bu iki katman toplu olarak

elektrikli çift katman olarak adlandırılır. Parçacık hareket ettikçe (Brown difüzyonu veya uygulanan kuvvet nedeniyle), dağınık katmandaki nanoparçacıkla birlikte hareket eden iyonlar ile toplu dağıtıcıda kalan iyonlar arasında bir ayrım yaratılır. Bu "kayma düzlemi" sınırındaki elektrostatik potansiyele zeta potansiyeli denir ve nanopartikülün yüzey yüküyle ilişkilidir [73]. Zeta potansiyel değerleri, Smoluchowski eşitliğine göre cihazdan otomatik olarak okunmuştur:

$$\mu = \varepsilon.\zeta/\eta \qquad (3.1)$$

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

Tablo 3.1 Zeta potansiyeli ve stabilite karşılaştırması

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

Tablo 3.1'e göre, iyi bir stabilite sağlanması için zeta potansiyeli değerinin yüksek olması (pozitif veya negatif) gerekmektedir. -30 mV'dan düşük ve +30 mV'dan yüksek zeta potansiyel değerine sahip sistemler kararlıdır denilebilinir. Zeta potansiyel değerinin 0 mV olduğu nokta "izoelektrik nokta (IEN)" olarak tanımlanır. İzoelektrik noktada kolloidal sistem en kararsız halde olup pozitif ve negatif yükler eşittir, partikül hareketi gözlenmez [36].

3.4 Zeta Potansiyeli ve pH İlişkisi

Zeta potansiyeli etkileyen faktörlerden en önemlisi pH'dır. Nanopartikülün net yük göstermediği noktaya izoelektrik nokta (IEP) denir. Bu nokta koloidal sistemin en kararsız olduğu pH değeridir [74].

3.5 Partikül Boyutu ve Ölçümü

Polimer lateksler, geleneksel emülsiyon, miniemülsiyon, mikroemülsiyon ve dispersiyon dahil olmak üzere çeşitli polimerizasyon teknikleri ile hazırlanır. Bir dispersiyonda elde edilen bir polimerin en önemli özelliklerinden biri partikül boyutu ve partikül boyutu dağılımıdır (PSD). Bu özellik, yalnızca radikallerin giriş ve çıkış mekanizmalarını ve dispersiyonun stabilitesini güçlü bir şekilde etkilediği polimer sentezi sırasında değil, aynı zamanda nihai ürünün kimyasal, fiziksel ve mekanik özelliklerinde de önemlidir. Film oluşumu, çözünürlük oranları, manyetik ve reolojik özellikler, opaklık, parlaklık, emülsiyon kararlılığı ve diğerleri gibi özellikler açıkça ortalama parçacık boyutuna bağlıdır [75]. Partikül büyüklüğü ve difüzyon hızı arasındaki bağlantı aşağıda verilen Stokes-Einstein denklemi vasıtasıyla hesaplanır:

$$D = kBT/3\pi\eta(t)d \qquad (3.2)$$

Bu eşitlikte kB, Boltzmann sabiti (1,38054x10-16 erg/derece); T, deneyin yapıldığı Kelvin sıcaklığı; d, partiküllerin hidrodinamik çapı; η, çözücünün viskozitesi ve D, difüzyon katsayısıdır [76].

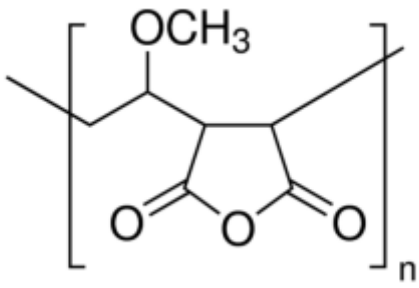
Farklı vücut sıvılarında ve pH noktalarında Zetasizer ve UV/VIS ölçümleri için hazırlanan çözelti konsantrasyonları Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2 Karakterizasyon ölçümleri için hazırlanan çözeltilerin konsantrasyonları (mg.mL-1)

Çözeltiler	LEV	PMVEMA	PIBAMA	PEMA	PMVEMA-LEV	PIBAMA-LEV	PEMA-LEV
pH %5'lik Dekstroz çözeltisi	0.5	0.5	0.5	0.5	0.3	0.5	0.5
PBS çözeltisi	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4
%0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5
	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4

3.6 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

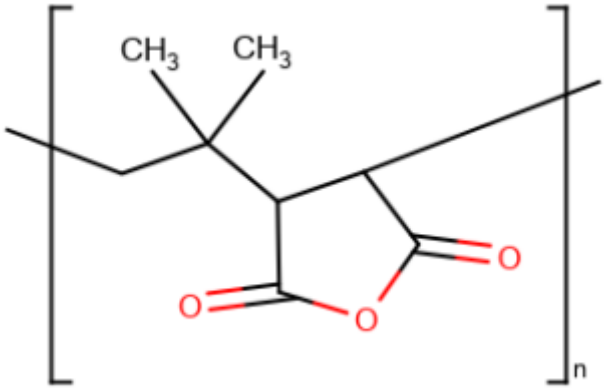
Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimeri $(C_4H_2O_3.C_3H_6O)_n$ kapalı formülüne sahiptir. Sulu baz çözeltilerinde çözünür. Hidrofobik bir polimerdir. Molekül ağırlığı yaklaşık 216,000 g/mol. Kimyasal yapısı Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin kimyasal yapısı

3.7 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

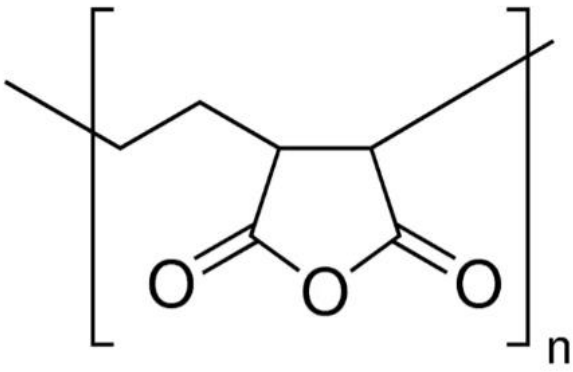
Poli(İzobütilen-Alt-Maleik Anhidrit) kopolimeri $(C_4H_2O_3{\cdot}C_4H_8)_X$ kapalı formülüne sahiptir. Sulu baz çözeltilerinde çözünür. Hidrofobik bir polimerdir. Molekül ağırlığı yaklaşık 6,000 gramdır. Yoğunluğu 25 °C de 1.3 g/ml'dir. Yüzey aktif maddedir. Kimyasal yapısı Şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.2 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin kimyasal yapısı

3.8 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimeri $(C_4H_2O_3 \cdot C_2H_4)_X$ kapalı formülüne sahiptir. Sulu baz çözeltilerinde çözünür. Hidrofobik bir polimerdir. Molekül ağırlığı yaklaşık 100.000-500.000 g/mol'dür. Kimyasal yapısı Şekil 3.3'te verilmiştir.



Şekil 3.3 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin kimyasal yapısı

3.9 Sentez Yöntemi

Kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin elde edilmesi için yapısında reaktif grup bulunduran Poli(metil vinil eter-alt-maleik-anhidrit) (PMVEMA), Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) (PIBAMA) ve Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) (PEMA) kopolimerleri ile Levetirasetam (LEV) ilaç etken maddesinin konjuge bağ yapması sağlanmıştır. Çözücü olarak dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılmıştır. Reaksiyonlar katalizörsüz ortamda yaklaşık 72 saat süre boyunca 60 °C'lık sıcaklıkta devam ettirildikten sonra döner buharlaştırıcı ile çözücü uçurulmuştur.

3.9.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörsüz Ortamda Sentezi

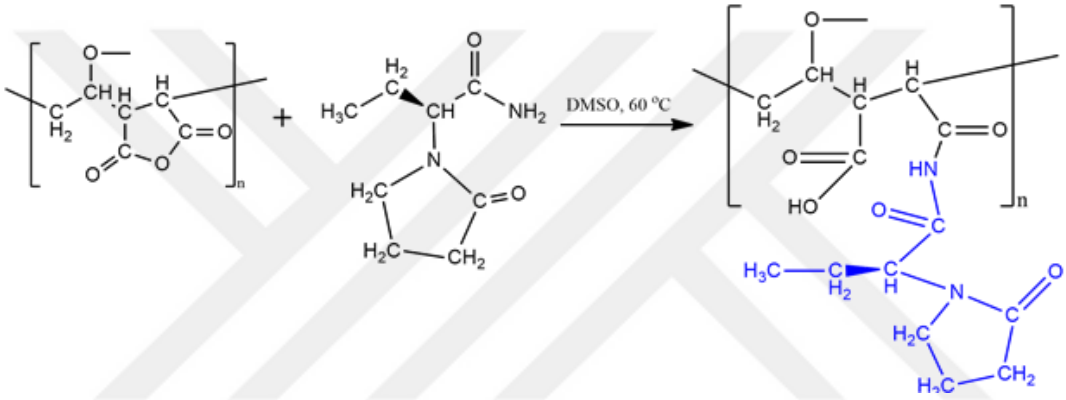
PMVEMA kopolimerinden 0.160 g (0.001 mol), LEV ilaç etken maddesinden ise 0.170 g (0.001 mol) tartılarak farklı cam beherlere alındı. Her iki behere de göz kararı az miktarda DMSO çözücüsü eklenip sıcaklığı 30 °C'ye ayarlanmış ultrasonik su banyosunda çözünmeye bırakıldı. DMSO içinde çözdürülmüş PMVEMA kopolimeri ve LEV ilaç etken maddesi balona aktarılarak azot gazı muamelesi ile ortamdaki oksijen

uzaklaştırıldı. Reaksiyon, çeker ocak altında yağ banyosunda 72 saat, 60 °C'de devam etti.

Reaksiyon süresi sonunda; PMVEMA kopolimeri zincirine bağlanamamış LEV ilaç etken maddesi çökelti haline geçti. Ortamdaki çözücü, döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı.

PMVEMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin yaş ve kuru Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR/ATR spektroskopisi) alındı.

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam (1:1) oranında polimer ilaç taşıma sisteminin, katalizörsüz ortamda sentez şeması Şekil 3.4'te gösterilmiştir.



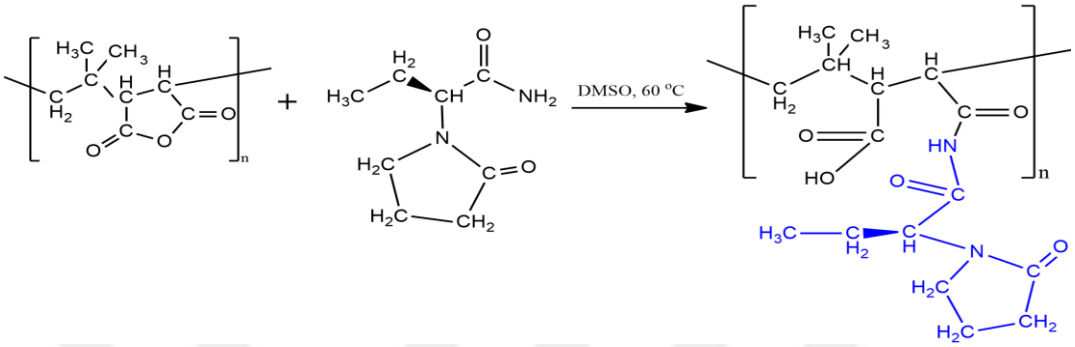
Şekil 3.4 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam (1:1) oranında polimer ilaç taşıma sisteminin, katalizörsüz ortamda sentez şeması

3.9.2 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörsüz Ortamda Sentezi

PIBAMA kopolimerinden 0.150 g (0.001 mol), LEV ilaç etken maddesinden ise 0.170 g (0.001 mol) tartılarak farklı cam beherlere alındı. Her iki behere de göz kararı az miktarda DMSO çözücüsü eklenip sıcaklığı 30 °C'ye ayarlanmış ultrasonik su banyosunda çözünmeye bırakıldı. DMSO içinde çözdürülmüş PIBAMA kopolimeri ve LEV ilaç etken maddesi balona aktarılarak azot gazı muamelesi ile ortamdaki oksijen uzaklaştırıldı. Reaksiyon, çeker ocak altında yağ banyosunda 72 saat, 60 °C'de devam etti.

Reaksiyon süresi sonunda; PIBAMA kopolimeri zincirine bağlanamamış LEV ilaç etken maddesi çökelti haline geçti. Ortamdaki çözücü, döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı.

PIBAMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin yaş ve kuru Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR/ATR spektroskopisi) alındı. Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam (1:1) oranında polimer ilaç taşıma sisteminin, katalizörsüz ortamda sentez şeması Şekil 3.5'de gösterilmiştir.



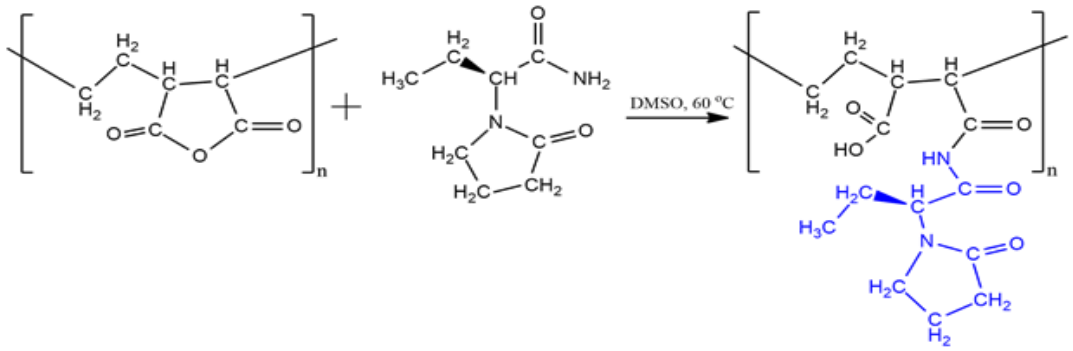
Şekil 3.5 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam (1:1) oranında polimer ilaç taşıma sisteminin, katalizörsüz ortamda sentez şeması

3.9.3 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörsüz Ortamda Sentezi

PEMA kopolimerinden 0.120 g (0.001 mol), LEV ilaç etken maddesinden ise 0.170 g (0.001 mol) tartılarak farklı cam beherlere alındı. Her iki behere de göz kararı az miktarda DMSO çözücüsü eklenip sıcaklığı 30 °C'ye ayarlanmış ultrasonik su banyosunda çözünmeye bırakıldı. DMSO içinde çözdürülmüş PEMA kopolimeri ve LEV ilaç etken maddesi balona aktarılarak azot gazı muamelesi ile ortamdaki oksijen uzaklaştırıldı. Reaksiyon, çeker ocak altında yağ banyosunda 72 saat, 60 °C'de devam etti.

Reaksiyon süresi sonunda; PEMA kopolimeri zincirine bağlanamamış LEV ilaç etken maddesi çökelti haline geçti. Ortamdaki çözücü, döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı.

PEMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin yaş ve kuru Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR/ATR spektroskopi) alındı. Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam (1:1) oranında polimer ilaç taşıma sisteminin, katalizörsüz ortamda sentez şeması Şekil 3.6'da gösterilmiştir.



Şekil 3.6 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam (1:1) oranında polimer ilaç taşıma sisteminin, katalizörsüz ortamda sentez şeması

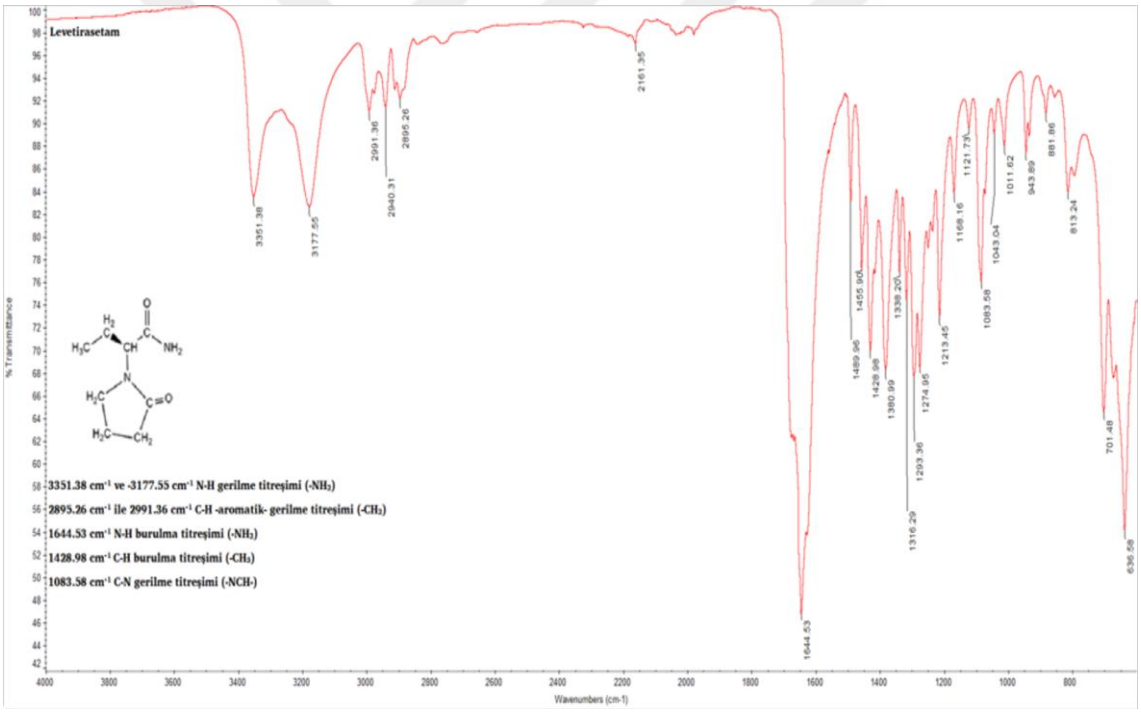
4
DENEYSEL VERİLER

4.1 Levetirasetam

Levetirasetam ilaç etken maddesinin yapısal karakterizasyonu FTIR/ATR ve ^{1}H NMR spektroskopileri ile incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar Zetasizer ve UV/VIS cihazları ile analiz edildi.

4.1.1 Levetirasetam İlaç Etken Maddesinin Spektroskopik Analizi

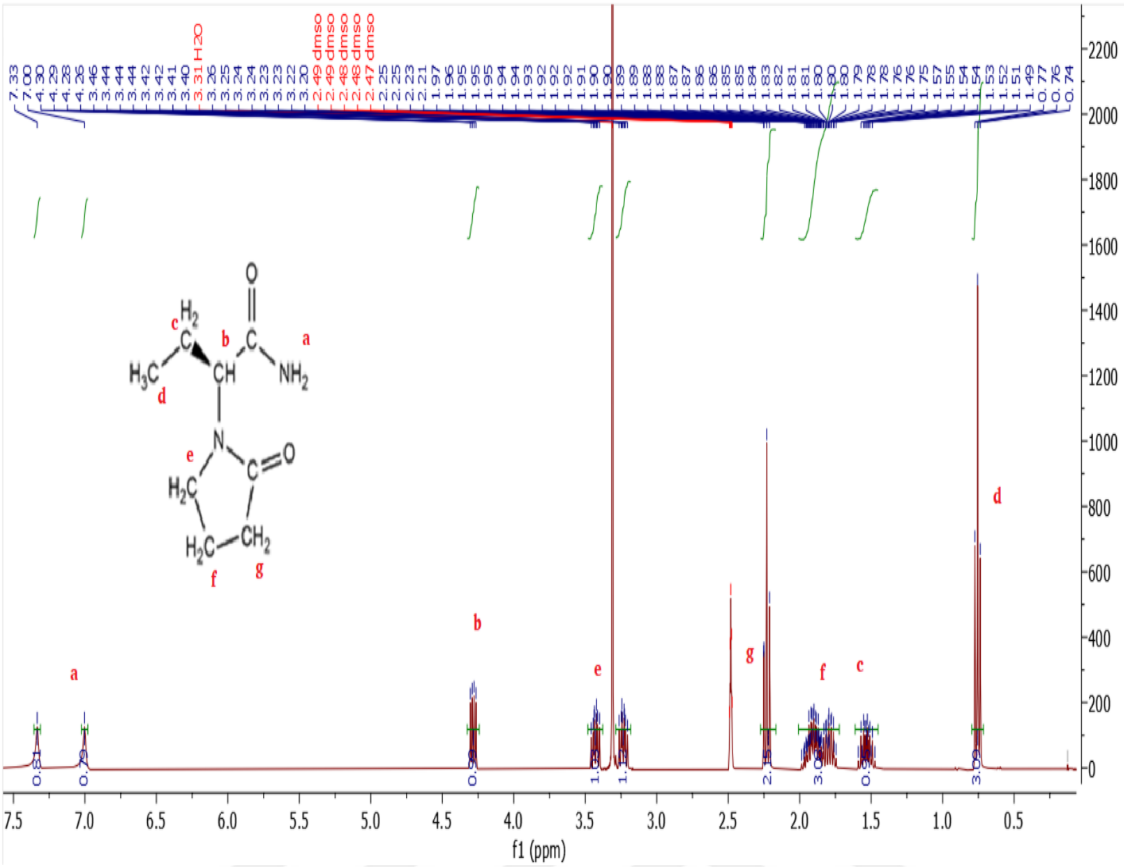
Levetirasetam ilaç etken maddesinin FTIR/ATR spektrumu Şekil 4.1'de verildi.



Şekil 4.1 Levetirasetam ilaç etken maddesinin FTIR/ATR spektrumu

FTIR/ATR(Şekil4.1): ν = 3351.38 cm^{-1} ve -3177.55 cm^{-1} N-H gerilme titreşimi (-NH_2), 2895.26 cm^{-1} ile 2991.36 cm^{-1} C-H -aromatik- gerilme titreşimi (-CH_2), 1644.53 cm^{-1} N-H burulma titreşimi (-NH_2), 1428.98 cm^{-1} C-H burulma titreşimi (-CH_3), 1083.58 cm^{-1} C-N gerilme titreşimi (-NCH-)

Levetirasetam'ın ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) spektrumu Şekil 4.2'de verildi.



Şekil 4.2 Levetirasetam ilaç etken maddesinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) (Şekil 4.2): δ: 0.74 ppm (d)(3H,-CH_3), 1.49 ppm (c)(2H,-CH2), 1.78 ppm (f)(2H,-CH_2), 2.25 ppm (g)(2H,-CH_2), 3.42 ppm (e)(2H,-CH_2), 4.30 ppm (b)(H,-CH), 7.00 ppm (a)(2H,-NH_2)

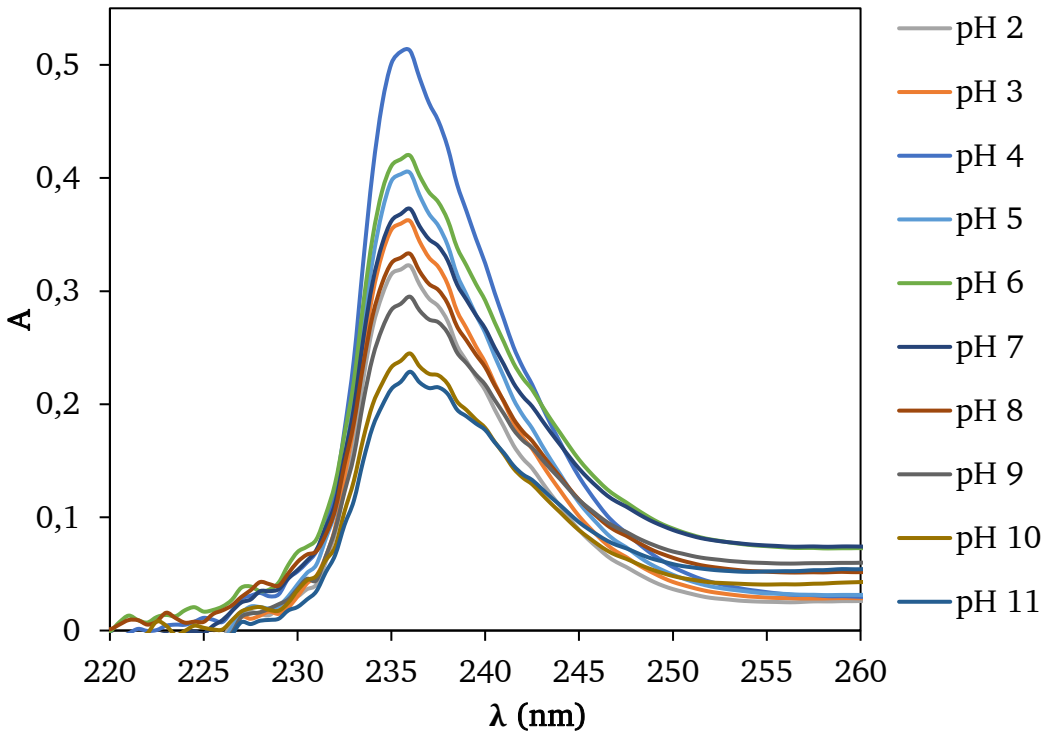
4.1.2 Levetirasetam İlaç Etken Maddesinin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

Levetirasetam ilaç etken maddesinin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. pH değişimini sağlamak için önceden hazırlanan farklı derişimlerdeki HCl ve NaOH çözeltileri kullanılmıştır. Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1 Levetirasetam ilaç etken maddesinin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
2	0.320	823.0	-2.28	-23.63
3	0.473	912.8	-3.74	-38.68
4	0.120	837.2	-3.82	-39.55
5	0.441	915.0	-3.27	-33.89
6	0.500	756.1	-3.62	-37.44
7	0.563	958.5	-3.81	-39.41
8	0.431	773.2	-3.62	-37.42
9	0.507	763.6	-3.20	-33.09
10	0.345	792.9	-3.98	-41.22
11	0.545	867.7	-3.76	-38.90

Levetirasetam ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.12-0.64 aralığında olup, bu sistemin çalışılan pH aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur LEV ilaç etken maddesinin partikül boyutu farklı pH noktalarında 756.1-958.5 nm arasında değişmektedir. pH 2 ile 11 arasında LEV'in mobilitesi ve zeta potansiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH 10 noktasında -41.22 olarak ölçülmüştür. Çalışılan pH aralığında LEV ilaç etken maddesi negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.3 Levetirasetam ilaç etken maddesinin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.3'te verilen Levetirasetam ilaç etken maddesinin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite pH=4 (A=0,51), minimum aktivite ise pH=11 (A=0,22) ölçümünde gözlenerek, maksimum ve minimum aktivite arasında LEV'ın farklı pH değerlerindeki aktivitesinde %56'lık bir azalma gözlenmiştir.

4.1.3 Levetirasetam İlaç Etken Maddesinin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi

Levetirasetam ilaç etken maddesinin farklı vücut sıvıları içerisindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. Analizler için %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl kullanılmıştır.

4.1.3.1 Levetirasetam İlaç Etken Maddesinin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

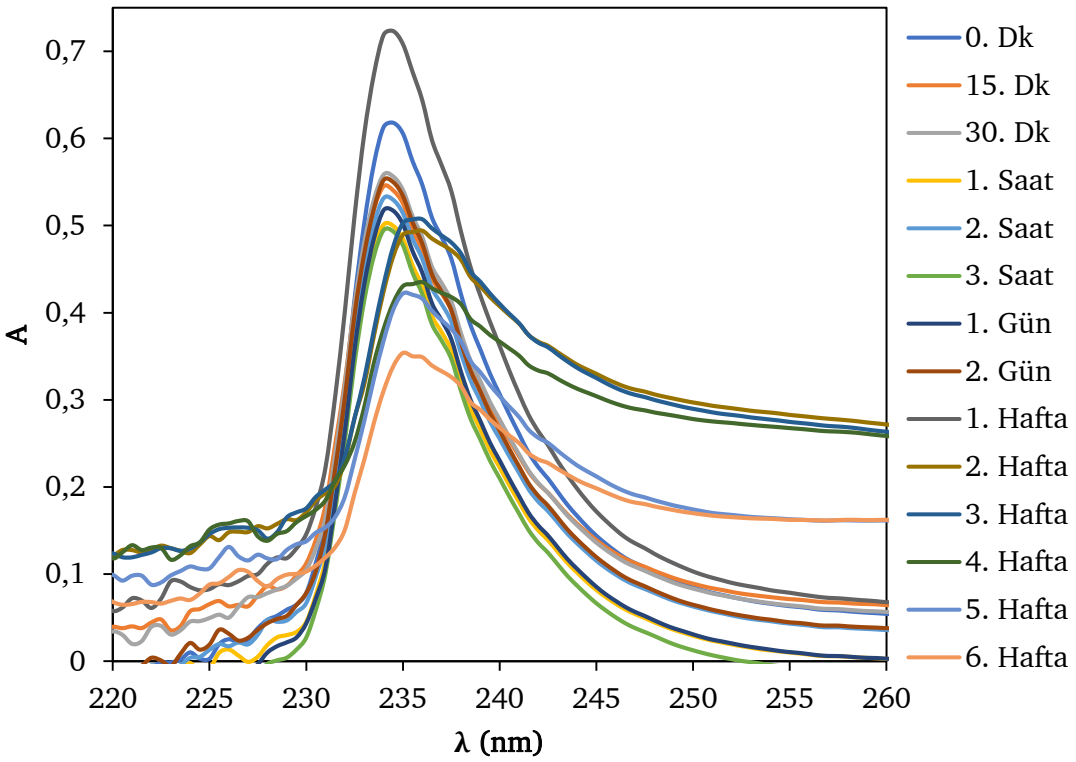
%5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde analiz edilen LEV ilaç etken maddesinin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2 Levetirasetam ilaç etken maddesinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.560	572.9	-2.76	-30.64
15	0.537	796.2	-2.77	-30.69
30	0.552	728.7	-2.99	-33.17
60 (1s)	0.543	823.1	-3.15	-34.91
120 (2s)	0.547	523.3	-2.76	-31.33
180 (3s)	0.473	576.9	-2.97	-33.79
1440 (1g)	0.525	675.1	-2.91	-33.06
2880 (2g)	0.544	527.3	-2.97	-33.71
10080 (1h)	0.501	762.2	-3.26	-33.72
20160 (2h)	0.344	627.3	-3.24	-33.50
30240 (3h)	0.332	848.5	-3.01	-30.18
40320 (4h)	0.350	903.8	-2.22	-22.98
50400 (5h)	0.342	743.4	-2.54	-26.24
60480 (6h)	0.254	653.5	-2.79	-28.86

Levetirasetam ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.25-0.56 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur LEV ilaç etken maddesinin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 527.3-796.2 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında LEV'in mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 1. saatte -34.91 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında LEV ilaç etken maddesi

negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.4 Levetirasetam ilaç etken maddesinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.4'te verilen Levetirasetam ilaç etken maddesinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 1. hafta (A=0,72) ölçümünde, minimum aktivite ise 6. hafta (A=0,34) ölçümünde gözlenerek, maksimum ve minimum aktivite arasında LEV'ın %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde aktivitesinde % 52'lik bir azalma gözlenmiştir.

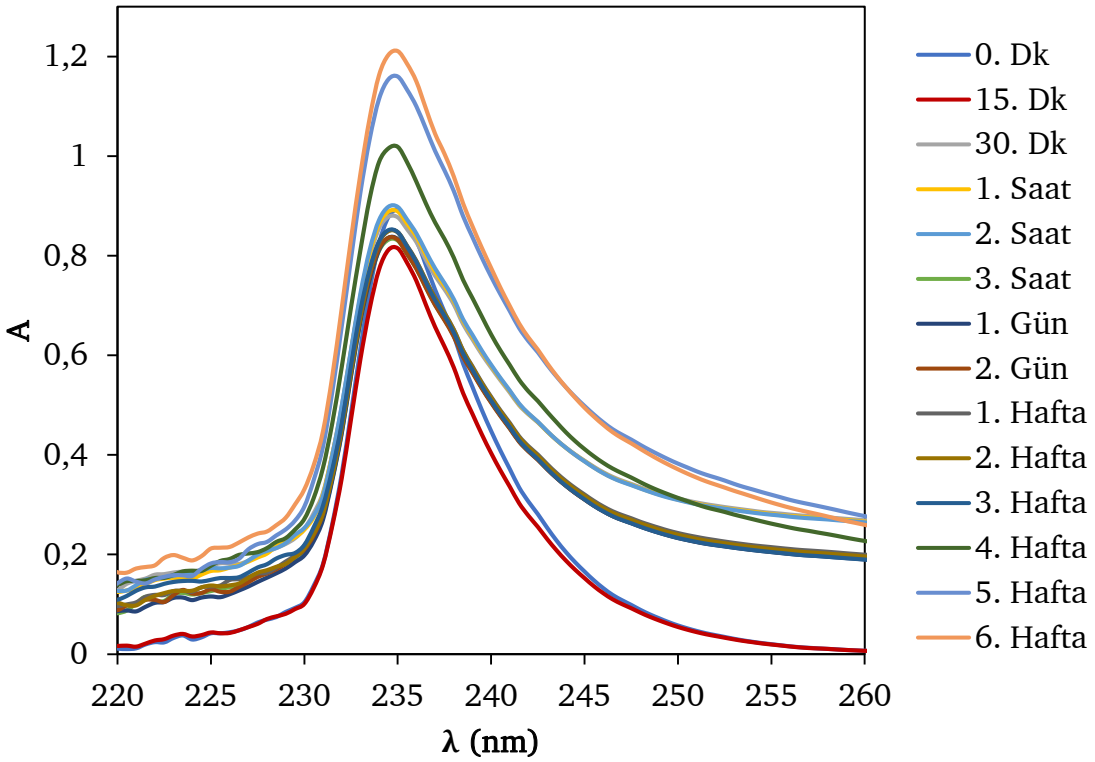
4.1.3.2 Levetirasetam İlaç Etken Maddesinin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PBS çözeltisi içerisinde analiz edilen LEV ilaç etken maddesinin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3 Levetirasetam ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.317	809.9	-3.06	-31.69
15	0.336	697.9	-3.57	-36.91
30	0.288	737.8	-3.02	-31.31
60 (1s)	0.370	750.7	-3.07	-31.82
120 (2s)	0.446	840.3	-3.54	-36.63
180 (3s)	0.403	775.8	-2.90	-30.06
1440 (1g)	0.382	766.6	-3.03	-31.33
2880 (2g)	0.497	756.2	-3.18	-32.82
10080 (1h)	0.446	480.4	-2.45	-25.64
20160 (2h)	0.438	444.2	-2.81	-29.04
30240 (3h)	0.544	319.8	-3.06	-31.69
40320 (4h)	0.544	683.4	-3.00	-31.01
50400 (5h)	0.540	774.0	-3.08	-31.88
60480 (6h)	0.227	717.5	-3.01	-31.16

Levetirasetam ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.22-0.54 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. LEV ilaç etken maddesinin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 319.8-775.8 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında LEV'in mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 15. dakika -36.91 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında LEV ilaç etken maddesi negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4.5 Levetirasetam ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.5'te verilen Levetirasetam ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Leveterisetam PBS içerisinde minimum aktiviteyi 15. dk da (A=0,81) göstermiş olup aktivitesini koruyarak maksimum (A=1,21) aktiviteye 6. haftada ulaşmıştır.

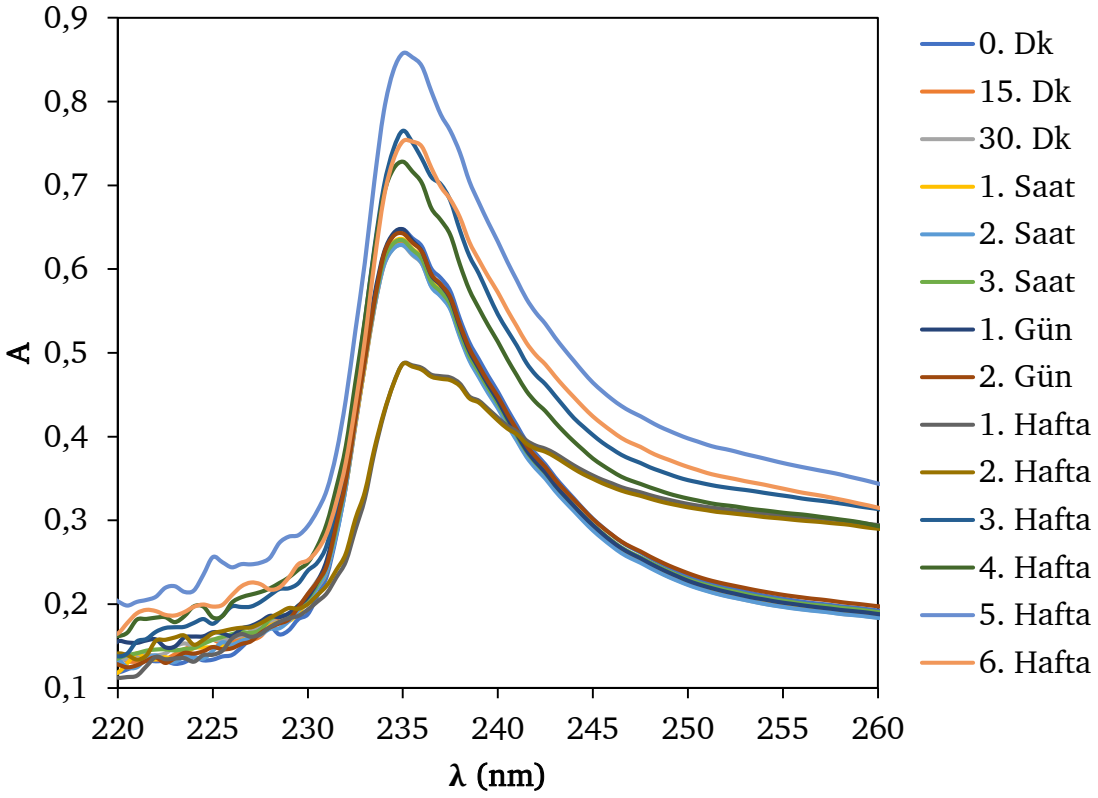
4.1.3.3 Levetirasetam İlaç Etken Maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

%0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde analiz edilen LEV ilaç etken maddesinin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4 Levetirasetam ilaç etken maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.238	823.4	-3.17	-32.84
15	0.318	624.3	-2.54	-26.33
30	0.512	786.1	-2.85	-29.46
60 (1s)	0.388	651.7	-2.11	-21.88
120 (2s)	0.358	432.3	-2.95	-30.54
180 (3s)	0.298	512.5	-1.67	-17.29
1440 (1g)	0.322	551.2	-2.39	-24.77
2880 (2g)	0.344	561.4	-2.13	-22.09
10080 (1h)	0.339	676.1	-1.69	-17.52
20160 (2h)	0.390	505.3	-2.58	-26.66
30240 (3h)	0.414	872.8	-2.36	-24.39
40320 (4h)	0.524	582.5	-2.95	-30.49
50400 (5h)	0.200	544.9	-1.79	-18.56
60480 (6h)	0.637	529.5	-1.78	-18.37

Levetirasetam ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.20-0.63 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. LEV ilaç etken maddesinin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 432.3-872.8 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında LEV'in mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 0. dakika -32.84 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında LEV ilaç etken maddesi negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6 Levetirasetam ilaç etken maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

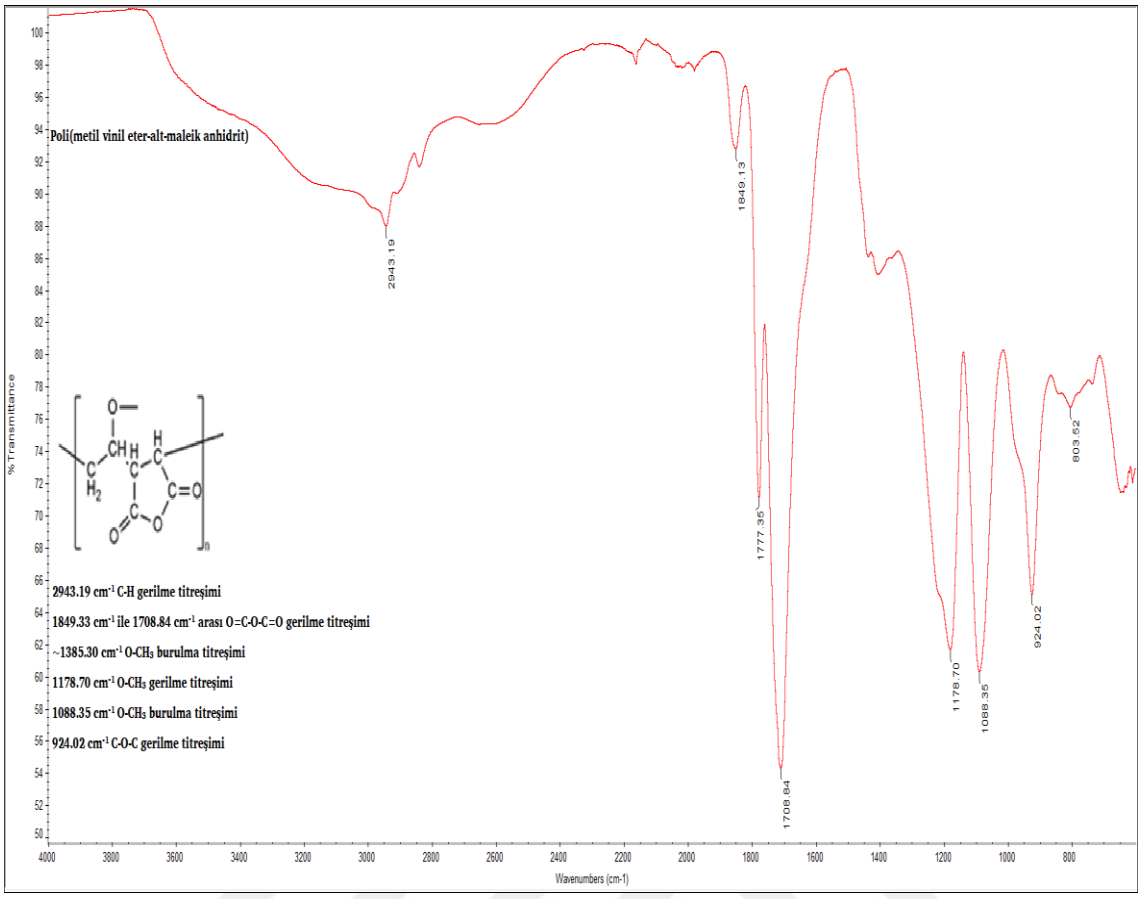
Şekil 4.6'da verilen Levetirasetam ilaç etken maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 5. hafta (A=0,85) ölçümünde, minimum aktivite ise 2. hafta (A=0,48) ölçümünde gözlenerek, maksimum ve minimum aktivite arasında LEV'ın izotonik NaCl çözeltisi içerisinde aktivitesinde % 43'lük bir azalma gözlenmiştir.

4.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin yapısal karakterizasyonu FTIR/ATR ve ^{1}H NMR spektroskopileri ile incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar Zetasizer ve UV/VIS cihazları ile analiz edildi.

4.2.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Spektroskopik Analizi

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin FTIR/ATR spektrumu Şekil 4.7'de verildi.

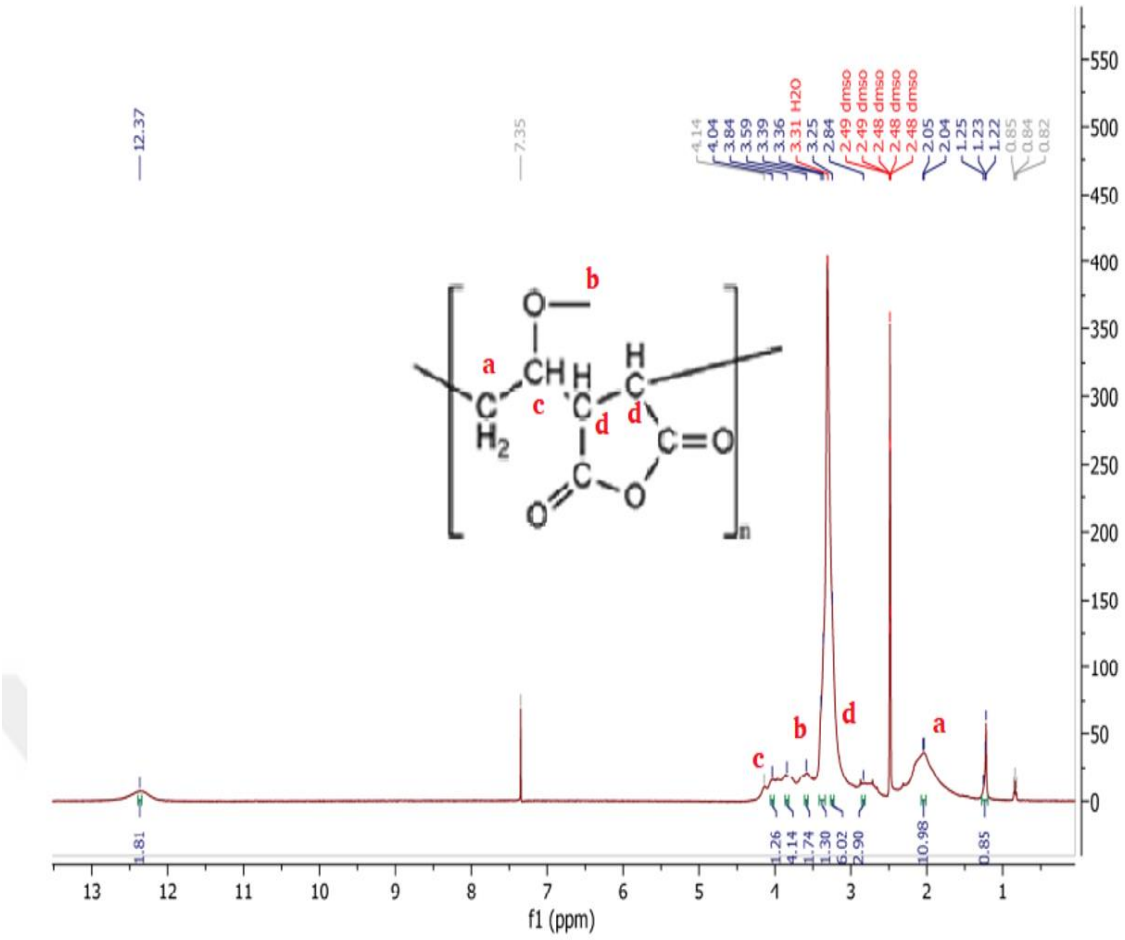


Şekil 4.7 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin FTIR/ATR spektrumu

FTIR/ATR(Şekil4.7): ν = 2943.19 cm^{-1} C-H gerilme titreşimi, 1849.33 cm^{-1} ile 1708.84 cm^{-1} arası O=C-O-C=O gerilme titreşimi, ~1385.30 cm^{-1} $O-CH_3$ burulma titreşimi

1178.70 cm^{-1} $O-CH_3$ gerilme titreşimi, 1088.35 cm^{-1} $O-CH_3$ burulma titreşimi, 924.02 cm^{-1} C-O-C gerilme titreşimi

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) spektrumu Şekil 4.8'de verildi.



Şekil 4.8 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) (Şekil 4.8): δ: 2.04 ppm (a)(2H,-CH_3), 3.25 ppm (d)(2H,-CH), 3.59 ppm (b)(3H,-CH_3), 4.04 ppm (c)(H,-CH)

PMVEMA kopolimerinin ağırlıkça ortalama polimerizasyon derecesini (DPw) hesaplayabilmemiz için Eşitlik 4.1'i kullanabiliriz. PMVEMA için tekrar eden birim molekül ağırlığı 156.14 g.mol^{-1} ve molekül ağırlığı sayı ortalaması $(\overline{M_w})$ ise 210000 g.mol^{-1}'dür.

$$DP_w = \frac{\overline{M_w}}{M_P} = \frac{216000}{156.14} = 1383.37 \qquad (4.1)$$

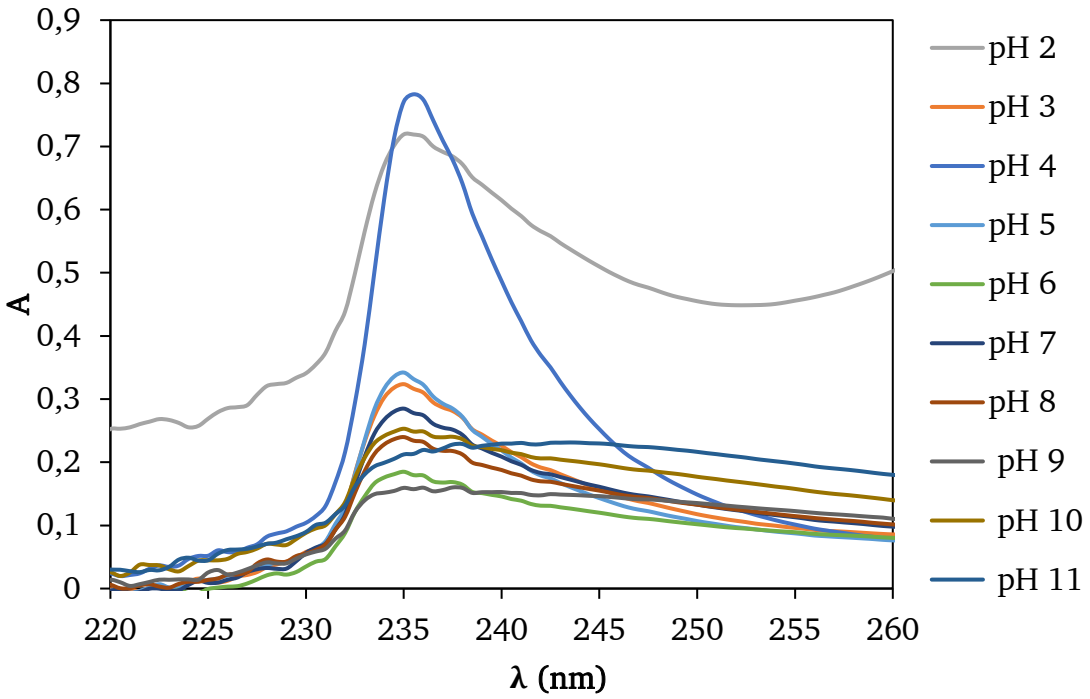
4.2.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. pH değişimini sağlamak için önceden hazırlanan farklı derişimlerdeki HCl ve NaOH çözeltileri kullanılmıştır. Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
2	0.266	554.8	-0.61	-6.32
3	0.492	521.3	-1.88	-19.50
4	0.120	607.9	-4.03	-41.73
5	0.606	639.5	-5.20	-53.82
6	0.902	782.5	-5.69	-58.88
7	0.453	797.2	-5.01	-51.87
8	0.258	888.1	-3.61	-37.37
9	0.525	847.1	-2.33	-24.07
10	0.445	944.9	-4.27	-44.23
11	0.260	584.8	-2.47	-25.58

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin polidispersite değerleri 0.12-0.90 aralığında olup, bu sistemin çalışılan pH aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PMVEMA kopolimerinin partikül boyutu farklı pH noktalarında 521.3-944.9 nm arasında değişmektedir. pH 2 ile 11 arasında PMVEMA'nın mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH 6 noktasında -58.88 olarak ölçülmüştür. Çalışılan pH aralığında PMVEMA kopolimerinin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.9'da verilmiştir.



Şekil 4.9 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.9'da verilen PMVEMA kopolimerinin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite pH=4 (A=0,77) değerinde, minimum aktivite ise pH=9 (A=0,15) değerinde gözlenerek, maksimum ve minimum aktivite arasında PMVEMA'Nın farklı pH değerlerindeki aktivitesinde % 80'lik bir azalma gözlenmiştir.

4.2.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin farklı vücut sıvıları içerisindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. Analizler için %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl kullanılmıştır.

4.2.3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Maddesinin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

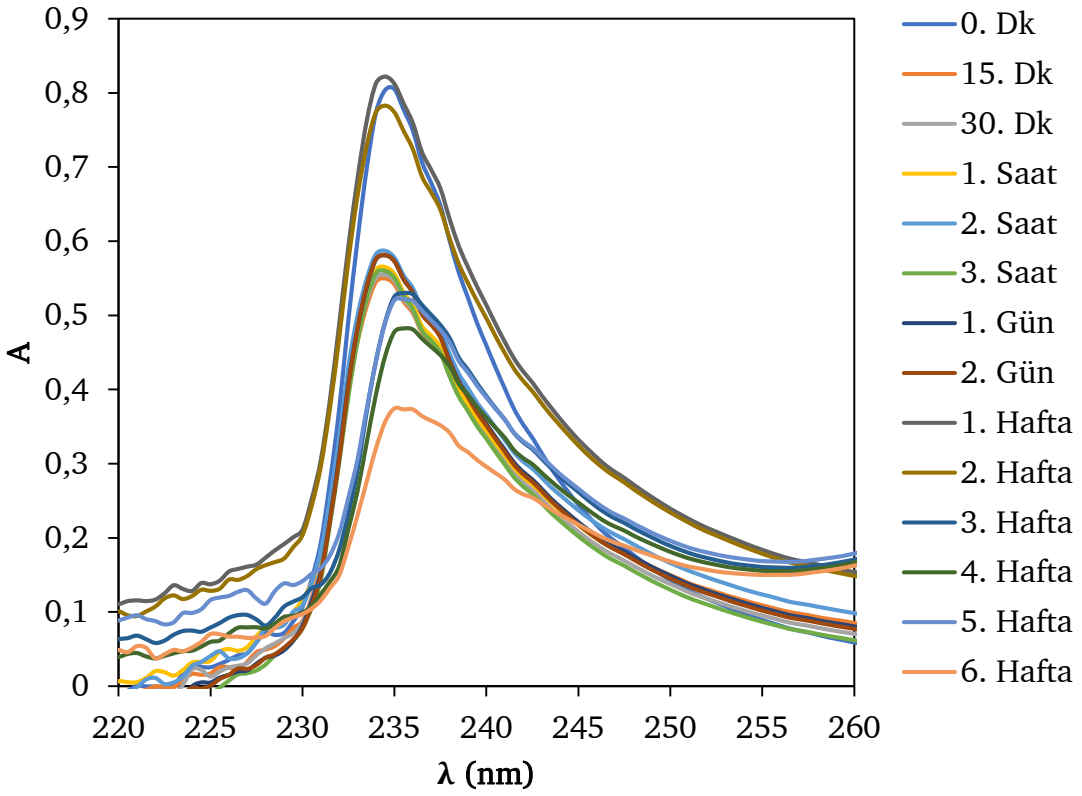
%5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde analiz edilen PMVEMA kopolimerinin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.472	402.5	-3.30	-34.11
15	0.337	338.3	-3.06	-31.66
30	0.359	342.3	-2.76	-31.38
60 (1s)	0.371	486.1	-2.92	-33.19
120 (2s)	0.363	301.6	-2.76	-31.40
180 (3s)	0.337	358.8	-2.86	-32.52
1440 (1g)	0.318	498.8	-2.72	-30.94
2880 (2g)	0.397	376.7	-2.73	-30.99
10080 (1h)	0.474	765.1	-2.92	-30.25
20160 (2h)	0.393	647.0	-3.05	-31.57
30240 (3h)	0.373	780.8	-2.42	-20.02
40320 (4h)	0.402	468.0	-2.88	-29.82
50400 (5h)	0.376	502.3	-2.66	-27.57
60480 (6h)	0.411	565.2	-2.47	-25.55

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.31-0.47 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PMVEMA kopolimerinin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 301.6-780.8 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PMVEMA'nın mobilitesi ve zeta

pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 0. dakika -34.11 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PMVEMA kopolimerinin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.10'da verilmiştir.



Şekil 4.10 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.10'da verilen PMVEMA kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. PMVEMA %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde minimum aktiviteyi 6. haftada (A=0,37) göstermiş olup aktivitesini koruyarak maksimum (A=0,82) aktiviteye 1. haftada ulaşmıştır.

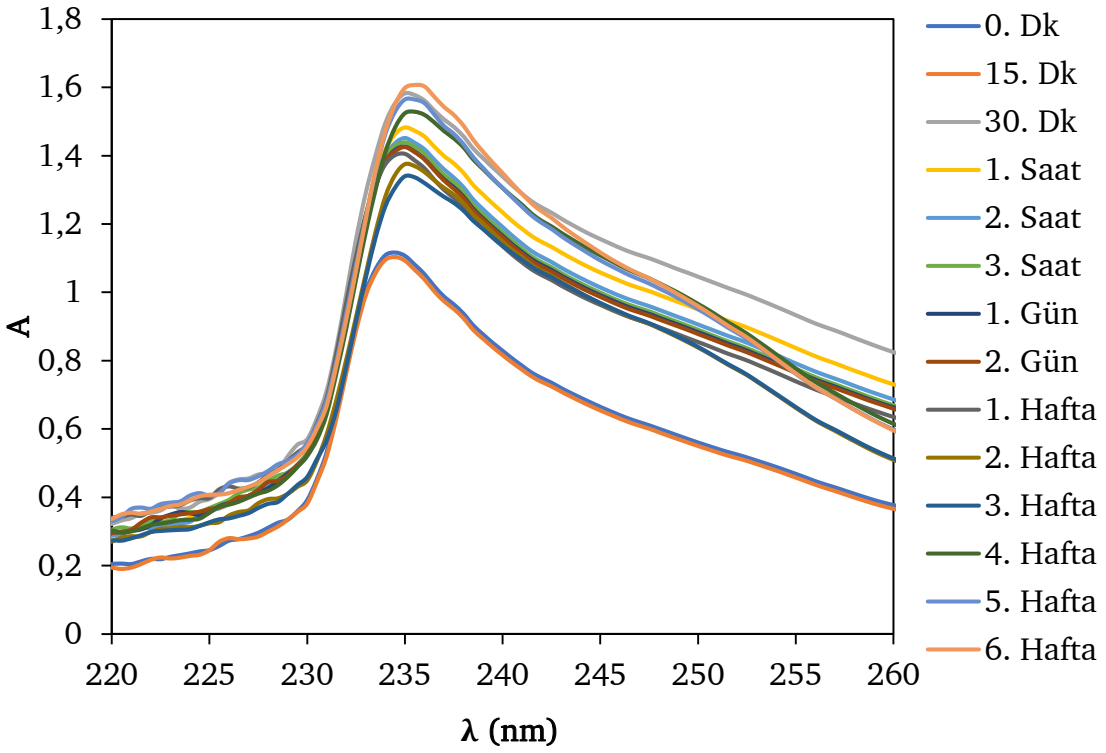
4.2.3.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PBS çözeltisi içerisinde analiz edilen PMVEMA kopolimerinin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.242	630.1	-3.13	-32.45
15	0.330	639.1	-2.73	-28.26
30	0.316	569.0	-3.31	-34.30
60 (1s)	0.310	514.7	-2.80	-28.93
120 (2s)	0.162	488.8	-2.93	-30.36
180 (3s)	0.286	583.0	-3.79	-39.23
1440 (1g)	0.344	409.7	-3.11	-32.23
2880 (2g)	0.333	386.2	-2.91	-30.11
10080 (1h)	0.378	617.3	-3.29	-34.00
20160 (2h)	0.330	447.7	-2.70	-27.94
30240 (3h)	0.656	153.6	-2.27	-23.54
40320 (4h)	0.335	541.2	-1.88	-19.51
50400 (5h)	0.622	473.8	-1.40	-14.48
60480 (6h)	0.634	551.6	-2.02	-20.90

PMVEMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.24-0.63 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PMVEMA kopolimerinin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 386.2-639.1 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PMVEMA kopolimerinin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 3. saatte -39.23 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PMVEMA kopolimerinin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.11'te verilmiştir.



Şekil 4.11 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.11'de verilen PMVEMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. PMVEMA, PBS içerisinde minimum aktiviteyi 15. dakikada (A=1,10) göstermiş olup aktivitesini koruyarak maksimum (A=1,60) aktiviteye 6. haftada ulaşmıştır.

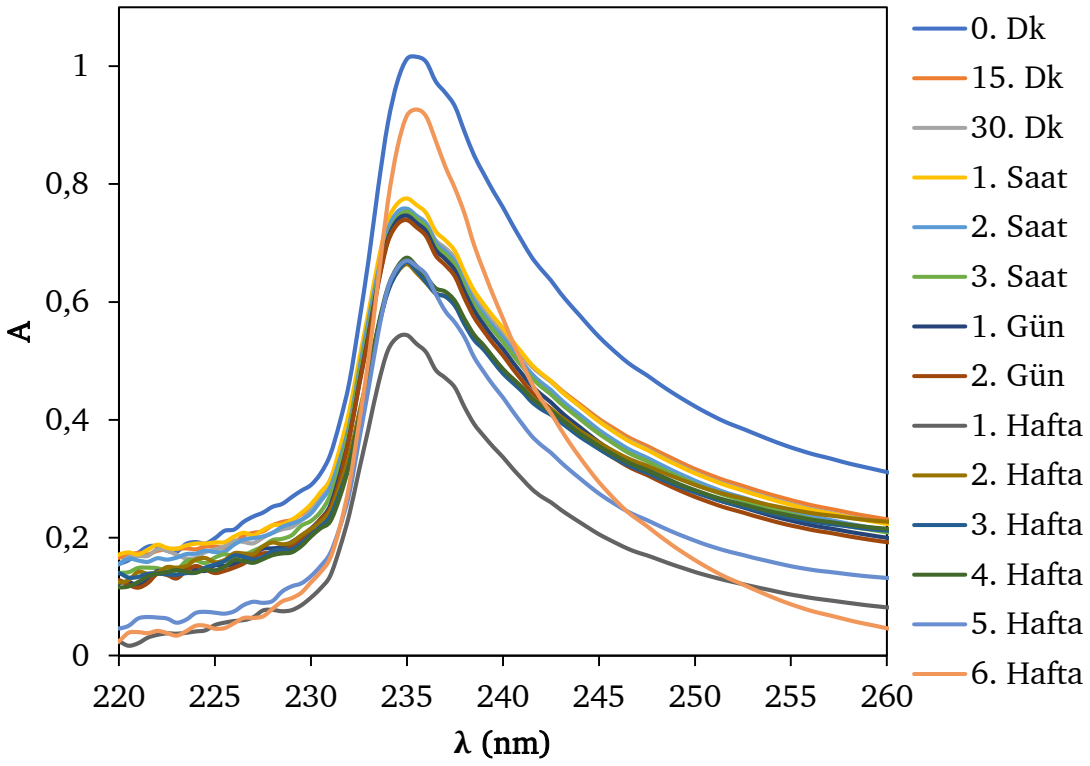
4.2.3.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

%0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde analiz edilen PMVEMA kopolimerinin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.271	334.0	-3.19	-33.07
15	0.230	304.1	-2.96	-30.61
30	0.206	302.8	-3.16	-32.75
60 (1s)	0.311	343.2	-3.14	-32.50
120 (2s)	0.321	321.6	-3.11	-32.16
180 (3s)	0.265	322.0	-3.09	-31.85
1440 (1g)	0.349	373.0	-3.49	-36.08
2880 (2g)	0.363	372.9	-3.13	-32.36
10080 (1h)	0.395	661.9	-2.90	-29.99
20160 (2h)	0.311	491.1	-3.25	-33.62
30240 (3h)	0.331	569.3	-2.89	-29.94
40320 (4h)	0.299	510.8	-294	-30.45
50400 (5h)	0.299	591.4	-2.56	-26.55
60480 (6h)	0.307	547.8	-2.45	-25.37

PMVEMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.20-0.39 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PMVEMA kopolimerinin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 304.1-661.9 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PMVEMA kopolimerinin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 1. gün -36.08 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PMVEMA kopolimeri negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.12'de verilmiştir.



Şekil 4.12 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

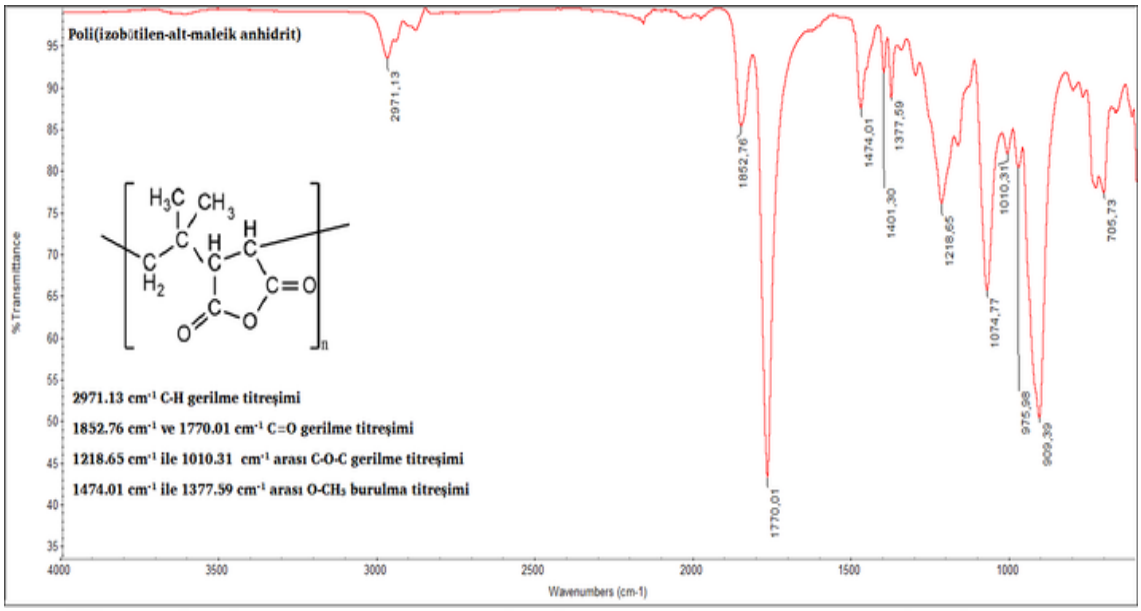
Şekil 4.12'de verilen PMVEMA kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 0. Dakika (A=1,01) ölçümünde, minimum aktivite ise 4. hafta (A=0,54) ölçümünde gözlenmiştir. 6 haftalık ölçüm süresi boyunca aktivitede zamana bağlı olarak aktivitede % 46'lık düşüş gözlenmiştir.

4.3 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)

Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin yapısal karakterizasyonu FTIR/ATR ve ^{1}H NMR spektroskopileri ile incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar Zetasizer ve UV/VIS cihazları ile analiz edildi.

4.3.1 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Spektroskopik Analizi

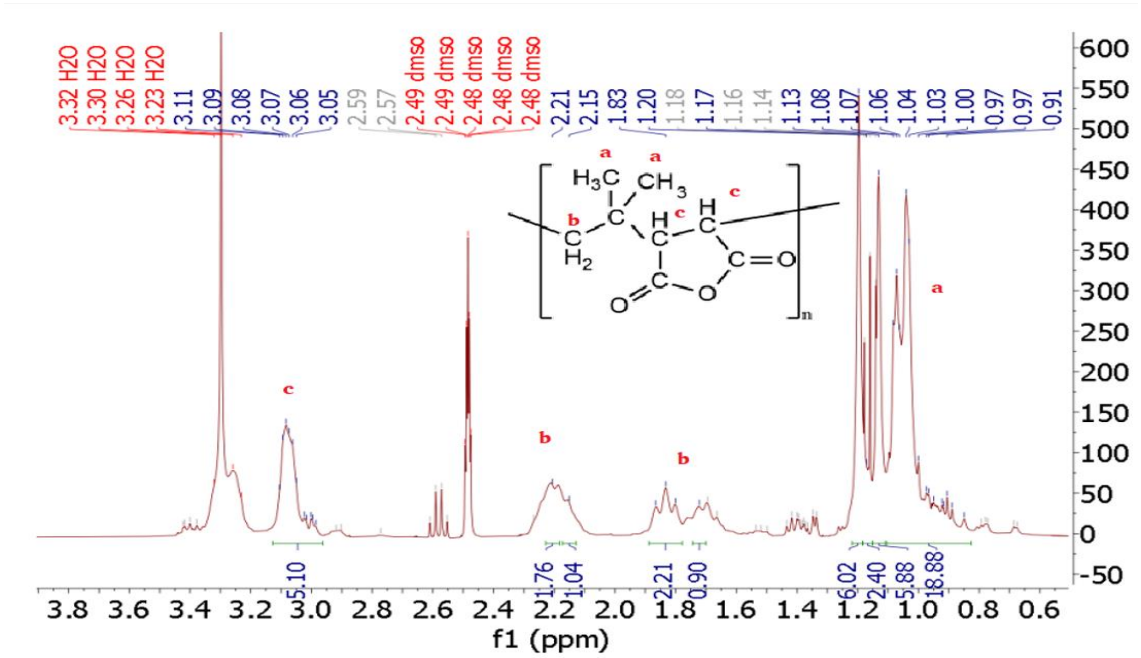
Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin FTIR/ATR spektrumu Şekil 4.13'de verildi.



Şekil 4.13 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin FTIR/ATR spektrumu

FTIR/ATR(Şekil 4.13): ν = 2971.13 cm^{-1} C-H gerilme titreşimi, 1852.76 cm^{-1} ve 1770.01 cm^{-1} C=O gerilme titreşimi, 1218.65 cm^{-1} ile 1010.31 cm^{-1} arası C-O-C gerilme titreşimi, 1474.01 cm^{-1} ile 1377.59 cm^{-1} arası O-CH_3 burulma titreşimi

Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) spektrumu Şekil 4.14'de verildi.



Şekil 4.14 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) (Şekil 4.14): δ: 0.97 ppm ile1.20 ppm arası (a)(3H,-CH_3)(a)(3H,-CH_3) 1.83 ppm ile 2.21 ppm arası (b)(3H,-CH_3) 3.08 ppm (c)(1H,-CH)(c)(1H,-CH)

PIBAMA kopolimerinin ağırlıkça ortalama polimerizasyon derecesini (DPw) hesaplayabilmemiz için Eşitlik 4.2'i kullanabiliriz. PIBAMA için tekrar eden birim molekül ağırlığı 154.17 g.mol^{-1} ve molekül ağırlığı ağılrık ortalaması ($\overline{M_w}$) ise 6000 g.mol^{-1}'dür.

$$DP_W = \frac{\overline{M_w}}{M_P} = \frac{6000}{154.17} = 38.91 \quad (4.2)$$

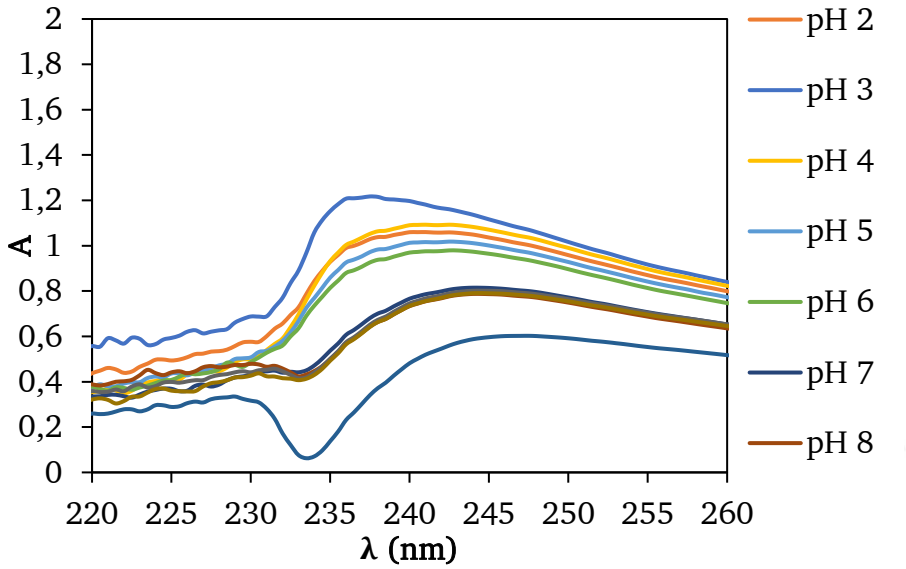
4.3.2 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. pH değişimini sağlamak için önceden hazırlanan farklı derişimlerdeki HCl ve NaOH çözeltileri kullanılmıştır. Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.9'te verilmiştir.

Tablo 4.9 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
2	0.371	375.5	-1.37	-14.15
3	0.325	448.5	-1.06	-10.93
4	0.403	471.5	-2.73	-28.21
5	0.393	373.6	-2.32	-24.01
6	0.332	607.4	-3.33	-34.49
7	0.463	497.3	-3.27	-33.86
8	0.295	430.1	-2.13	-22.04
9	0.352	538.8	-2.43	-25.16
10	0.406	618.6	-2.37	-24.56
11	0.427	478.6	-2.25	-23.28

Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin polidispersite değerleri 0.29-0.44 aralığında olup, bu sistemin çalışılan pH aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PIBAMA kopolimerinin partikül boyutu farklı pH noktalarında 373.6-618.6 nm arasında değişmektedir. pH 2 ile 11 arasında PIBAMA'nın mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH 6 noktasında -34.49 olarak ölçülmüştür. Çalışılan pH aralığında PIBAMA kopolimerinin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.15'de verilmiştir.



Şekil 4.15 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.15'da verilen PIBAMA kopolimerinin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorband değeri yaklaşık 243 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite pH=1 (A=1,20) değerinde, minimum aktivite ise pH=11 (A=0,34) değerinde gözlenerek, maksimum ve minimum aktivite arasında PIBAMA'nın farklı pH değerlerindeki aktivitesinde % 71'lik bir azalma gözlenmiştir.

4.3.3 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi

PIBAMA kopolimerinin farklı vücut sıvıları içerisindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu

ortamlar analiz edilmiştir. Analizler için %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl kullanılmıştır.

4.3.3.1 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Maddesinin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

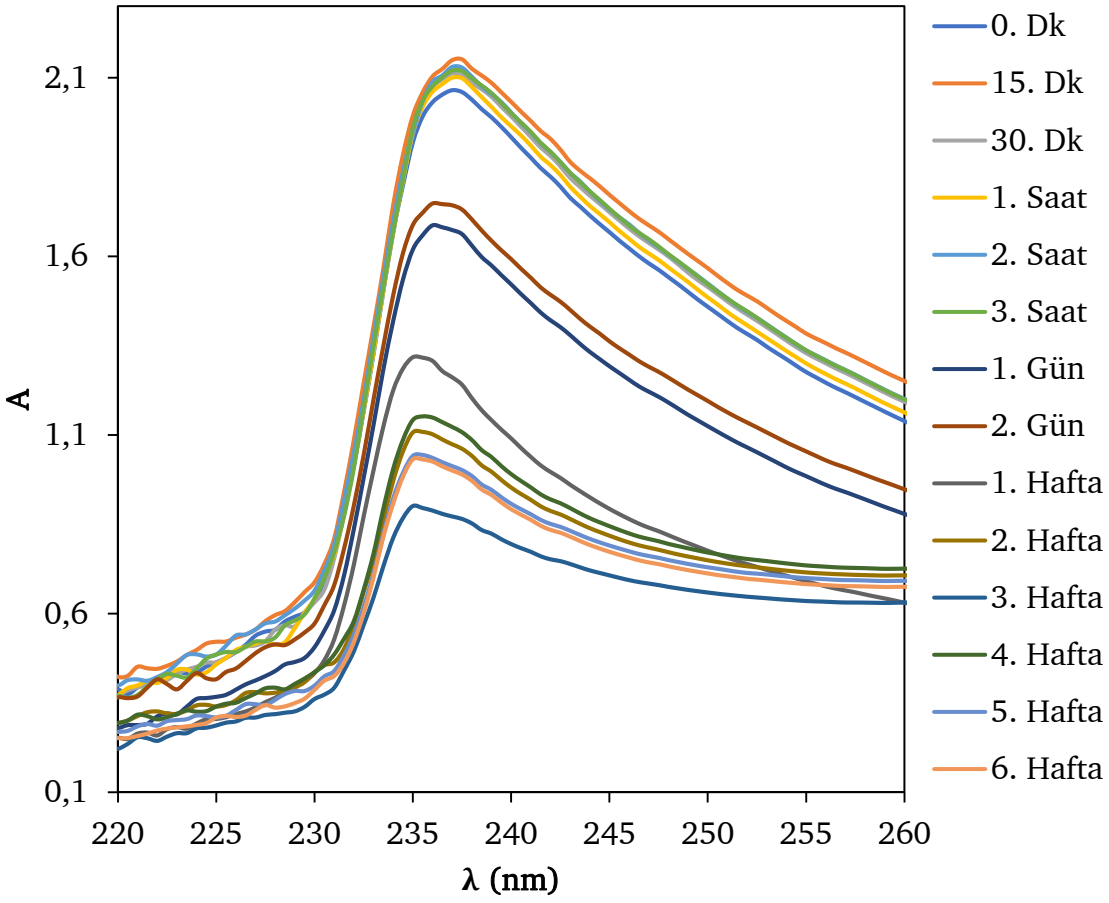
%5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde analiz edilen PIBAMA kopolimerinin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.338	295.2	-3.14	-32.48
15	0.247	511.4	-2.90	-30.04
30	0.222	233.6	-2.89	-29.96
60 (1s)	0.242	238.7	-2.95	-30.51
120 (2s)	0.259	207.0	-3.04	-31.42
180 (3s)	0.254	221.0	-3.08	-31.85
1440 (1g)	0.154	174.8	-2.59	-30.96
2880 (2g)	0.203	179.7	-2.67	-31.91
10080 (1h)	0.265	232.0	-3.01	-31.13
20160 (2h)	0.529	376.9	-2.85	-29.52
30240 (3h)	0.455	246.4	-2.89	-29.59
40320 (4h)	0.510	230.3	-2.54	-26.33
50400 (5h)	0.452	283.3	-1.88	-19.51
60480 (6h)	0.491	332.3	-1.47	-15.24

PIBAMA kopolimerinin ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.15-0.52 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PIBAMA kopolimerinin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 174.8-511.4 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PIBAMA'nın mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta

potansiyeli değeri 0. dakika -32.48 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PIBAMA kopolimerinin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.16'da verilmiştir.



Şekil 4.16 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.16'da verilen PIBAMA kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 238 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 15. dakika (A=2,12) ölçümünde, minimum aktivite ise 3. hafta (A=0,89) ölçümünde gözlenmiştir. Maksimum ve minimum aktivite arasında PIBAMA'nın 5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde aktivitesinde % 58'lik bir azalma gözlenmiştir.

4.3.3.2 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

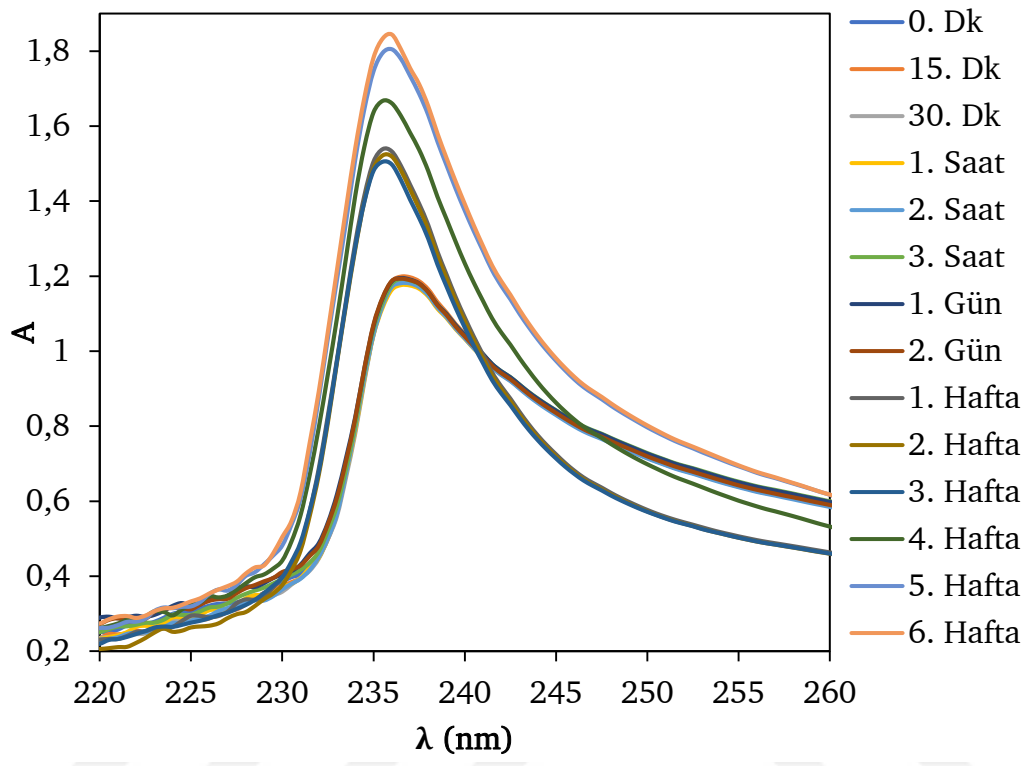
PBS çözeltisi içerisinde analiz edilen PIBAMA kopolimerinin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.223	122.1	-3.16	-32.75
15	0.215	111.5	-3.13	-32.43
30	0.251	116.2	-2.93	-30.28
60 (1s)	0.299	117.1	-3.05	-31.61
120 (2s)	0.248	115.1	-3.05	-31.58
180 (3s)	0.246	1116	-2.92	-30.23
1440 (1g)	0.261	114.8	-3.28	-33.94
2880 (2g)	0.243	122.3	-3.12	-32.27
10080 (1h)	0.435	738.4	-3.05	-31.59
20160 (2h)	0.602	560.4	-3.14	-32.51
30240 (3h)	0.675	589.3	-3.30	-34.14
40320 (4h)	0.579	545.3	-3.42	-35.44
50400 (5h)	0.303	674.2	-3.16	-32.69
60480 (6h)	0.379	671.2	-3.17	-32.77

PIBAMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.21-0.67 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PIBAMA kopolimerinin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 111.5-674.2 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PIBAMA kopolimerinin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 4. hafta -35.44 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PIBAMA

kopolimerinin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.17'de verilmiştir.



Şekil 4.17 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.17'de verilen PIBAMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. PIBAMA, PBS içerisinde minimum aktiviteyi 3. saatte (A=1,18) göstermiş olup aktivitesini koruyarak maksimum (A=1,84) aktiviteye 6. haftada ulaşmıştır.

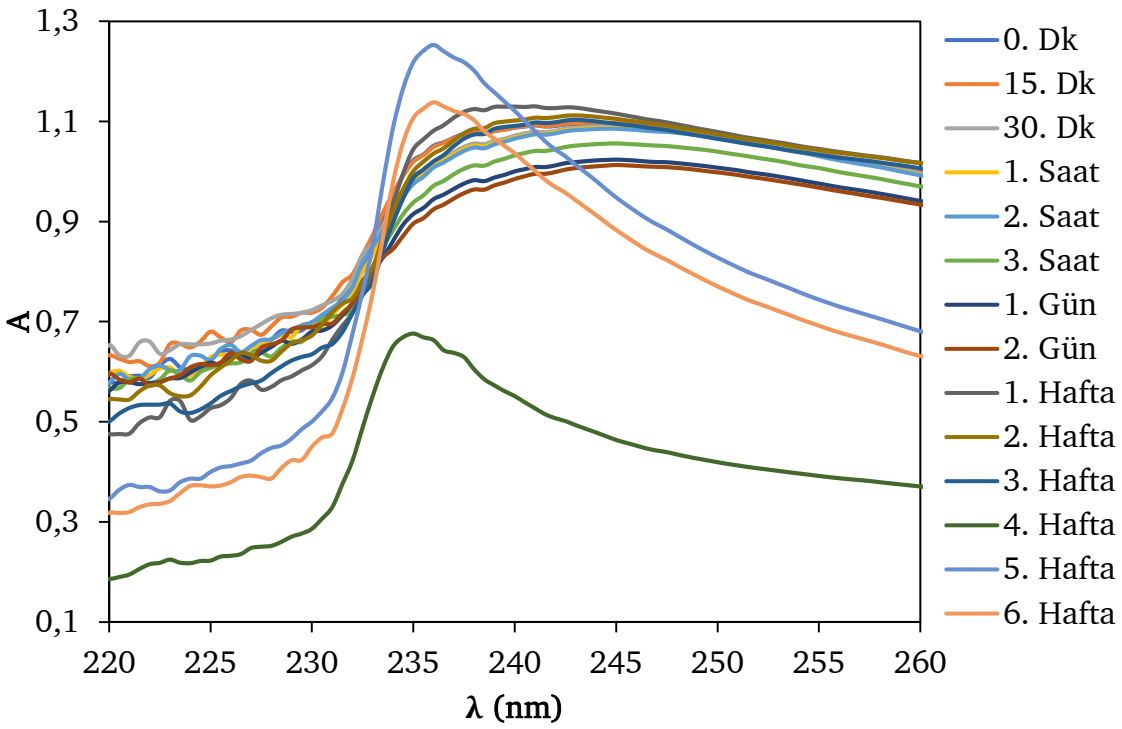
4.3.3.3 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

%0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde analiz edilen PIBAMA kopolimerinin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.346	609.8	-3.20	-33.17
15	0.356	647.4	-3.10	-32.13
30	0.366	584.4	-3.17	-32.85
60 (1s)	0.351	630.3	-3.12	-32.30
120 (2s)	0.375	657.7	-3.02	-31.23
180 (3s)	0.356	783.4	-3.52	-36.43
1440 (1g)	0.292	644.7	-3.19	-33.03
2880 (2g)	0.362	646.7	-3.37	-34.88
10080 (1h)	0.291	790.3	-3.84	-39.76
20160 (2h)	0.285	770.9	-3.40	-35.21
30240 (3h)	0.286	843.7	-3.24	-33.50
40320 (4h)	0.489	581.3	-2.27	-23.53
50400 (5h)	0.376	740.6	-3.40	-35.23
60480 (6h)	0.343	725.4	-3.07	-31.74

PIBAMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.28-0.48 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PIBAMA kopolimerinin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 581.3-843.7 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PIBAMA kopolimerinin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 1. hafta -39.76 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PIBAMA kopolimeri negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.18'de verilmiştir.



Şekil 4.18 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

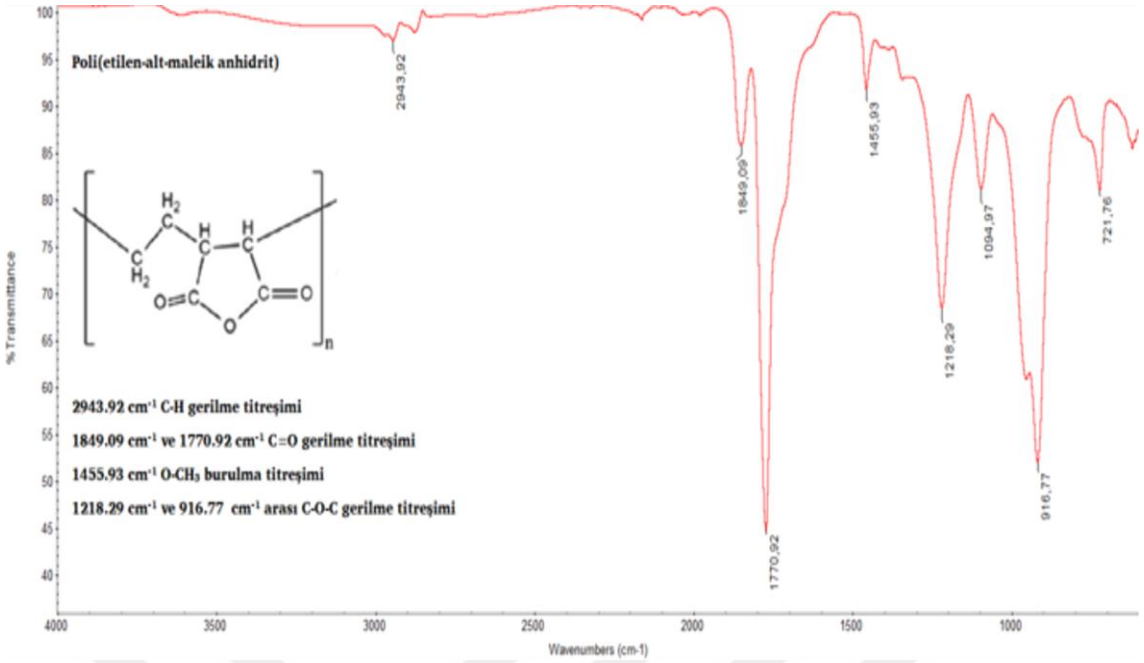
Şekil 4.18'de verilen PIBAMA kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. PIBAMA %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde minimum aktiviteyi 4. haftada (A=0,67) göstermiş olup aktivitesini koruyarak maksimum (A=1,24) aktiviteye 5. haftada ulaşmıştır.

4.4 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin yapısal karakterizasyonu FTIR/ATR ve ^{1}H NMR spektroskopileri ile incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar Zetasizer ve UV/VIS cihazları ile analiz edildi.

4.4.1 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Spektroskopik Analizi

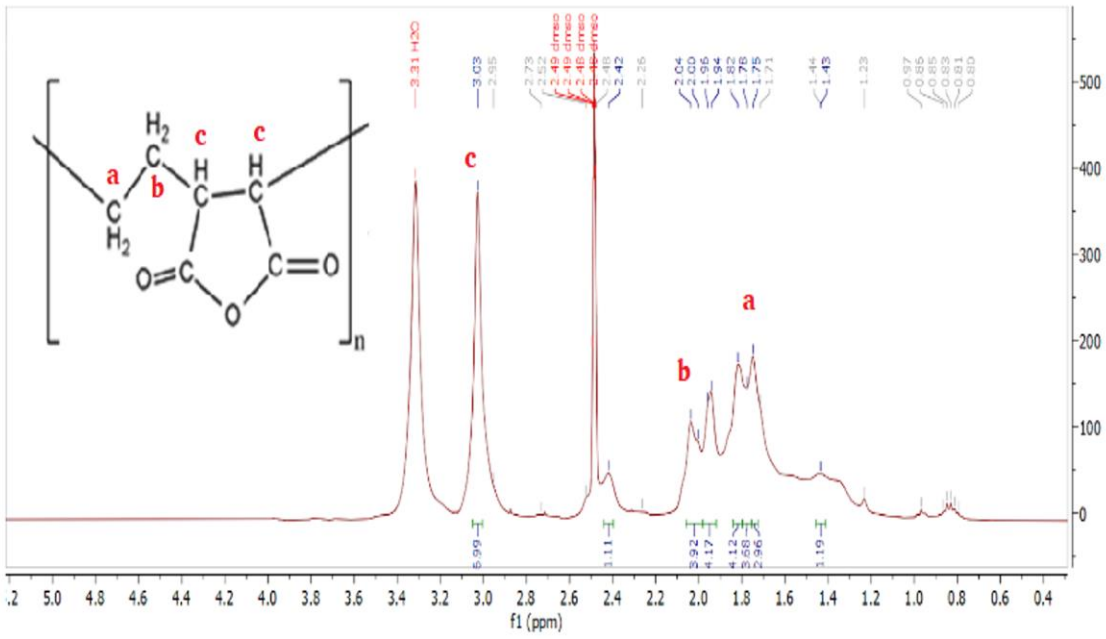
Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin FTIR/ATR spektrumu Şekil 4.19'de verildi.



Şekil 4.19 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin FTIR/ATR spektrumu

FTIR(ATR)(Şekil 4.19): ν = 2943.92 cm^{-1} C-H gerilme titreşimi, 1849.09 cm^{-1} ve 1770.92 cm^{-1} C=O gerilme titreşimi, 1455.93 cm^{-1} O-CH_3 burulma titreşimi, 1218.29 cm^{-1} ve 916.77 cm^{-1} arası C-O-C gerilme titreşimi

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) spektrumu Şekil 4.20'de verildi.



Şekil 4.20 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) (Şekil 4.20): δ: 1.75 ppm (a)(3H,- CH_3) 2.04 ppm (b)(2,- CH_2) 3.03 ppm (c)(1H,- CH)(c)(1H,-CH)

PEMA kopolimerinin ağırlıkça ortalama polimerizasyon derecesini (DPw) hesaplayabilmemiz için Eşitlik 4.3'i kullanabiliriz. PEMA için tekrar eden birim molekül ağırlığı 126.11 g.mol^{-1} ve molekül ağırlığı ağırlık ortalaması $(\overline{M_w})$ ise 100000 g.mol^{-1}'dür.

$$DP_W = \frac{\overline{M_w}}{M_P} = \frac{100000}{126.11} = 793 \quad (4.3)$$

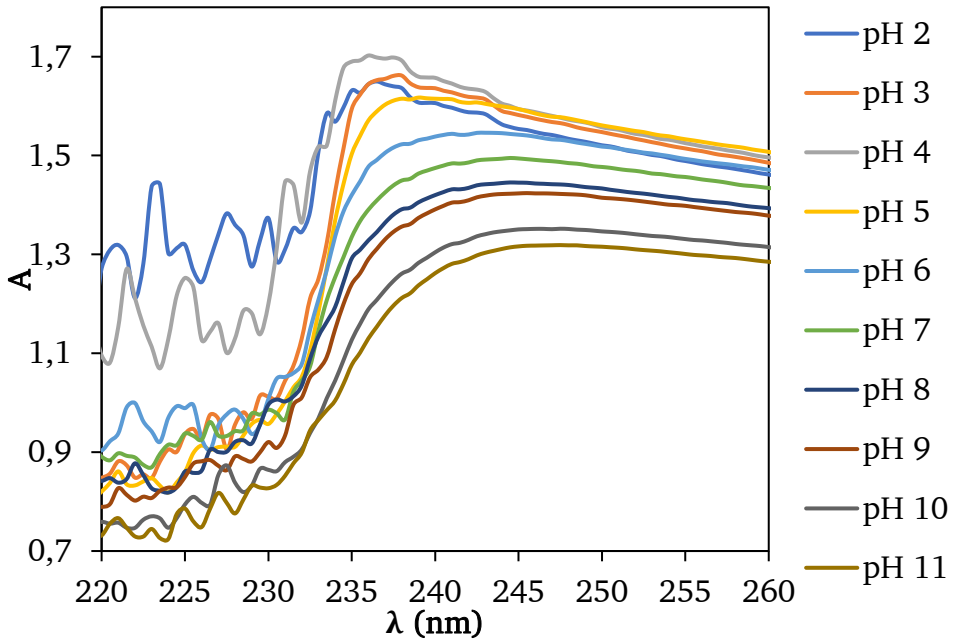
4.4.2 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. pH değişimini sağlamak için önceden hazırlanan farklı derişimlerdeki HCl ve NaOH çözeltileri kullanılmıştır. Zetasizer analiz sonuçları Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 4.13 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
2	0.790	457.2	-1.97	-20.37
3	0.598	492.7	-3.04	-31.46
4	0.535	903.5	-3.18	-32.87
5	0.506	500.2	-2.94	-30.46
6	0.885	331.3	-3.20	-33.08
7	0.556	632.2	-3.32	-34.37
8	0.663	305.1	-4.04	-41.82
9	0.732	473.1	-3.47	-35.91
10	0.769	502.2	-4.05	-41.95
11	0.685	401.7	-2.82	-29.20

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin polidispersite değerleri 0.50-0.79 aralığında olup, bu sistemin çalışılan pH aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PEMA kopolimerinin partikül boyutu farklı pH noktalarında 305.1-903.5 nm arasında değişmektedir. pH 2 ile 11 arasında PEMA'nın mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH 10 noktasında -41.95 olarak ölçülmüştür. Çalışılan pH aralığında PEMA kopolimerinin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.21'de verilmiştir.



Şekil 4.21 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.21'da verilen PEMA kopolimerinin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorband değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite pH=4 (A=1,69) değerinde, minimum aktivite ise pH=1 (A=1,24) değerinde gözlenerek, maksimum ve minimum aktivite arasında PEMA'nın farklı pH değerlerindeki aktivitesinde % 27'lik bir azalma gözlenmiştir.

4.4.3 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi

PEMA kopolimerinin farklı vücut sıvıları içerisindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. Analizler için %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl kullanılmıştır.

4.4.3.1 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Maddesinin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

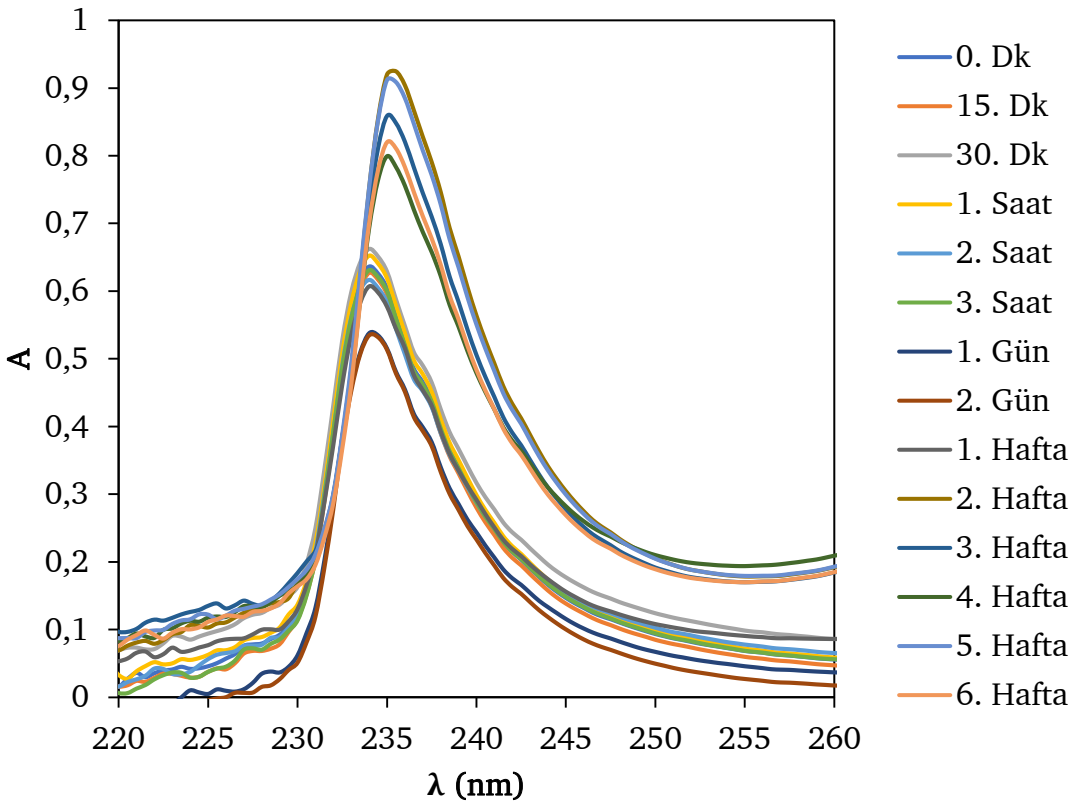
%5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde analiz edilen PEMA kopolimerinin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.14'de verilmiştir.

Tablo 4.14 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.377	574.6	-3.16	-32.72
15	0.418	577.2	-3.05	-31.60
30	0.321	347.7	-3.25	-34.98
60 (1s)	0.350	399.7	-3.08	-33.13
120 (2s)	0.340	403.5	-2.85	-30.63
180 (3s)	0.330	322.3	-2.87	-30.85
1440 (1g)	0.324	274.5	-2.84	-33.30
2880 (2g)	0.365	269.1	-2.78	-32.61
10080 (1h)	0.399	327.8	-3.26	-33.79
20160 (2h)	0.359	497.5	-2.89	-29.90
30240 (3h)	0.244	520.9	-2.62	-27.07
40320 (4h)	0.353	508.1	-1.98	-20.52
50400 (5h)	0.352	458.8	-1.89	-19.58
60480 (6h)	0.327	422.9	-1.38	-14.32

PEMA kopolimerinin ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.24-0.41 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PEMA kopolimerinin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 269.1-577.2 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PEMA'nın

mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 30. dakika -34.98 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PEMA kopolimerinin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.22'de verilmiştir.



Şekil 4.22 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.22'de verilen PEMA kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. PEMA, %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde minimum aktiviteyi 2. günde (A=0,53) göstermiş olup aktivitesini koruyarak maksimum (A=0,90) aktiviteye 2. haftada ulaşmıştır.

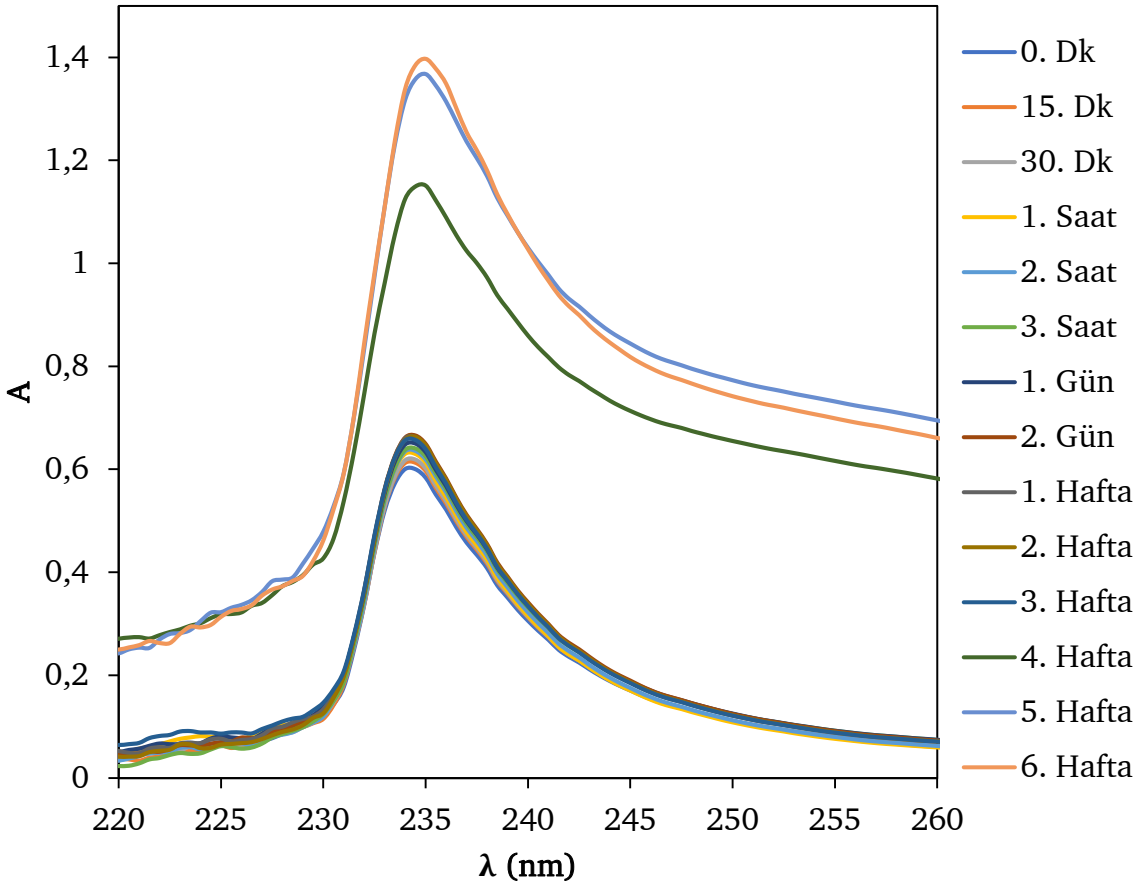
4.4.3.2 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PBS çözeltisi içerisinde analiz edilen PEMA kopolimerinin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.15'de verilmiştir.

Tablo 4.15 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.526	397.3	-3.00	-31.09
15	0.450	780.7	-3.51	-36.30
30	0.404	520.0	-2.99	-30.91
60 (1s)	0.501	811.6	-3.85	-39.88
120 (2s)	0.498	536.3	-3.19	-33.31
180 (3s)	0.567	481.7	-2.92	-30.22
1440 (1g)	0.443	474.4	-3.29	-34.08
2880 (2g)	0.449	694.8	3.12	-32.32
10080 (1h)	0.441	542.6	-3.12	-32.30
20160 (2h)	0.415	505.7	-3.03	-31.40
30240 (3h)	0.446	587.1	-2.99	-30.93
40320 (4h)	0.511	338.8	-3.01	-31.11
50400 (5h)	0.372	536.6	-2.53	-26.23
60480 (6h)	0.484	541.7	-2.29	-23.75

PEMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.37-0.56 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PEMA kopolimerinin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 338.8-811.6 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PEMA kopolimerinin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 1. saatte -39.88 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PEMA kopolimerinin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.23'te verilmiştir.



Şekil 4.23 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.23'te verilen PEMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. PEMA, PBS içerisinde minimum aktiviteyi 3. saatte (A=0,63) göstermiş olup aktivitesini koruyarak maksimum (A=1,37) aktiviteye 6. haftada ulaşmıştır.

4.4.3.3 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

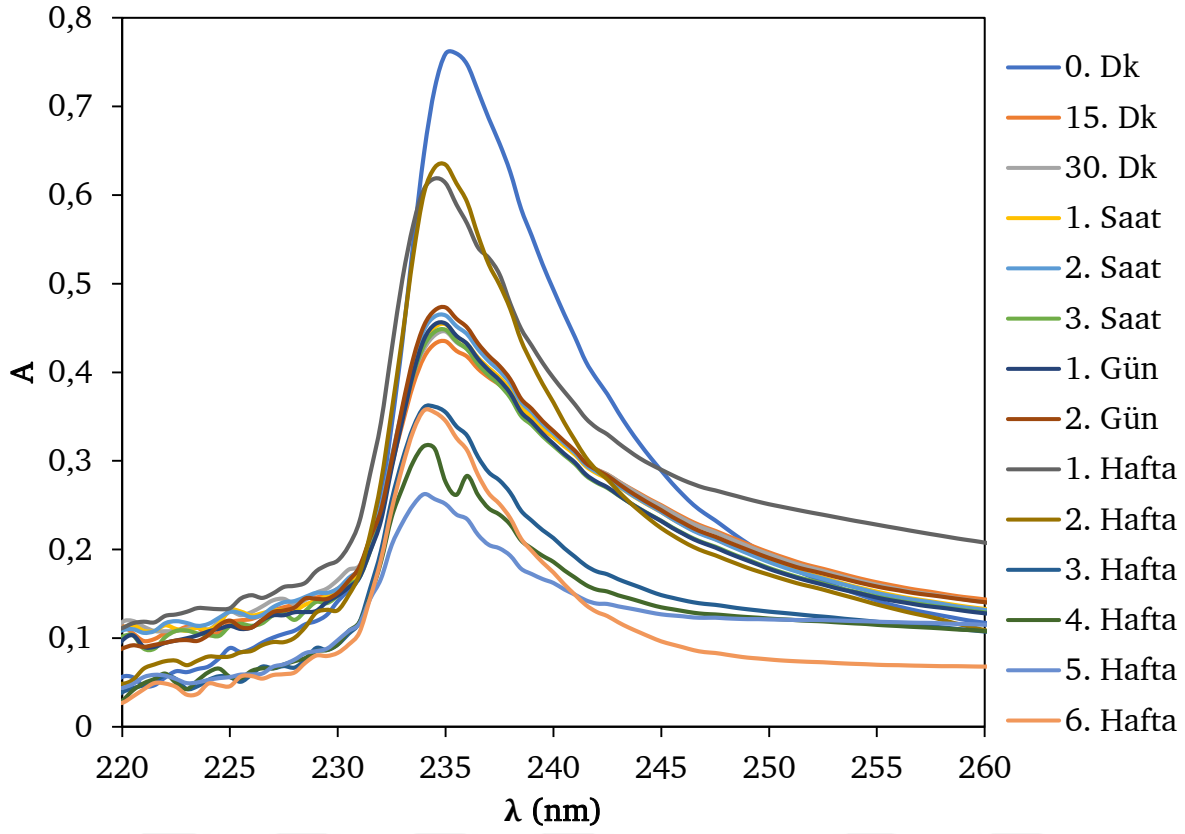
%0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde analiz edilen PEMA kopolimerinin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.235	152.5	-3.85	-39.88
15	0.195	173.1	-3.64	-37.69
30	0.273	167.7	3.29	-34.05
60 (1s)	0.177	139.9	-3.24	-33.58
120 (2s)	0.284	156.3	-3.51	-36.38
180 (3s)	0.256	159.4	-3.54	-36.60
1440 (1g)	0.268	166.9	-3.00	-31.07
2880 (2g)	0.317	159.2	-3.14	-32.47
10080 (1h)	0.581	310.1	-2.85	-29.46
20160 (2h)	0.471	177.8	-2.48	-25.70
30240 (3h)	0.456	205.3	-2.01	-20.79
40320 (4h)	0.345	166.3	-2.22	-22.97
50400 (5h)	0.265	151.7	-2.09	-21.68
60480 (6h)	0.471	130.8	-2.01	-20.77

PEMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.17-0.48 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PEMA kopolimerinin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 139.9-310.1 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PEMA kopolimerinin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 0. dakika -39.88 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PEMA kopolimeri negatif

yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.24'de verilmiştir.



Şekil 4.24 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.24'te verilen PEMA kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 0. dakika (A=0,75) ölçümünde, minimum aktivite ise 2. saat (A=0,25) ölçümünde gözlenerek maksimum ve minimum aktivite arasında PEMA'nın %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde aktivitesinde % 37'lik bir azalma gözlenmiştir.

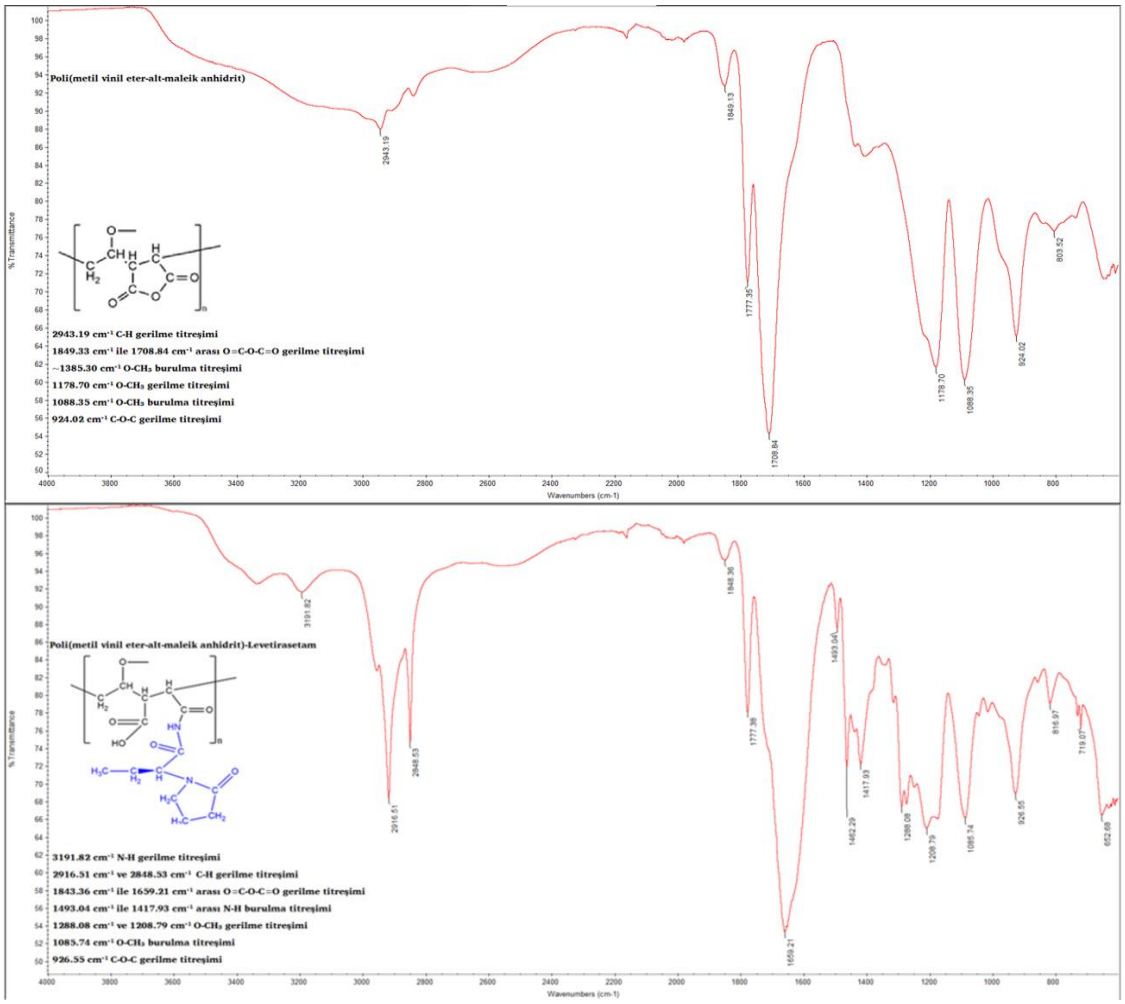
4.5 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin (PMVEMA-LEV) yapısal karakterizasyonu FTIR/ATR ve ^{1}H NMR spektroskopileri ile

incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar Zetasizer ve UV/VIS cihazları ile analiz edildi.

4.5.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi

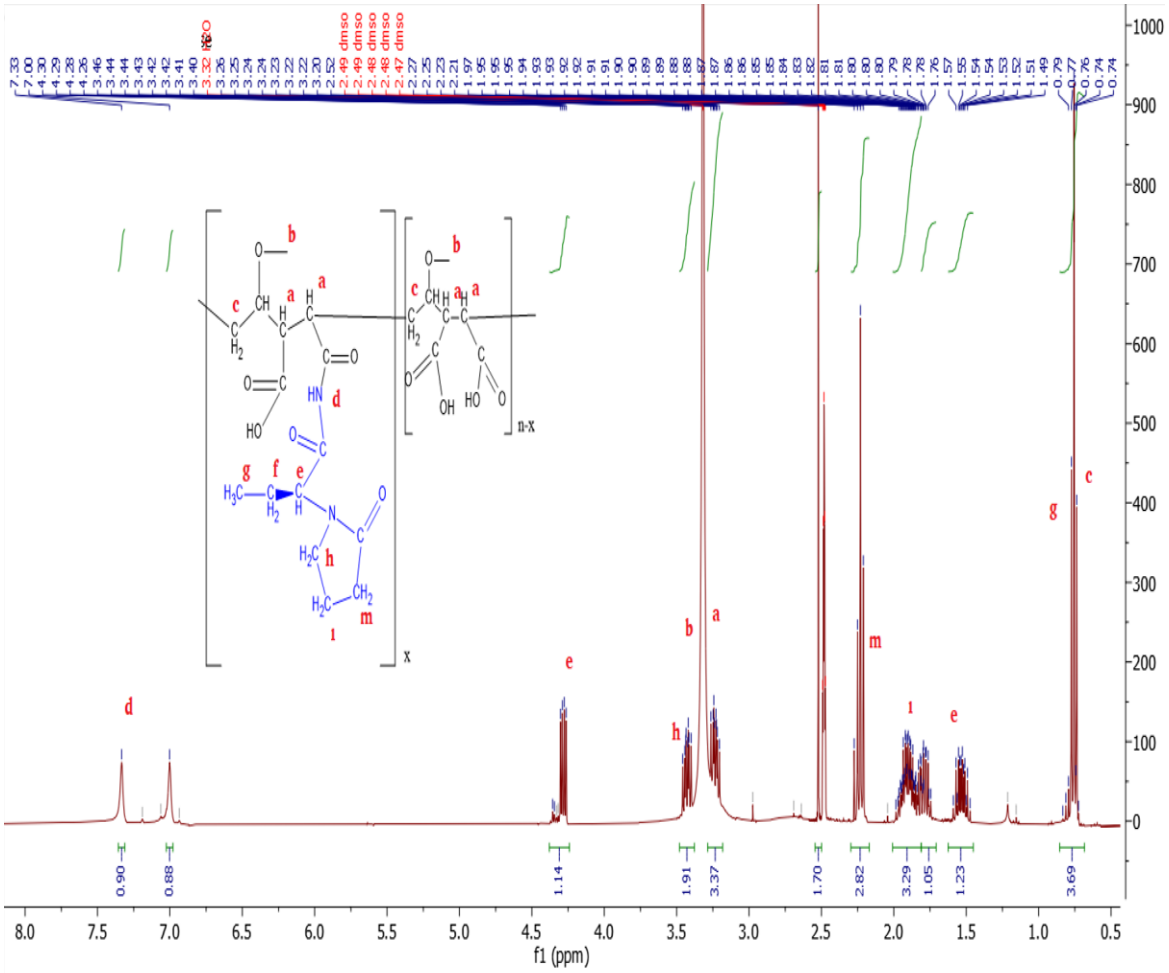
Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin FTIR/ATR spektrumu Şekil 4.25'te verildi.



Şekil 4.25 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin FTIR/ATR spektrumu

FTIR(ATR)(Şekil 4.25): ν = 3191.82 cm^{-1} N-H gerilme titreşimi, 2916.51 cm^{-1} ve 2848.53 cm^{-1} C-H gerilme titreşimi, 1843.36 cm^{-1} ile 1659.21 cm^{-1} arası O=C-O-C=O gerilme titreşimi, 1493.04 cm^{-1} ile 1417.93 cm^{-1} arası N-H burulma titreşimi, 1288.08 cm^{-1} ve, 1208.79 cm^{-1} O-CH_3 gerilme titreşimi, 1085.74 cm^{-1} O-CH_3 burulma titreşimi, 926.55 cm^{-1} C-O-C gerilme titreşimi

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) spektrumu Şekil 4.26'da verildi.



Şekil 4.26 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) (Şekil 4.26): δ: 0.77 ppm (c)(g)(3H,- CH_3), 1.51 ppm (e)(H,-CH) 1.78 ppm (ı)(2H,-CH_2) 2.21 ppm (m)(2H,-CH_2) 3.20 ppm (a)(1H,-CH)(c)(1H,-CH) 3.40 ppm (b)(3H,-CH_3), 3.46 ppm (d)(2H,-CH_2), 4.26 ppm (e)(H,-CH), 7.30 ppm (d)(H,-NH),

Şekil 4.26'da (a) ve (d) ile işaretli protonların integral alanlarından yararlanarak LEV ilaç etken maddesinin PMVEMA polimerine bağlanma miktarı aşağıdaki formül yardımıyla %52.3 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, her 100 tekrar eden birime yaklaşık 52 ilaç molekülünün bağlanmış olduğu anlamına gelmektedir.

a = 3.37 (2H), 3.37/2 = 1.68 (1 H) ve d = 0.88 (H)

$$\% \text{ Bağlanma Miktarı} = \frac{0.88}{1.68} \text{ x } 100 = \%52.3 \quad (4.4)$$

Ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığının hesaplanması Eşitlik 4.5 ile gösterilmiştir. Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 174.15 g.mol^{-1} ve ilaç bağlı halka birim molekül ağırlığı 326.34 g.mol^{-1} 'dür.

$$M_1 = \frac{(52.3x326.34)+(47.7x174.15)}{100} = 243.74\ g/mol \quad (4.5)$$

Sentez aşamasında halka açılması gerçekleşirken polimerizasyon derecesi değişmediğinden dolayı PMVEMA-LEV ilaç taşıma sisteminin yeni tekrar eden birim molekül ağırlığı; DPw ve $(\overline{M_1})$ değerleri üzerinde Eşitlik 4.6'daki gibi hesaplanmıştır.

$$\overline{M_w} = DP_w\ x\ M_1 = 1344.94\ x\ 243.74 = \ 327815.67\ g/mol \quad (4.6)$$

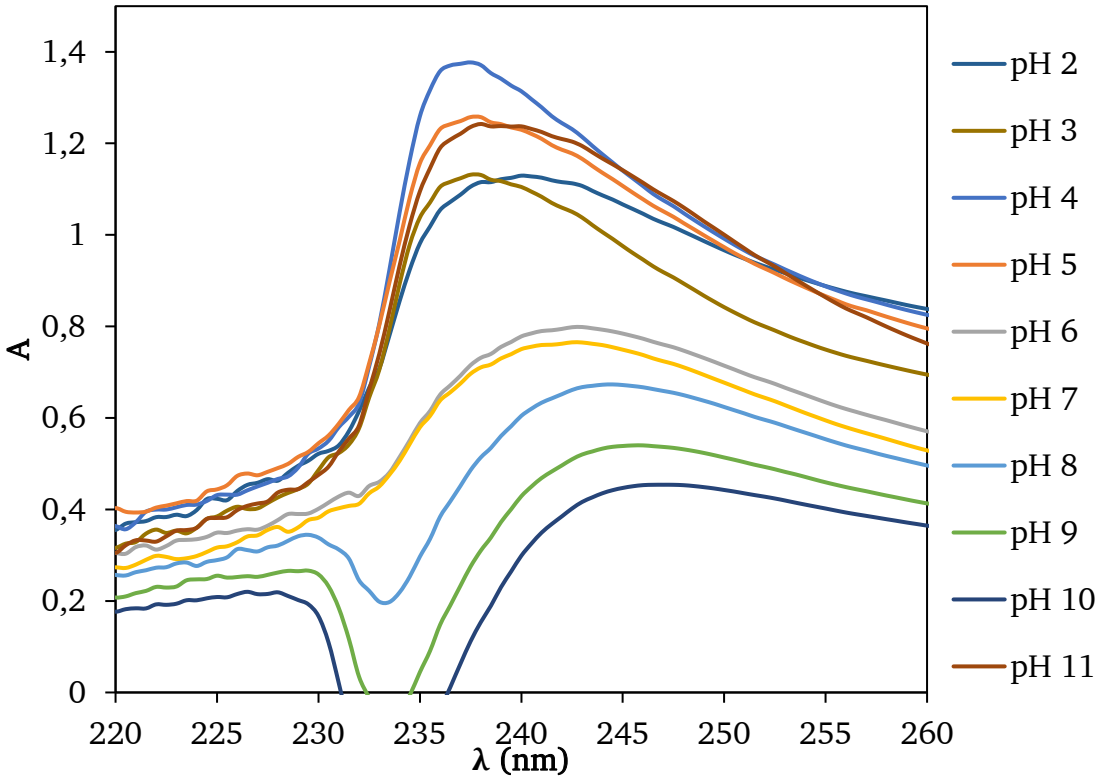
4.5.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. pH değişimini sağlamak için önceden hazırlanan farklı derişimlerdeki HCl ve NaOH çözeltileri kullanılmıştır. Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.17 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
2	0.245	539.4	-1.53	-15.81
3	0.323	377.4	-1.74	-17.99
4	0.210	695.7	-3.57	-36.92
5	0.212	731.0	-3.36	-34.79
6	0.412	612.8	-2.80	-35.06
7	0.536	406.9	-3.39	-35.13
8	0.535	480.0	-3.36	-34.73
9	0.380	616.2	-3.44	-35.58
10	0.312	233.6	-3.24	-33.49
11	0.153	335.6	-2.11	-21.89

PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.21-0.53 aralığında olup, bu sistemin çalışılan pH aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PMVEMA polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu farklı pH noktalarında 233.6-731.0 nm arasında değişmektedir. pH 2 ile 11 arasında PMVEMA-LEV'nın mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH 4 noktasında -36.92 olarak ölçülmüştür. Çalışılan pH aralığında PMVEMA polimer ilaç taşıma sisteminin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.27'de verilmiştir.



Şekil 4.27 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.27'de verilen PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorband değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite pH=4 (A=1,35) değerinde, minimum aktivite ise pH=10 (A=0,45) değerinde gözlenmiş maksimum ve minimum aktivite arasında LEV'ın farklı pH değerlerindeki aktivitesinde % 67'lik bir azalma gözlenmiştir.

4.5.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi

PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin farklı vücut sıvıları içerisindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. Analizler için %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl kullanılmıştır.

4.5.3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

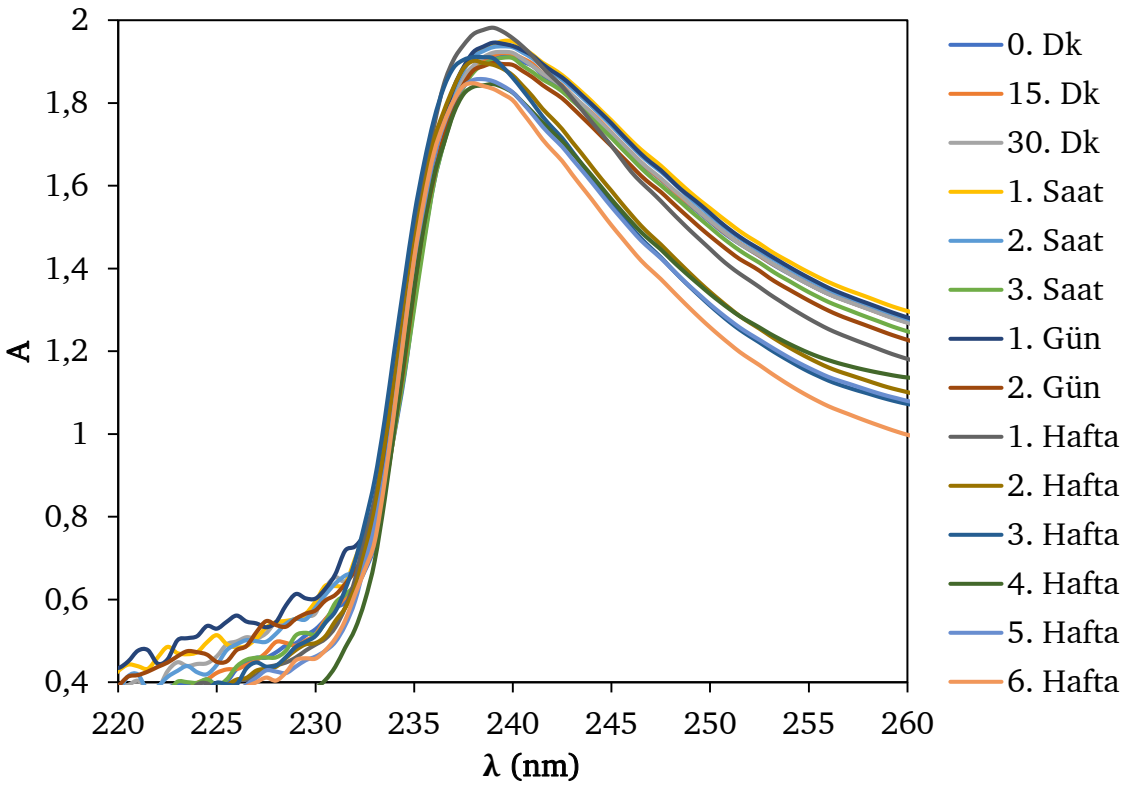
%5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde analiz edilen PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.18'de verilmiştir.

Tablo 4.18 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.478	586.1	-3.22	-33.30
15	0.538	539.0	-3.43	-35.47
30	0.589	538.5	-3.63	-37.56
60 (1s)	0.635	531.1	-3.66	-37.88
120 (2s)	0.490	587.4	-3.36	-34.77
180 (3s)	0.620	604.0	-3.42	-35.37
1440 (1g)	0.492	477.9	-3.73	-38.65
2880 (2g)	0.306	539.7	-3.96	-40.99
10080 (1h)	0.360	649.6	-2.71	-28.04
20160 (2h)	0.419	647.9	-2.13	-22.04
30240 (3h)	0.316	673.8	-1.95	-20.14
40320 (4h)	0.814	620.2	-2.00	-20.66
50400 (5h)	0.498	618.5	-2.54	-26.27
60480 (6h)	0.729	671.9	-2.02	-20.88

PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.31-0.72 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu farklı

zamanlarda alınan sonuçlara göre 477.9-673.8 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 2. gün –40.99 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.28'de verilmiştir.



Şekil 4.28 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.28'de verilen PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. PMVEMA-LEV, %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde minimum aktiviteyi 6. haftada (A=1,83) göstermiş olup aktivitesini koruyarak maksimum (A=1,98) aktiviteye 1. haftada ulaşmıştır.

4.5.3.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

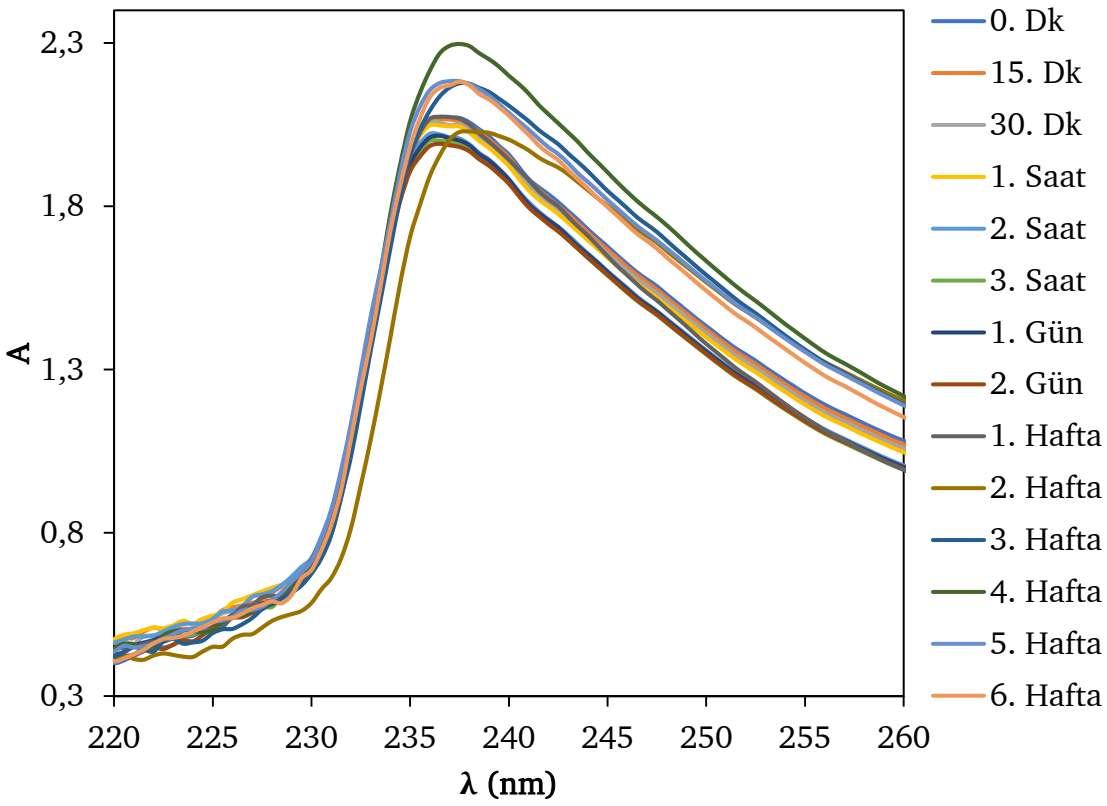
PBS çözeltisi içerisinde analiz edilen PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4.19 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.469	766.2	-2.96	-30.61
15	0.411	609.4	-3.29	-34.01
30	0.433	620.7	-3.45	-35.67
60 (1s)	0.484	579.9	-2.33	-24.13
120 (2s)	0.416	690.3	-3.11	-32.18
180 (3s)	0.532	659.1	-2.58	-26.65
1440 (1g)	0.554	632.2	-2.17	-22.44
2880 (2g)	0.558	531.2	-2.63	-27.26
10080 (1h)	0.408	635.9	-3.25	-33.68
20160 (2h)	0.519	556.1	-2.79	-28.84
30240 (3h)	0.329	291.2	-2.18	-22.59
40320 (4h)	0.548	370.0	-2.06	-21.35
50400 (5h)	0.378	596.9	-2.20	-22.79
60480 (6h)	0.677	458.1	-2.27	-23.52

PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.37-0.67 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 291.2-766.2 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin mobilitesi

ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 30. dakikada -35.67 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.29'da verilmiştir.



Şekil 4.29 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.29'da verilen PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 4. hafta (A=2,29) ölçümünde, minimum aktivite ise 2. gün (A=1,95) ölçümünde gözlenerek maksimum ve minimum aktivite arasında PMVEMA-LEV'in PBS çözeltisi içerisinde aktivitesinde % 15'lik bir azalma gözlenmiştir.

4.5.3.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

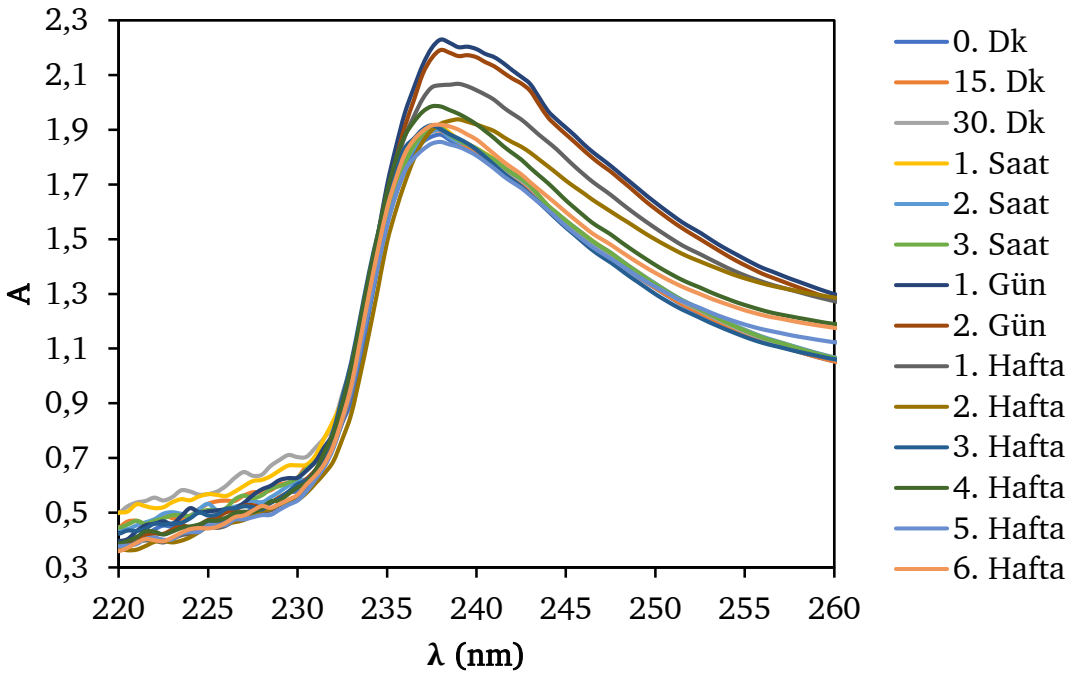
%0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde analiz edilen PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.20'de verilmiştir.

Tablo 4.20 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.633	529.7	-3.17	-32.85
15	0.793	679.0	-3.03	-31.37
30	0.611	960.0	-3.55	-36.76
60 (1s)	0.534	765.0	-2.63	-27.26
120 (2s)	0.799	626.2	-2.58	-26.71
180 (3s)	0.886	847.3	-2.53	-26.18
1440 (1g)	0.950	680.5	-3.57	-36.91
2880 (2g)	0.870	919.8	-2.50	-25.83
10080 (1h)	0.459	529.3	-2.95	-30.56
20160 (2h)	0.649	959.3	-2.25	-23.25
30240 (3h)	0.530	710.1	-2.08	-21.56
40320 (4h)	0.273	613.4	-2.23	-23.05
50400 (5h)	0.174	819.9	-2.18	-22.56
60480 (6h)	0.519	659.2	-2.11	-21.86

PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.17-0.95 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 529.7-960.0 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin mobilitesi

ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 1. gün-36.91 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.30'da verilmiştir.



Şekil 4.30 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.30'da verilen PMVEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 1. gün (A=2,18) ölçümünde, minimum aktivite ise 5. hafta (A=1,84) ölçümünde gözlenmiştir. Maksimum ve minimum aktivite arasında PMVEMA-LEV'in %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde aktivitesinde % 16'lık bir azalma gözlenmiştir.

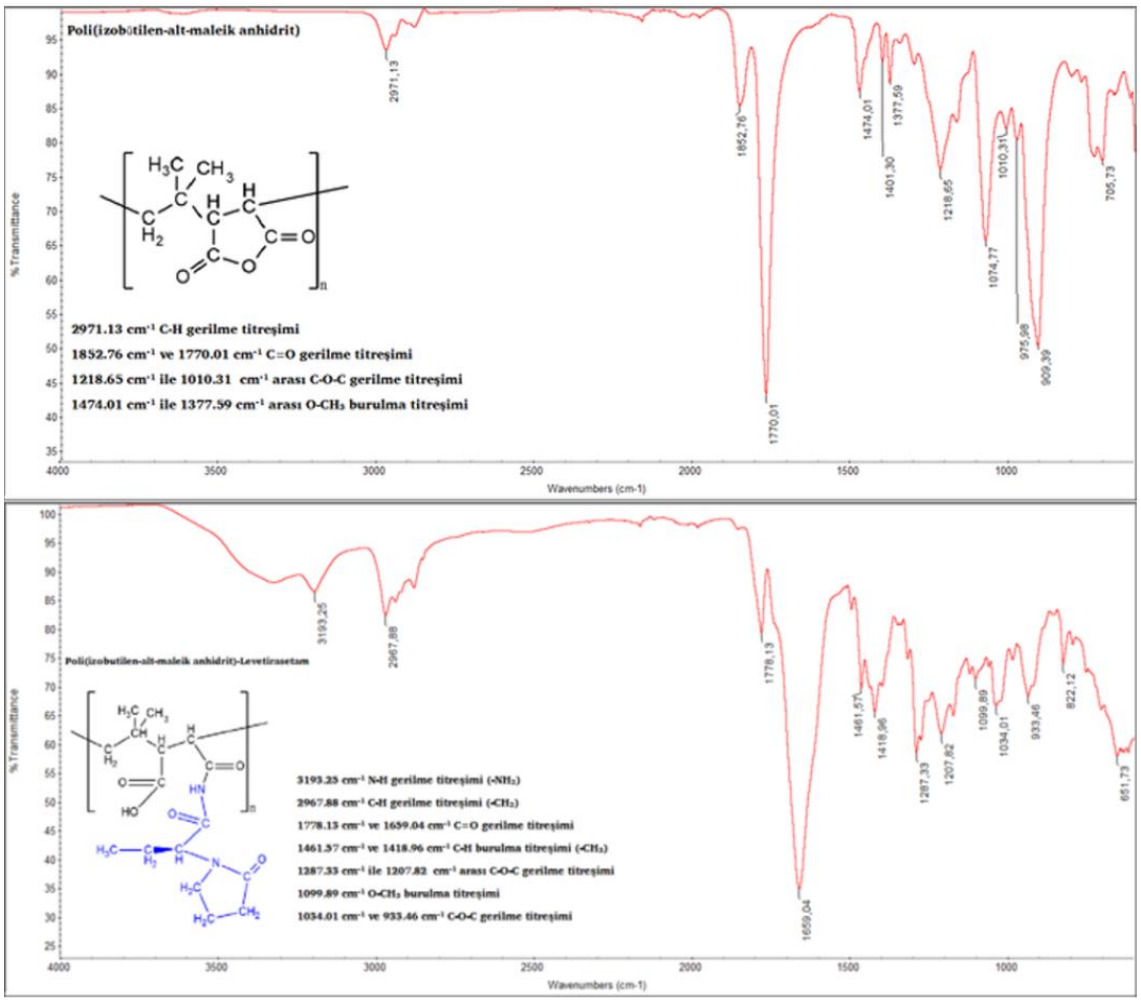
4.6 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu

Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin (PIBAMA-LEV) yapısal karakterizasyonu FTIR/ATR ve ^{1}H NMR spektroskopileri ile

incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar Zetasizer ve UV/VIS cihazları ile analiz edildi.

4.6.1 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi

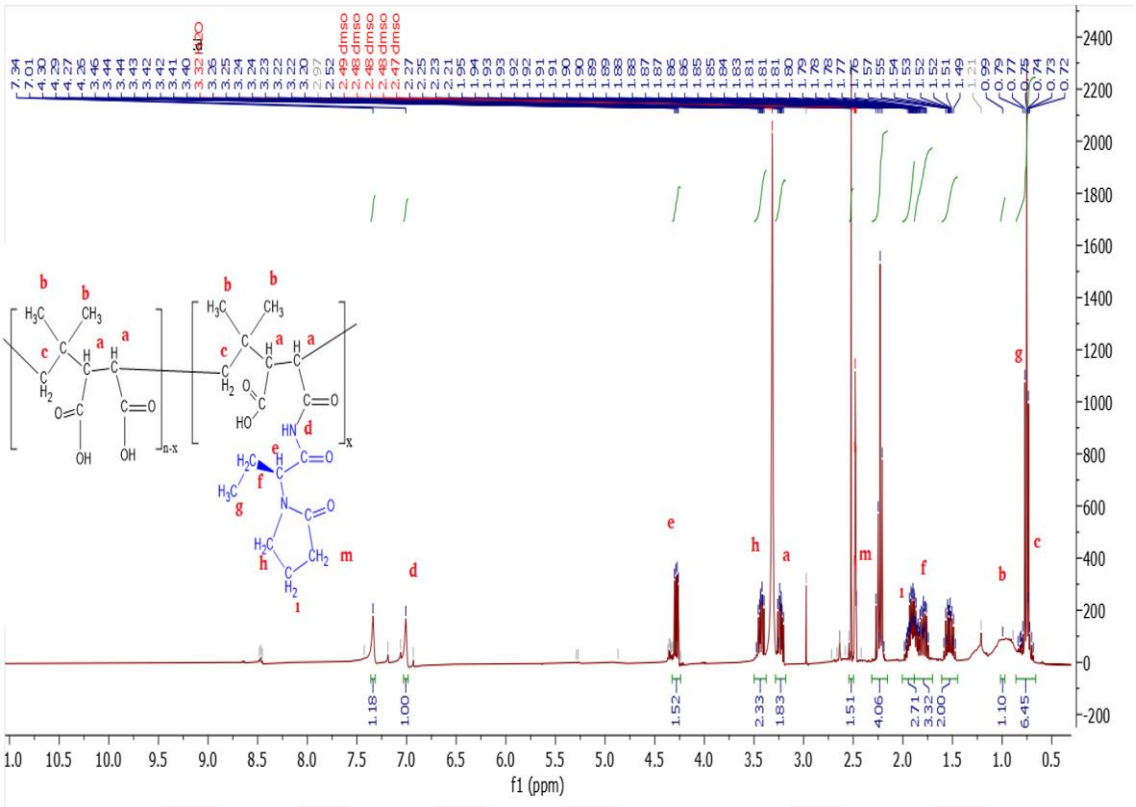
Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin FTIR/ATR spektrumu Şekil 4.31'de verildi.



Şekil 4.31 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin FTIR/ATR spektrumu

FTIR(ATR)(Şekil 4.31): ν = 3193.25 cm^{-1} N-H gerilme titreşimi (-NH_2), 2967.88 cm^{-1} C-H gerilme titreşimi (-CH_2), 1778.13 cm^{-1} ve 1659.04 cm^{-1} C=O gerilme titreşimi, 1461.57 cm^{-1} ve 1418.96 cm^{-1} C-H burulma titreşimi (-CH_3), 1287.33 ile 1207.82 cm^{-1} arası C-O-C gerilme titreşimi, 1099.89 cm^{-1} O-CH_3 burulma titreşimi, 1034.01 cm^{-1} ve 933.46 cm^{-1} C-O-C gerilme titreşimi

Poli(izobütilem-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) spektrumu Şekil 4.32'de verildi.



Şekil 4.32 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) (Şekil 4.32): δ: 0.75 ppm (c)(g)(3H,- CH_3), 0.99 ppm (b)(3H,-CH_3) 1.76 ppm (f)(2H,-CH_2) 1.90 ppm (ı)(2H,-CH_2) 2.21 ppm (m)(2H,- CH_2) 3.21 ppm (a)(H,-CH)(a)(H,-CH), 3.45 ppm (h)(2H,-CH_2), 4.27 ppm (e)(H,-CH), 7.01 ppm (d)(H,-NH),

Şekil 4.32'de (a) ve (d) ile işaretli protonların integral alanlarından yararlanarak LEV ilaç etken maddesinin PIBAMA polimerine bağlanma miktarı aşağıdaki formül yardımıyla %91 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, her 100 tekrar eden birime yaklaşık 91 ilaç molekülünün bağlanmış olduğu anlamına gelmektedir.

$$a = 1.83\ (2H),\ 1.83/2 = 0.91\ (1\ H) \text{ ve } d = 1.00\ (H)$$

$$\%\ \text{Bağlanma Miktarı} = \frac{0.91}{1.00} \text{ x } 100 = \%91 \qquad (4.7)$$

Ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığının hesaplanması Eşitlik 4.8 ile gösterilmiştir. Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 172.18 g.mol^{-1} ve ilaç bağlı halka birim molekül ağırlığı 324.37 g.mol^{-1} 'dür.

$$M_1 = \frac{(91x324.37)+(9x172.18)}{100} = 310.67\ g/mol \quad (4.8)$$

Sentez aşamasında halka açılması gerçekleşirken polimerizasyon derecesi değişmediğinden dolayı PIBAMA-LEV ilaç taşıma sisteminin yeni tekrar eden birim molekül ağırlığı; DPw ve $\overline{(M_1)}$ değerleri üzerinde Eşitlik 4.9'daki gibi hesaplanmıştır.

$$\overline{M_w} = DP_w\ x\ M_1 = 38.91\ x\ 310.67 = \ 12088.16\ g/mol \quad (4.9)$$

4.6.2 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

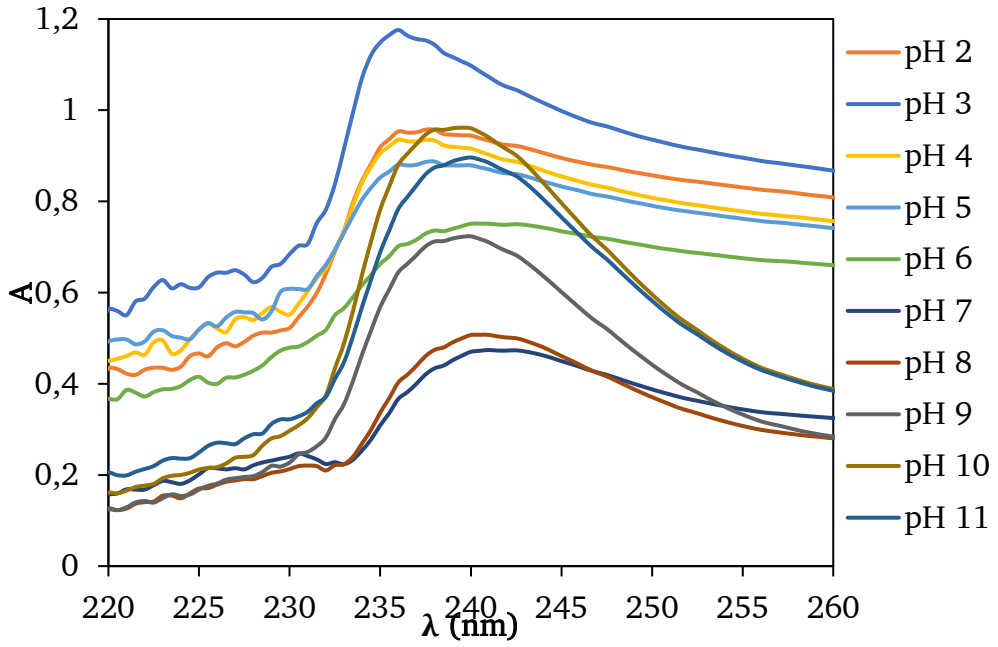
PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. pH değişimini sağlamak için önceden hazırlanan farklı derişimlerdeki HCl ve NaOH çözeltileri kullanılmıştır. Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.21'de verilmiştir.

Tablo 4.21 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
2	0.595	587.1	-2.28	-23.58
3	0.142	724.6	-3.09	-32.01
4	0.639	662.0	-2.95	-30.56
5	0.519	657.3	-3.36	-34.74
6	0.449	873.9	-3.22	-33.29
7	0.301	754.9	-3.24	-33.52
8	0.331	653.8	-2.87	-29.75
9	0.408	567.4	-2.93	-30.37
10	0.454	603.6	-2.46	-25.44
11	0.523	717.5	-1.97	-20.38

PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.14-0.63 aralığında olup, bu sistemin çalışılan pH aralığında parçacık boyutu dağılımı

uniformdur. PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu farklı pH noktalarında 587.1-873.9 nm arasında değişmektedir. pH 2 ile 11 arasında PIBAMA-LEV'nın mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH 5 noktasında -34.74 olarak ölçülmüştür. Çalışılan pH aralığında PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.33'te verilmiştir.



Şekil 4.33 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.33'te verilen PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorband değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. PIBAMA-LEV, farklı pH değerlerindeki minimum aktiviteyi pH=7'de (A=0,47) göstermiş olup aktivitesini koruyarak maksimum (A=1,16) aktiviteye pH=3 ulaşmıştır.

4.6.3 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi

PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin farklı vücut sıvıları içerisindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve

aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. Analizler için %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl kullanılmıştır.

4.6.3.1 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

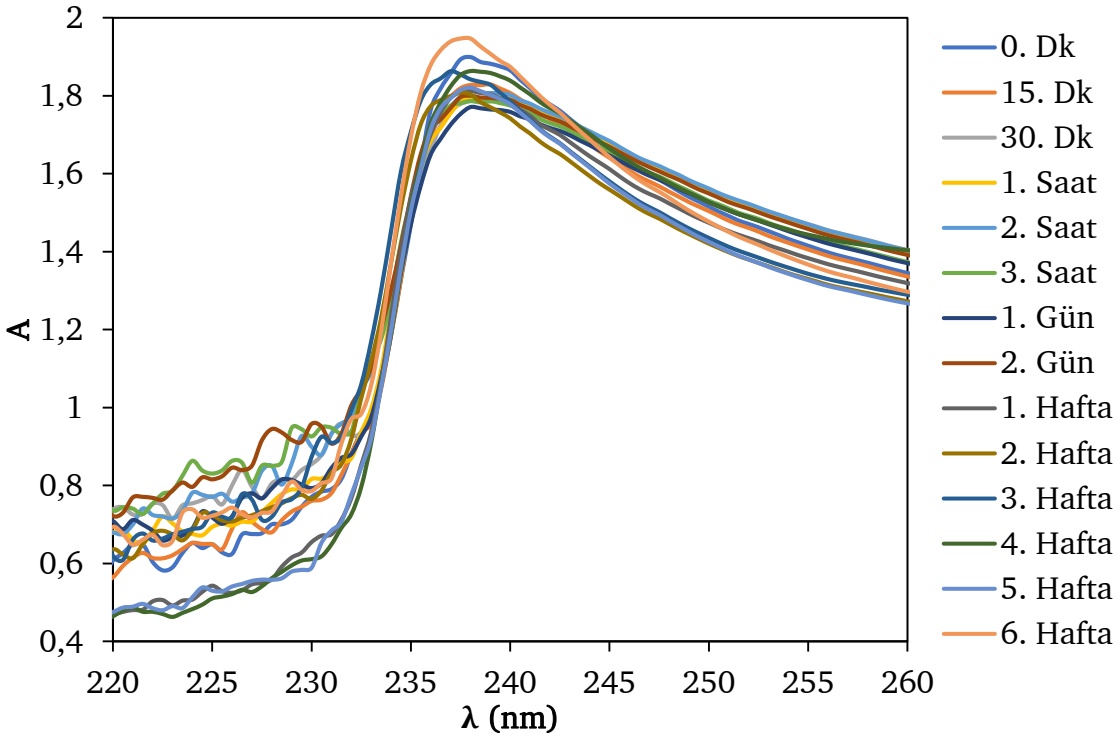
%5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde analiz edilen PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.22'de verilmiştir.

Tablo 4.22 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.334	824.2	-2.42	-25.05
15	0.353	899.5	-2.67	-27.68
30	0.393	973.7	-2.38	-24.63
60 (1s)	0.438	958.2	-2.27	-23.53
120 (2s)	0.445	991.6	-3.00	-31.08
180 (3s)	0.381	989.8	-2.76	-28.60
1440 (1g)	0382	932.8	-3.09	-31.94
2880 (2g)	0.407	962.3	-3.10	-32.13
10080 (1h)	0.258	802.0	-2.46	-25.48
20160 (2h)	0.304	919.0	-2.46	-25.46
30240 (3h)	0.326	983.0	-2.35	-24.35
40320 (4h)	0.470	984.3	-1.94	-20.11
50400 (5h)	0.399	960.6	-2.46	-25.42
60480 (6h)	0.506	750.1	-2.44	-23.23

PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.30-0.50 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 750.1-991.6 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 2. gün –32.13 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PIBAMA-LEV polimer ilaç

taşıma sisteminin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.34'te verilmiştir.



Şekil 4.34 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.34'te verilen PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 6. hafta (A=1,94) ölçümünde, minimum aktivite ise 2. hafta (A=1,81) ölçümünde gözlenerek maksimum ve minimum aktivite arasında PIBAMA-LEV'in %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde aktivitesinde % 7'lik bir azalma gözlenmiştir.

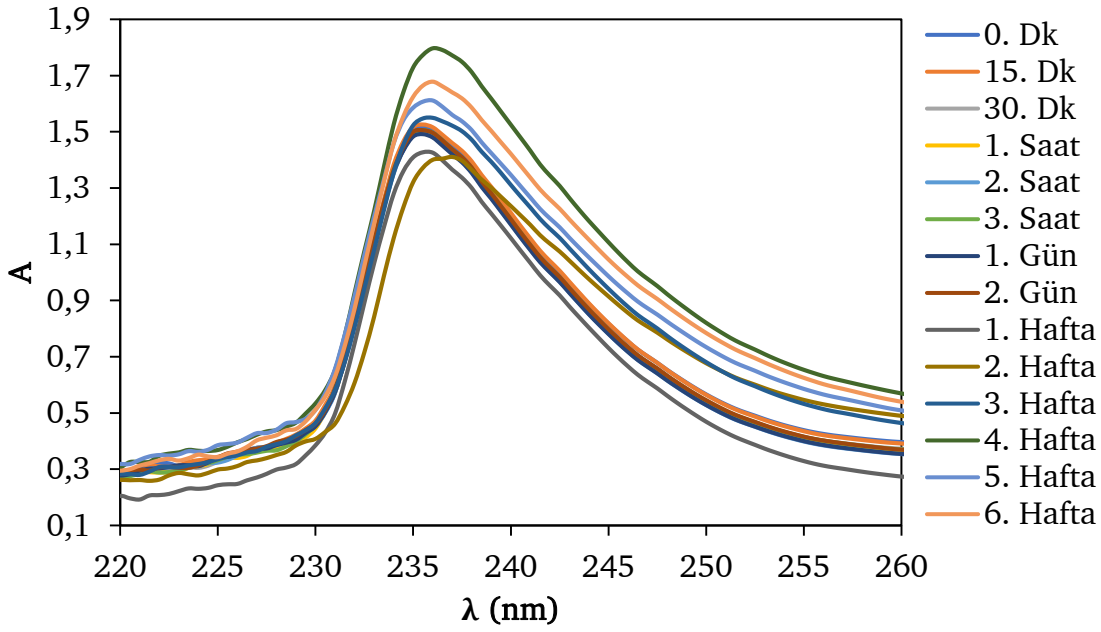
4.6.3.2 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PBS çözeltisi içerisinde analiz edilen PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.23'de verilmiştir.

Tablo 4.23 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.479	721.5	-2.93	-30.02
15	0.407	600.0	-3.18	-32.95
30	0.438	521.8	-3.20	-30.13
60 (1s)	0.464	687.5	-2.95	-30.58
120 (2s)	0.505	632.6	-2.63	-27.22
180 (3s)	0.565	558.6	-3.04	-31.52
1440 (1g)	0.557	865.6	-3.55	-36.72
2880 (2g)	0.453	741.4	-3.14	-32.54
10080 (1h)	0.418	763.4	-3.14	-32.53
20160 (2h)	0.318	709.9	-2.75	-28.45
30240 (3h)	0.678	945.5	-3.44	-35.56
40320 (4h)	0.593	609.3	-2.36	-24.47
50400 (5h)	0.472	682.8	-3.01	-31.19
60480 (6h)	0.681	587.5	-3.38	-34.94

PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.40-0.68 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 521.8-945.5 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 1. gün -36.77 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.35'te verilmiştir.



Şekil 4.35 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.35'te verilen PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 4. hafta (A=1,79) ölçümünde, minimum aktivite ise 2. hafta (A=1,41) ölçümünde gözlenerek maksimum ve minimum aktivite arasında PIBAMA-LEV'in PBS çözeltisi içerisinde aktivitesinde % 21'lik bir azalma gözlenmiştir.

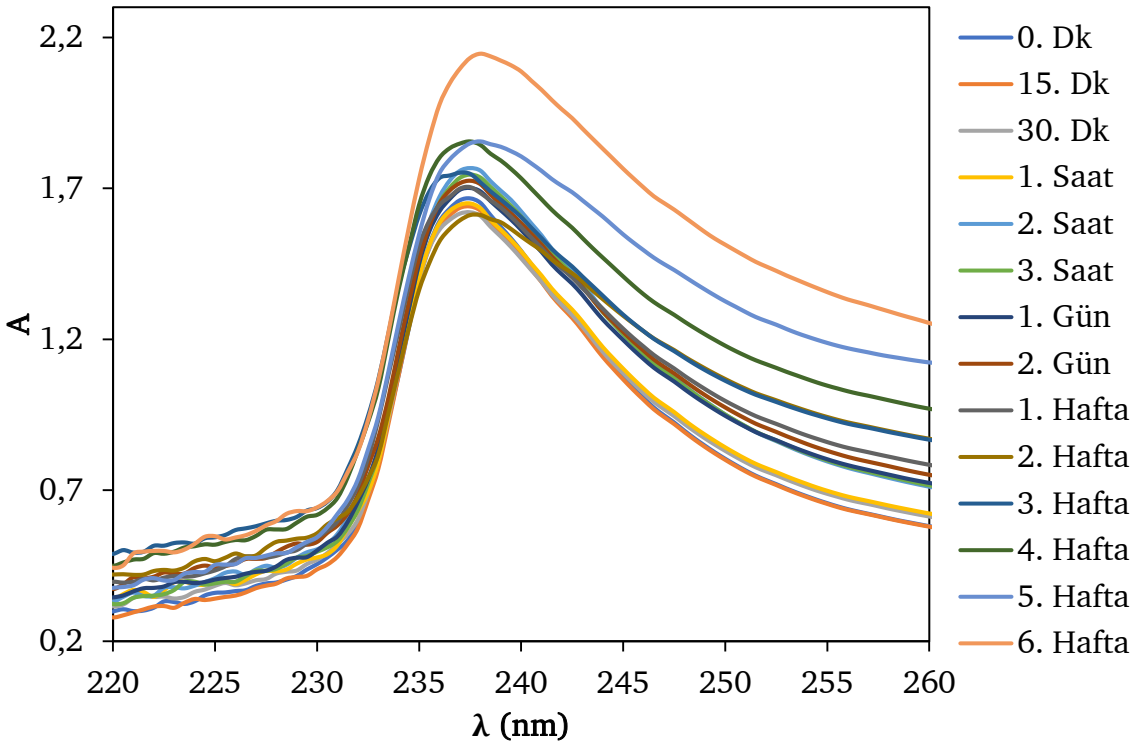
4.6.3.3 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

%0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde analiz edilen PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.24'te verilmiştir.

Tablo 4.24 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.334	398.9	-3.19	-33.04
15	0.333	356.9	-3.04	-31.47
30	0.295	317.9	-4.04	-41.78
60 (1s)	0.352	338.1	-2.55	-26.11
120 (2s)	0.338	329.8	-2.47	-25.61
180 (3s)	0.355	325.3	-3.38	-35.01
1440 (1g)	0.317	326.7	-2.89	-29.87
2880 (2g)	0.351	397.3	-2.06	-21.37
10080 (1h)	0.335	600.2	-2.94	-30.42
20160 (2h)	0.373	766.0	-3.00	-31.03
30240 (3h)	0.280	706.1	-2.18	-22.57
40320 (4h)	0.571	582.3	-2.20	-22.74
50400 (5h)	0.323	645.8	-1.84	-19.09
60480 (6h)	0.517	681.1	-2.10	-21.76

PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.28-0.57 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 529.7-960.0 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 30. dakika -41.78 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.36'da verilmiştir.



Şekil 4.36 Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

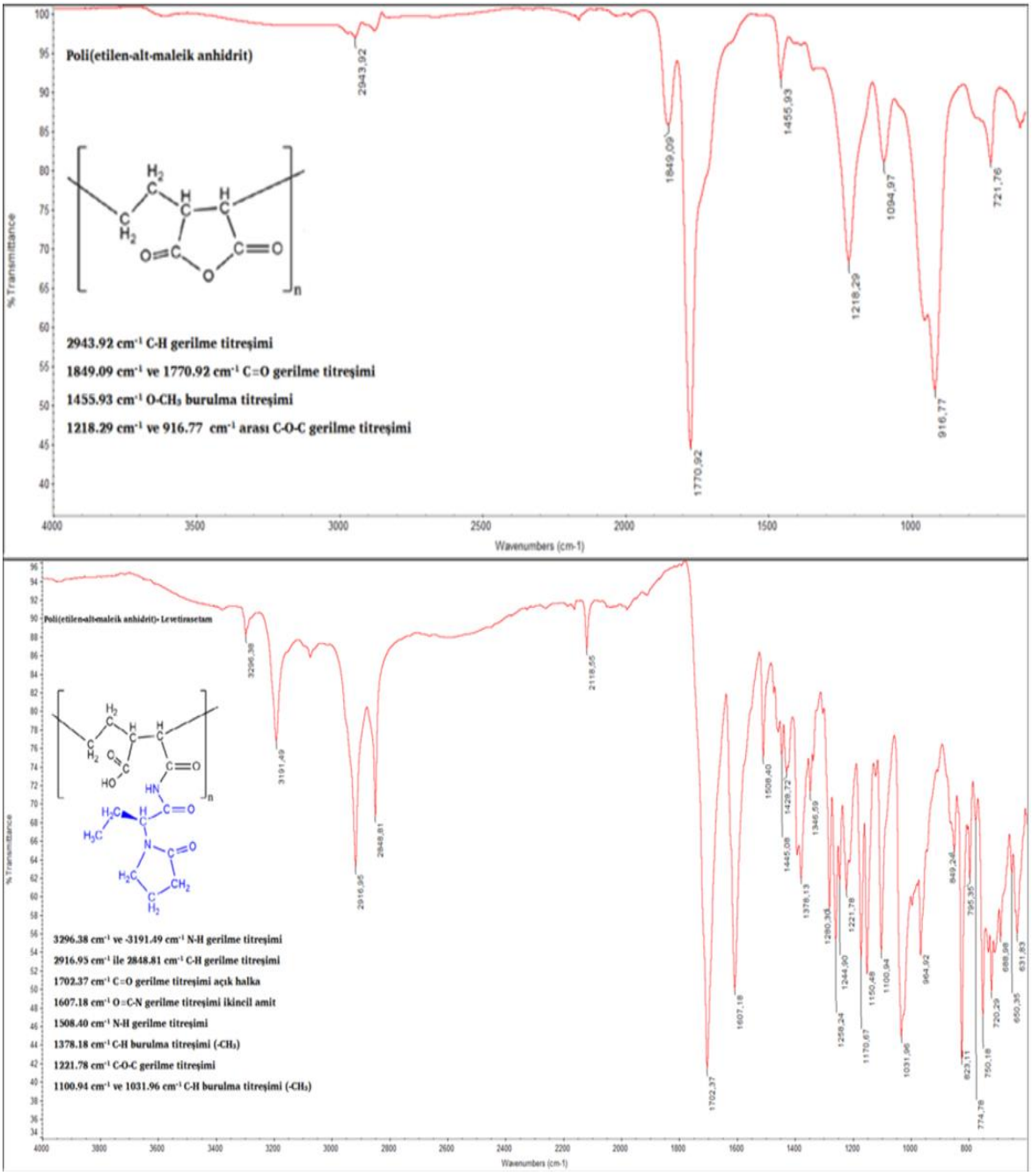
Şekil 4.36'da verilen PIBAMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 6. hafta (A=2,13) ölçümünde, minimum aktivite ise 1. saat (A=1,61) ölçümünde gözlenmiştir. Maksimum ve minimum aktivite arasında PIBAMA-LEV'in %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde aktivitesinde % 24'lük bir azalma gözlenmiştir.

4.7 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin (PEMA-LEV) yapısal karakterizasyonu FTIR/ATR ve ^{1}H NMR spektroskopileri ile incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar Zetasizer ve UV/VIS cihazları ile analiz edildi.

4.7.1 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam (1:1) Oranında Polimer İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin FTIR/ATR spektrumu Şekil 4.37'de verildi.

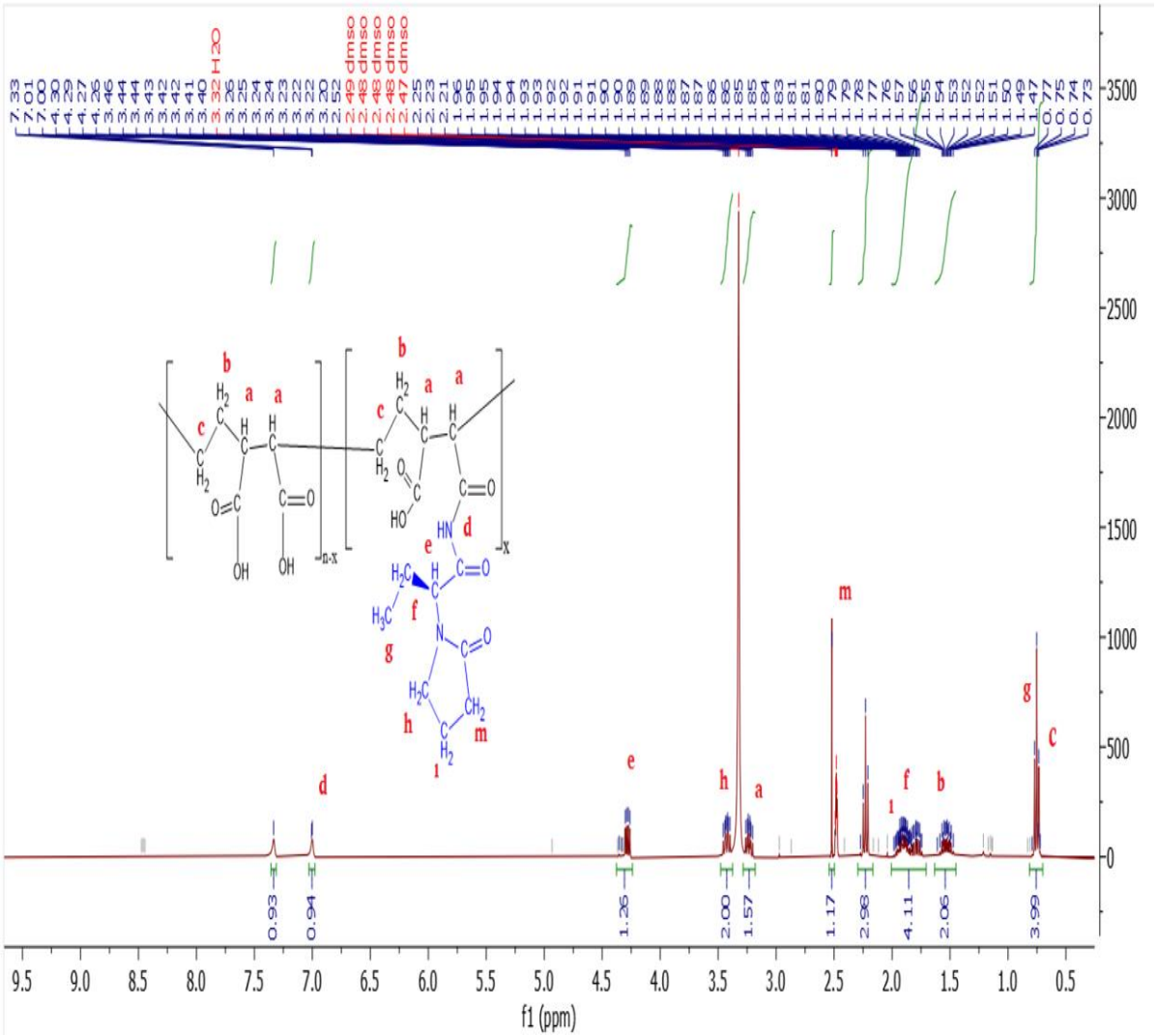


Şekil 4.37 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin FTIR/ATR spektrumu

FTIR(ATR)(Şekil 4.37): ν = 3296.38 cm^{-1} ve -3191.49 cm^{-1} N-H gerilme titreşimi, 2916.95 cm^{-1} ile 2848.81 cm^{-1} C-H gerilme titreşimi, 1702.37 cm^{-1} C=O gerilme titreşimi

açık halka, 1607.18 cm^{-1} O=C-N gerilme titreşimi ikincil amit, 1508.40 cm^{-1} N-H gerilme titreşimi, 1378.18 cm^{-1} C-H burulma titreşimi (-CH_3), 1221.78 cm^{-1} C-O-C gerilme titreşimi, 1100.94 cm^{-1} ve 1031.96 cm^{-1} C-H burulma titreşimi (-CH_3)

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) spektrumu Şekil 4.38'de verildi.



Şekil 4.38 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) (Şekil 4.38): δ: 0.75 ppm (c)(g)(3H,- CH_3), 1.5 ppm (b)(3H,-CH_3) 1.76 ppm (f)(2H,-CH_2) 1.85 ppm (ı)(2H,-CH_2) 2.23 ppm (m)(2H,- CH_2) 3.20 ppm (a)(H,-CH)(a)(H,-CH), 3.44 ppm (h)(2H,-CH_2), 4.27 ppm (e)(H,-CH), 7.00 ppm (d)(H,-NH),

Şekil 4.38'de (a) ve (d) ile işaretli protonların integral alanlarından yararlanarak LEV ilaç etken maddesinin PEMA polimerine bağlanma miktarı aşağıdaki formül yardımıyla %82 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, her 100 tekrar eden birime yaklaşık 82 ilaç molekülünün bağlanmış olduğu anlamına gelmektedir.

a = 1.57 (2H), 1.57/2 = 0.78 (1 H) ve d = 0.94 (H)

$$\%\ \text{Bağlanma Miktarı} = \frac{0.78}{0.94} \text{ x } 100 = \%82 \qquad (4.10)$$

Ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığının hesaplanması Eşitlik 4.11 ile gösterilmiştir. Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 144.13 $g.mol^{-1}$ ve ilaç bağlı halka birim molekül ağırlığı 296.32 $g.mol^{-1}$ 'dür.

$$M_1 = \frac{(82x296.32)+(18x144.13)}{100} = 268.92\ g/mol \qquad (4.11)$$

Sentez aşamasında halka açılması gerçekleşirken polimerizasyon derecesi değişmediğinden dolayı PEMA-LEV ilaç taşıma sisteminin yeni tekrar eden birim molekül ağırlığı; DPw ve $\overline{(M_1)}$ değerleri üzerinde Eşitlik 4.2'deki gibi hesaplanmıştır.

$$\overline{M_w} = DP_w\ x\ M_1 = 793\ x\ 268.92 = \ 213253.6\ g/mol \qquad (4.12)$$

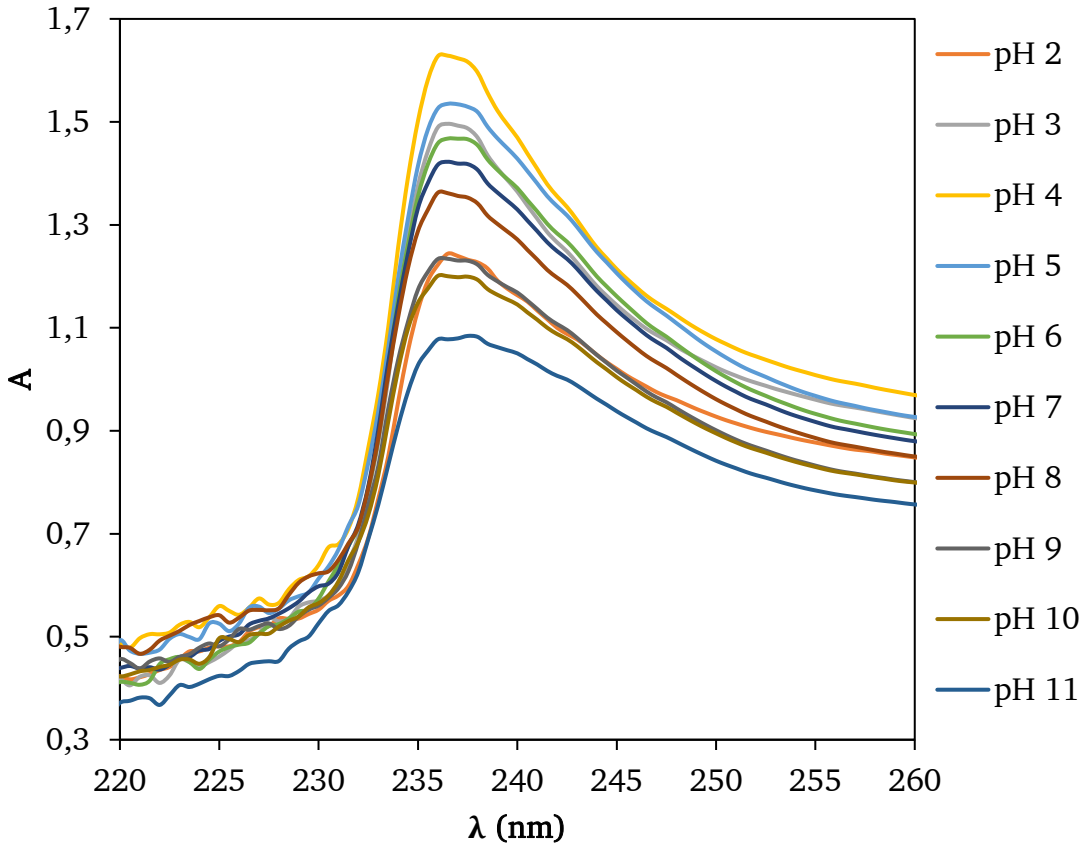
4.7.2 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. pH değişimini sağlamak için önceden hazırlanan farklı derişimlerdeki HCl ve NaOH çözeltileri kullanılmıştır. Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.25'te verilmiştir.

Tablo 4.25 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu, polidispersite, mobilite ve zeta potansiyeli üzerindeki farklı pH değerlerinin etkisi

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
2	0.193	294.5	-1.77	-18.30
3	0.407	334.4	-1.94	-20.10
4	0.326	384.6	-3.59	-37.14
5	0.158	425.1	-3.72	-38.49
6	0.391	356.2	-2.88	-29.81
7	0.265	363.2	-2.49	-25.73
8	0.182	344.7	-3.40	-35.24
9	0.258	382.4	-2.66	-27.55
10	0.317	295.7	-2.97	-30.70
11	0.339	327.3	-3.00	-31.00

PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.15-0.40 aralığında olup, bu sistemin çalışılan pH aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu farklı pH noktalarında 294.5-425.1 nm arasında değişmektedir. pH 2 ile 11 arasında PEMA-LEV'nın mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri pH 5 noktasında -38.49 olarak ölçülmüştür. Çalışılan pH aralığında PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.39'da verilmiştir.



Şekil 4.39 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.39'da verilen PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorband değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite pH=4 (A=1,62) değerinde, minimum aktivite ise pH=11 (A=1,07) değerinde gözlenmiştir. Maksimum ve minimum aktivite arasında PEMA-LEV'in farklı pH değerlerindeki aktivitesinde % 40'lık bir azalma gözlenmiştir.

4.7.3 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi

PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin farklı vücut sıvıları içerisindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelenmiştir, kararlılığını ve aktivitesini koruduğu ortamlar analiz edilmiştir. Analizler için %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl kullanılmıştır.

4.7.3.1 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

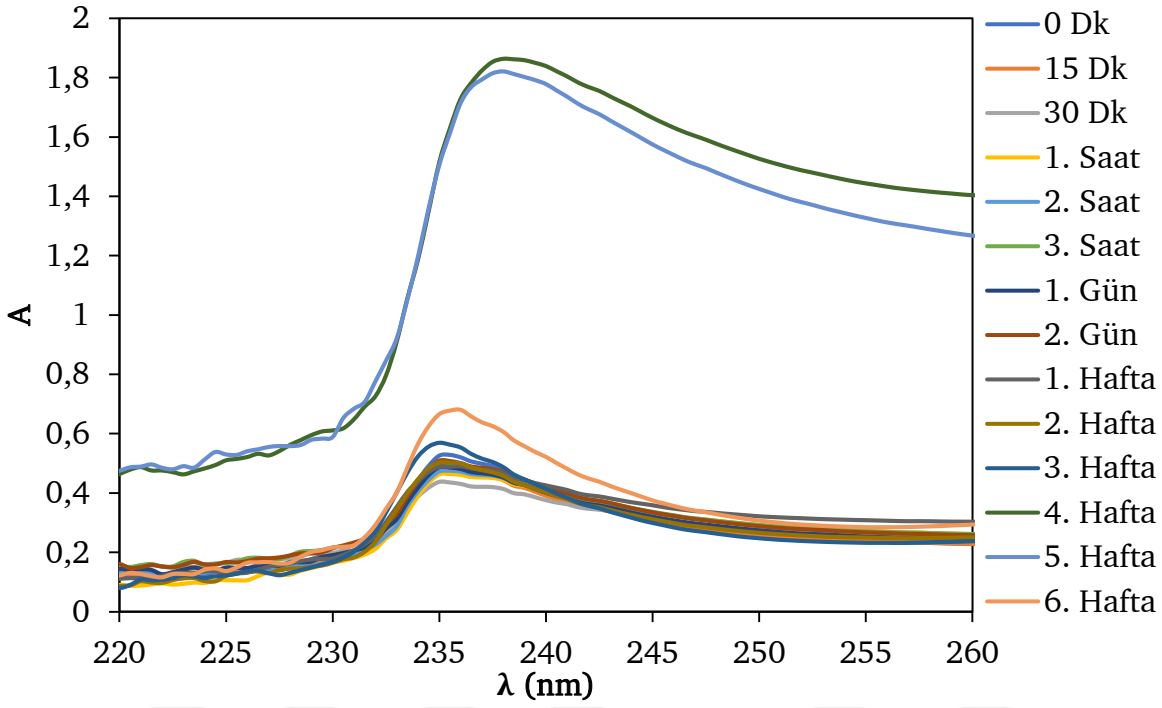
%5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde analiz edilen PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.26'da verilmiştir.

Tablo 4.26 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.548	345.6	-2.70	-27.98
15	0.589	310.5	-3.26	-33.76
30	0.507	332.9	-2.45	-25.37
60 (1s)	0.303	497.2	-3.47	-35.87
120 (2s)	0.624	351.3	-3.27	-33.90
180 (3s)	0.562	309.2	-2.62	-27.10
1440 (1g)	0.568	330.4	-2.77	-28.67
2880 (2g)	0.454	319.9	-3.07	-31.80
10080 (1h)	0.472	345.6	-2.85	-29.51
20160 (2h)	0.756	424.6	-2.44	-25.29
30240 (3h)	0.540	599.3	-2.43	-25.19
40320 (4h)	0.347	520.5	-2.01	-20.76
50400 (5h)	0.235	549.7	-2.56	-26.46
60480 (6h)	0.391	451.1	-2.38	-24.61

PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.23-0.58 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 310.5-599.3 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif

değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 2. saat –35.87 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.40'da verilmiştir.



Şekil 4.40 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.40'da verilen PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin farklı %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 235 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 4. hafta (A=1,86) ölçümünde, minimum aktivite ise 6. hafta (A=0,47) ölçümünde gözlenmiştir. 4. ve 5. hafta ölçümlerinde aktivitede de artış gözlenirken diğer zaman ölçümlerinde elde edilen aktivite sonuçlarının ise birbirlerine yakın olduğu gözlenmiştir.

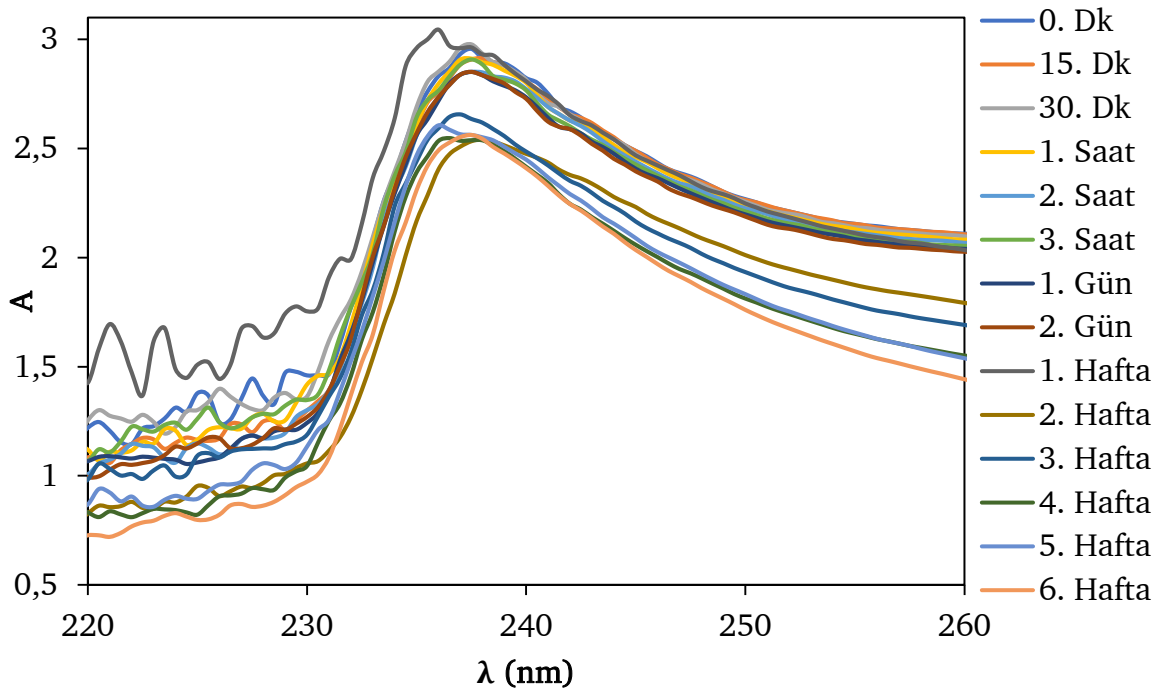
4.7.3.2 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PBS çözeltisi içerisinde analiz edilen PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.27'de verilmiştir.

Tablo 4.27 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.183	750.1	-3.00	-31.03
15	0.317	848.7	-3.19	-33.05
30	0.185	522.5	-3.39	-35.07
60 (1s)	0.182	483.0	-2.77	-28.64
120 (2s)	0.107	434.8	-2.95	-30.55
180 (3s)	0.222	447.6	-2.55	-26.44
1440 (1g)	0.123	461.4	-2.53	-26.21
2880 (2g)	0.199	432.5	-2.68	-27.74
10080 (1h)	0.116	364.7	-2.47	-25.56
20160 (2h)	0.196	558.5	-2.52	-26.10
30240 (3h)	0.152	640.8	-3.45	-36.68
40320 (4h)	0.182	728.8	-2.42	-25.07
50400 (5h)	0.139	482.6	-2.15	-22.25
60480 (6h)	0.541	514.0	-2.16	-22.39

PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.11-0.54 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 364.7-848.7 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 3. hafta -36.68 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.41'de verilmiştir.



Şekil 4.41 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 4.41'de verilen PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 1. hafta (A=3,04) ölçümünde, minimum aktivite ise 1. saat (A=2,54) ölçümünde gözlenerek, maksimum ve minimum aktivite arasında PEMA-LEV'in izotonik PBS çözeltisi içerisinde aktivitesinde % 16'lık bir azalma gözlenmiştir.

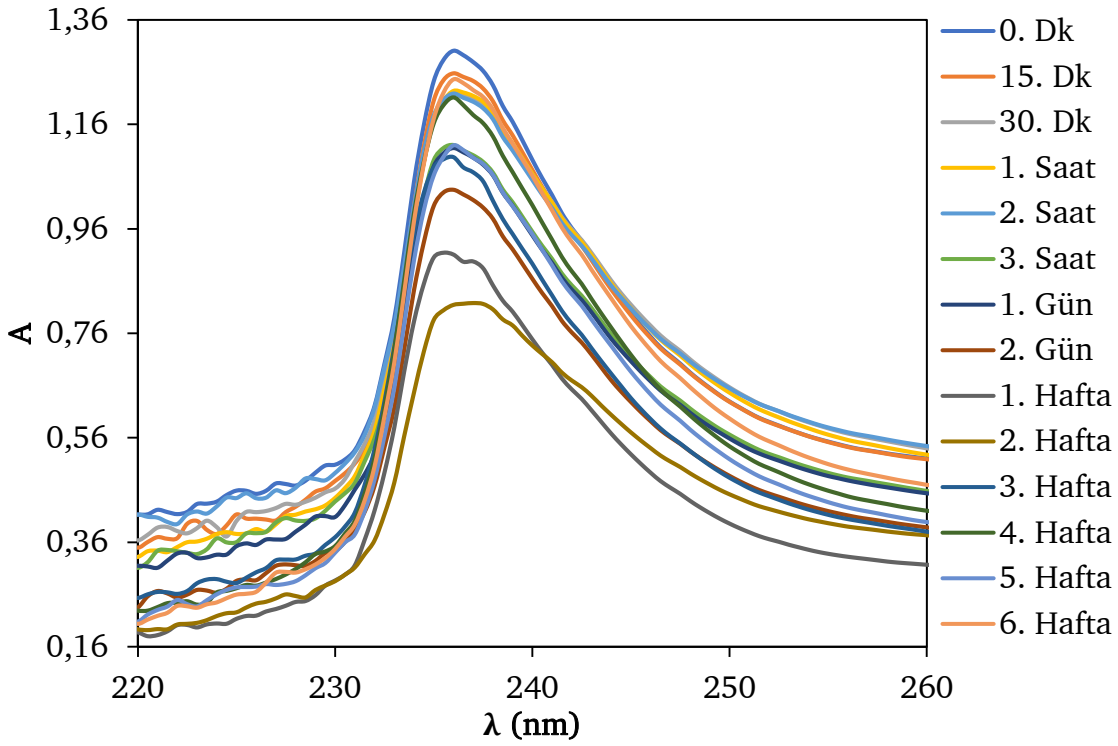
4.7.3.3 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

%0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde analiz edilen PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin Zetasizer analiz sonuçları Tablo 4.28'de verilmiştir.

Tablo 4.28 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.289	466.2	-2.91	-30.12
15	0.295	660.2	-2.76	-28.62
30	0.326	469.7	-2.92	-30.22
60 (1s)	0.373	510.1	-3.02	-31.23
120 (2s)	0.336	488.0	-2.81	-29.07
180 (3s)	0.330	438.3	-2.61	-27.02
1440 (1g)	0.396	556.7	-2.28	-23.58
2880 (2g)	0.392	418.7	-2.29	-23.71
10080 (1h)	0.341	683.1	-2.12	-21.97
20160 (2h)	0.374	686.8	-2.87	-29.67
30240 (3h)	0.646	836.5	-2.14	-22.20
40320 (4h)	0.654	798.7	-1.99	-20.64
50400 (5h)	0.324	865.0	-2.40	-24.83
60480 (6h)	0.469	792.4	-2.02	-20.87

PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.28-0.65 aralığında olup, bu sistemin çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu dağılımı uniformdur. PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu farklı zamanlarda alınan sonuçlara göre 438.3-865.0 nm arasında değişmektedir. 0. Dakika ile 6. Hafta ölçümleri arasında PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin mobilitesi ve zeta pontasiyeli negatif değerler vermektedir. Maksimum zeta potansiyeli değeri 1. saat ölçümlerinde -31.73 olarak ölçülmüştür. Çalışılan zaman aralığında PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin negatif yüklenmiş ve herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. UV/VIS analiz sonuçları Şekil 4.42'de verilmiştir.



Şekil 4.42 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesine zamanın etkisinin UV/VIS ile incelenmesi

Şekil 42'de verilen PEMA-LEV polimer ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre maksimum absorbans değeri yaklaşık 236 nm dalga boyunda gözlenmiştir. Maksimum aktivite 0. dakika (A=1,30) ölçümünde, minimum aktivite ise 2. hafta (A=0,81) ölçümünde gözlenerek maksimum ve minimum aktivite arasında PEMA-LEV'in %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde aktivitesinde % 38'lik bir azalma gözlenmiştir.

5
SONUÇ VE ÖNERİLER

Levetirasetam ilaç etken maddesinin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde hem mide özsuyu (gastrik sıvı, pH=1.5-3.5) hem bağırsak ortamında (pH=6-8) herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. Bağırsak ortamı pH değerlerinde nispeten daha düşük partikül boyutlarına sahip olduğu gözlenmiş olup bu durum daha kolay çözünebileceği anlamına gelmektedir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise LEV ilaç etken maddesinin ortamın bazikliği arttıkça aktivitesinin düştüğü gözlenmiştir.

Levetirasetam ilaç etken maddesinin %5'lik dekstroz çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 4. hafta ölçümlerinden sonra zeta potansiyeli ve partikül boyutunda azalma gözlenmiştir. Bu durum, kararlılığın azaldığı ancak çözünürlüğünün arttığı anlamına gelmektedir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise LEV ilaç etken maddesinin aktivitesinde zamana bağlı olarak azalma gözlenmiştir.

Levetirasetam ilaç etken maddesinin PBS çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını koruduğu gözlenmiştir. Partikül boyutunda ise artış gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise LEV ilaç etken maddesinin aktivitesinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca aktivitede büyük değişim gözlenmemiştir.

Levetirasetam ilaç etken maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca çökelme ve partikül boyutunda değişim gözlenmemiş ve yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını koruduğu gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise LEV ilaç

etken maddesinin aktivitesinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca aktivitede büyük değişim gözlenmemiştir.

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde mide özsuyu ortamında Zeta potansiyelinde düşüş gözlenirken bağırsak ortamında yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. Mide özsuyu ortamı pH değerlerinde nispeten daha düşük partikül boyutlarına sahip olduğu gözlenmiş olup bu durum daha kolay çözünebileceği anlamına gelmektedir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PMVEMA kopolimerinin aktivitesinin bazik ortamda düştüğü söylenebilir.

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik dekstroz çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 2. hafta ölçümlerinden sonra zeta potansiyelinde azalma gözlenmiştir. 6 haftalık ölçüm süresi boyunca partikül boyutu ortalama değerini korumuş olup çözünürlüğü değişmemiştir yorumu yapılabilir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PMVEMA kopolimerinin aktivitesinde zamana bağlı olarak büyük farklılık gözlenmemiştir.

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin PBS çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 2. hafta ölçümlerinden sonra zeta potansiyelinde azalma gözlenmeye başlanmıştır. Partikül boyutunda azalma çözünürlüğünde artış gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PMVEMA kopolimerinin aktivitesinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca aktivitede büyük değişim gözlenmemiştir.

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 1. hafta ölçümlerinden sonra zeta potansiyelinde azalma gözlenmiş olup kararlılığında azalma olduğu yorumu yapılabilir. Partikül boyutu ise zamana bağlı olarak artmıştır. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PMVEMA kopolimerinin aktivitesinde zamana bağlı olarak düşüş gözlenmiştir.

Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde mide özsuyu

ortamında Zeta potansiyelinde düşüş gözlenirken bağırsak ortamında nispeten daha yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. Mide özsuyu ortamı pH değerlerinde nispeten daha düşük partikül boyutlarına sahip olduğu gözlenmiş olup bu durum daha kolay çözünebileceği anlamına gelmektedir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PIBAMA kopolimerinin aktivitesinin bazik ortamda düştüğü söylenebilir.

Poli(izobütilen -alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik dekstroz çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 3. hafta ölçümlerinden sonra zeta potansiyelinde azalma gözlenmiştir. 6 haftalık ölçüm süresi boyunca partikül boyutunda azalma gözlenmiş olup çözünürlüğü artmıştır yorumu yapılabilir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PIBAMA kopolimerinin aktivitesinde zamana bağlı olarak düşüş gözlenmiştir.

Poli(izobütilen -alt-maleik anhidrit) kopolimerinin PBS çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur ancak partikül boyutunda artış, çözünürlüğünde azalma gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PIBAMA kopolimerinin aktivitesinde zamana bağlı olarak büyük farklılık gözlenmemiştir.

Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur ancak partikül boyutunda artış, çözünürlüğünde azalma gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PIBAMA kopolimerinin 6 haftalık ölçüm süresi boyunca, 4 .hafta hariç aktivitede büyük değişiklik gözlenmemiştir.

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde mide özsuyu ortamında Zeta potansiyelinde düşüş gözlenirken bağırsak ortamında nispeten daha yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. Mide özsuyu ortamı pH değerlerinde nispeten daha düşük partikül boyutlarına sahip olduğu gözlenmiş tir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PEMA kopolimerinin aktivitesinin ortamın bazikliği arttıkça düştüğü gözlenmiştir.

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %5'lik dekstroz çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 1. hafta ölçümlerinden sonra zeta potansiyel ve partikül boyutunda azalma gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PEMA kopolimerinin aktivitesinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca zamana bağlı olarak büyük değişim gözlenmemiştir.

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin PBS çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. Partikül boyutunda ise azalma, çözünürlüğünde artış gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PEMA kopolimerinin aktivitesinde zamana bağlı olarak düşüş gözlenmemiştir.

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur, 2. gün ölçümlerinden itibaren zeta potansiyel ve partikül boyutunda azalma gözlenmeye başlamış olup çözünürlüğünde artış gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PEMA kopolimerinin 6 haftalık ölçüm süresi boyunca aktivitede zamana bağlı olarak azalma gözlenmiştir.

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin bağlanma yüzdesi ^{1}H-NMR spektroskopisi ile incelenmiş olup % 52.3 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, her 100 tekrar eden birime yaklaşık 52 ilaç molekülünün bağlanmış olduğu söylenebilir.

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde hem mide özsuyu (gastrik sıvı, pH=1.5-3.5) hem bağırsak ortamında (pH=6-8) herhangi bir çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. Ortamın bazikliği arttıkça zeta potansiyelde artış gözlenirken partikül boyutunda azalma gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PMVEMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ortamın bazikliği arttıkça aktivitede düşüş gözlenmiştir.

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 2. gün ölçümlerinden sonra zeta potansiyelinde azalma ve partikül boyutunda artış gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PMVEMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin aktivitesinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca aktivitede büyük değişim gözlenmemiştir.

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını koruduğu gözlenmiştir. Zamana bağlı olarak zeta potansiyel ve partikül boyutunda azalma gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PMVEMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin aktivitesinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca aktivitede büyük değişim gözlenmemiştir.

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca çökelme ve partikül boyutunda değişim gözlenmemiş ve yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını koruduğu gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PMVEMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin aktivitesinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca aktivitede zamana bağlı olarak azalma gözlenmiştir.

Poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin bağlanma yüzdesi ^{1}H-NMR spektroskopisi ile incelenmiş olup %91 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, her 100 tekrar eden birime yaklaşık 91 ilaç molekülünün bağlanmış olduğu söylenebilir.

Poli(izobütilen -alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde bağırsak ortamı pH değerlerinde daha yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını korumuştur. Ortamın bazikliği arttıkça zeta potansiyelde artış gözlenirken partikül boyutunda da artış gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları

incelendiğinde ise PIBAMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin bazik ortamdaki aktivitesinde azalma gözlenmiştir.

Poli(izobütilen -alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca çökelme ve partikül boyutunda değişim gözlenmemiş ve yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını koruduğu gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PIBAMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin aktivitesinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca aktivitede zamana bağlı olarak azalma gözlenmiştir.

Poli(izobütilen -alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını koruduğu gözlenmiştir. Zamana bağlı olarak partikül boyutunda azalma, çözünürlüğünde artış gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PIBAMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin aktivitesinde 6 haftalık ölçüm süresinde zamana bağlı azalma gözlenmiştir.

Poli(izobütilen -alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca çökelme gözlenmemiş, partikül boyutunda artış ve zeta potansiyel değerlerinde zamana bağlı azalma gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PIBAMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin aktivitesinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca aktivitede zamana bağlı olarak azalma gözlenmiştir.

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin bağlanma yüzdesi ^{1}H-NMR spektroskopisi ile incelenmiş olup %82 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, her 100 tekrar eden birime yaklaşık 82 ilaç molekülünün bağlanmış olduğu söylenebilir.

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde bağırsak ortamı pH değerlerinde daha yüksek zeta potansiyel değerleri

göstererek kararlılığını korumuştur. Ortamın bazikliği arttıkça zeta potansiyel ve partikül boyutunda artış gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PEMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin bazik ortamdaki aktivitesinde azalma gözlenmiştir.

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5'lik dekstroz çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca çökelme gözlenmemiştir. Partikül boyutunda ve yüksek zeta potansiyel değerlerinde zamana bağlı azalma gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PEMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin aktivitesinde 4. ve 5. hafta ölçümlerinde aktivitede de artış gözlenirken diğer zaman ölçümlerinde elde edilen aktivite sonuçlarının ise birbirlerine yakın olduğu gözlenmiştir.

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını koruduğu gözlenmiştir. Zamana bağlı olarak partikül boyutunda azalma, çözünürlüğünde artış gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PEMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin aktivitesinde 6 haftalık ölçüm süresinde zamana bağlı azalma gözlenmiştir.

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Levetirasetam kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisindeki farklı zamanlarda alınan ölçümleri ile partikül boyutu, polidispersitesi, mobilitesi ve zeta potansiyeli incelendiğinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca çökelme gözlenmemiş, partikül boyutunda artış ve zeta potansiyel değerlerinde zamana bağlı azalma gözlenmiştir. UV/VIS spektrumları incelendiğinde ise PEMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin aktivitesinde 6 haftalık ölçüm süresi boyunca aktivitede zamana bağlı olarak azalma gözlenmiştir.

PMVEMA-LEV, PIBAMA-LEV ve PEMA-LEV kopolimer ilaç taşıma sistemleri arasında bağlanma yüzdesi en fazla olan %91 ile PIBAMA-LEV'dir. Üç kopolimer ilaç taşıma sistemi de bazik pH değerlerinde yüksek zeta potansiyel değerlerine sahip olurken, aktiviteleri düşüktür. Partikül boyutu analizlerinde bazik ortamda PMVEMA-LEV

kopolimer ilaç taşıma sisteminde azalma gözlenirken PIBAMA-LEV ve PEMA-LEV için artış gözlenmiştir.

%5'lik Dekstroz çözeltisi ortamında yapılan analizler sonucunda kopolimer ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyel değerlerinde zamana bağlı olarak çökelme görülmeden yüksek zeta potansiyel değerleri göstererek kararlılığını koruduğu gözlenirken PMVEMA-LEV ve PEMA-LEV kopolimer ilaç taşıma sistemlerinde azalma gözlenmiştir. PMVEMA-LEV ve PEMA-LEV kopolimer ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik dekstroz çözeltisi içerisindeki zamana bağlı aktivite değişiminde büyük farklar gözlenmezken PIBAMA-LEV'de zamanla azalma gözlenmiştir.

PBS çözeltisi ortamında yapılan analizler sonucunda PMVEMA-LEV kopolimer ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli azalırken partikül boyutu ve aktivitesi dengeli kalmıştır. PIBAMA-LEV ve PEMA-LEV kopolimerleri birbirleriyle benzer davranış göstererek PBS çözeltisi ortamında zamana bağlı zeta potansiyel, partikül boyutu ve aktiviye değimleri azalan yönde olmuştur.

%0.9'luk İzotonik NaCl ortamında yapılan analizler sonucunda ise zamana bağlı zeta potansiyel değişimi PMVEMA-LEV için dengeli kalırken PIBAMA-LEV ve PEMA-LEV için azalma gözlenmiştir. Partikül boyutu incelemesinde ise PMVEMA-LEV için dengeli kalırken PIBAMA-LEV ve PEMA-LEV için artış gözlenmiştir. Üç kopolimer ilaç taşıma sisteminin de zamana bağlı aktivitesinde azalma gözlenmiştir.

Kopolimerler ve sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin molekül ağırlığı ağırlık ortalamaları, verim oranları ve ilaç bağlanma yüzdeleri Tablo 5.1'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 5.1 Kopolimerler ve kopolimer-ilaç taşıma sistemleri ile yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen veriler

Kopolimerler ve Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemleri	$\overline{M_w}$ (g/mol)	Verim (g)	Verim (%)	İlaç Bağlanma Miktarı (%)
PMVEMA	210000	-	-	-
PIBAMA	6000	-	-	-
PEMA	100000	-	-	-
PMVEMA-LEV	327815.67	0.30	92	52
PIBAMA-LEV	12088.16	0.31	96.87	91
PEMA-LEV	213253.6	0.26	89.65	82

Tablo 5.1'e göre, PMVEMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sisteminin molekül ağırlığı ağırlık ortalamasının 327815.67 $g.mol^{-1}$ olarak hesaplandığı ve PIBAMA-LEV ile PEMA-LEV kopolimer ilaç taşıma sistemleri ile kıyaslandığında en büyük değere sahip olduğı gözlenmiştir. Sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin verimleri kıyaslandığında ise %96.87 ile en büyük verim PIBAMA-LEV için gözlenmiştir. İlaç bağlanma yüzdeleri karşılaştırıldığında %52.13 ile en küçük PMVEMA-LEV iken en yüksek değer PIBAMA-Lev için %91 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmanın amacı; yüksek çözünürlüğe sahip, kararlılığı ve yarılanma ömrü düşük olan Levetirasetam antiepileptik ilaç etken maddesinin poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit), poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit) ve poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerlerine kovalent bağ ile bağlayarak daha gelişmiş bir tedavi sağlamasına yardımcı olmaktır. Daha önceden yapılmış literatür çalışmalarına istinaden PMVEMA kopolimeri yüksek biyouyumluluk ve düşük toksisite özelliklerine sahiptir. Çalışmamızda yaptığımız farklı vücut sıvısı ortamlarında ve pH değerlerinde elde ettiğimiz sonuçlara göre bu çalışmaya uygun bir kopolimer olduğu gözlenmiştir. Yapılan ölçümlerden elde edilen partikül boyutu ve zeta potansiyel değerleri bize sırasıyla çözünürlük ve kararlılık hakkında yorum yapmamıza olanak tanır. Buna göre, sentezlediğimiz kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerleri ve %5'lik

Dekstroz, PBS, %0.9'luk İzotonik NaCl ortamlarındaki partükül boyutu, zeta potansiyeli ve UV/VIS spektroskopisinden gözlemlediğimiz aktivite sonuçlarına ve yüzde cinsinde ilaç bağlanma miktarlarına göre poli(izobütilen-alt-maleik anhidrit)-levetirasetam kopolimer ilaç taşıma sisteminden en uygun sonuçlar elde edilmiştir. Deneysel sonuçlara göre, PIBAMA-LEV kopolimer-ilaç taşıma sistemi %91 bağlanma yüzdesine sahip olduğu hesaplanmıştır. Bunun yanında, 6 haftalık ölçüm süresi boyunca mide öz sıvısı ortamında (pH=1.5-3.5) yüksek aktivite ve çözünürlük göstermiştir. Bu verilere istinaden PIBAMA-LEV kopolimer ilaç taşıma sisteminin ilaç sanayisinde yüksek potansiyele sahip olduğu yorumunu yapabiliriz.

KAYNAKÇA

[1] Tiwari, G., Tiwari, R., Sriwastawa, B., Bhati, L., Pandey, S., Pandey, P., & Bannerjee, S. K. (2012). Drug delivery systems: An updated review. International journal of pharmaceutical investigation, 2(1), 2.

[2] Effreys D. (2005). Aspirin: the remarkable story of a wonder drug. Journal of Medical Marketing, Vol. 5, 2 183-184.

[3] Zhou, P., & Deng, Y. (1998). Preparation of Polymers and its applications: Maleic Anhydride. Chemical Journal of Chinese Universities

[4] Boztuğ, A., Basan, S., Characterization and synthesis of maleic anhydridestyrenevinyl acetate terpolymer ester derivatives,Journal of materials science, 39, 6843-6846, 2004.

[5] Can, H.K., Gürpinar, Ö.A., Onur, M.A., Rzaev, Z.M., Güner, A., Investigation of cytotoxic effects of new maleic anhydride binary and ternary copolymers on L929 mouse fibroblasts,Journal of applied polymer science, 115, 1366- 1370, 2010.

[6] Seymour, R.B., Harris, F.F., Branum, I., Copolymers of Vinyl Compounds and Maleic Anhydride,Industrial & Engineering Chemistry, 41, 1509-1513, 1949.

[7] Popescu, I., Suflet, D.M., Pelin, I.M., Chitanu, G.C., Biomedical applications of maleic anhydride copolymers,Rev Roum Chim, 56, 173-188, 2011.

[8] Culbertson, B., Maleic anhydride uses in resins and polymers,Catalysis Today, 1, 609- 629, 1987

[9] Bucher JE, Slade WC (1909) J Am Chem Soc 31:1319

[10] Rosen HB, Chang J, Wnek GE, Linhardt RJ, Langer R (1983) Biomaterials 4:131

[11] Uhrich KE, Ibim SEM, Larrier DR, Langer R, Laurencin CT (1998) Biomaterials 19:2045

[12] Dooley, M., & Plosker, G. L. (2000). Levetiracetam. Drugs, 60(4), 871-893.

[13] Lyseng-Williamson, K. A. (2011). Levetiracetam. Drugs, 71(4), 489-514.

[14] Nair LS, Laurencin CT. Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2006;102:47–90.

[15] Liu T-Y, Hu S-H, Liu K-H, et al. Preparation and characterization of smart magnetic hydrogels and its use for drug release. J Magn Magn Mater. 2006;304:397–9.

[16] Huang J, Huang Z, Bao Y, et al. Thermosensitive poly(Nisopropylacrylamide-coacrylonitrile) hydrogels with rapid response. Chin J Chem Eng. 2006;14:87–92.

[17] Kashid et al. Levetracetam controlled release composition, PCT/B2O08/O54974, Nov. 26, 2008.

[18] Amy J. Halliday, Toni E. Campbell, Timothy S. Nelson, Karen J. McLean, Gordon G. Wallace, Mark J. Cook, Levetiracetam-loaded biodegradable polymer implants in the tetanus toxin model of temporal lobe epilepsy in rats, Journal of Clinical Neuroscience 2013;20:148–152.

[19] Eliška Mašková, Martina Naiserová, Katelina Kubová, Josef Mašek, Sylvie Pavloková, Martina Urbanová, Jil- Brus, Jakub VyslouDil, and David Vetchý, Highly Soluble Drugs Directly Granulated by Water Dispersions of Insoluble EudragitD Polymers as a Part of Hypromellose K100M Matrix Systems, BioMed Research International Volume 2019, Article ID 8043415, 13 pages.

[20] D. S. Dasdan, A.Dizdar, G. Karakus “Zetasizer measurements of copolymer-drug carrier system: poly (maleic anhydrite-co-vinyl acetate) -acriflavine conjugate”, Bulgarian Chemical Communications, 2017, Volume 49, Special I (pp. 43–49)

[21] Coelho, J.F., Ferreira, P.C., Alves, P., Cordeiro, R., Fonseca, A.C., Góis, J.R., Gil, M.H., (2010). Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. EPMA J. 1, 164–209.

[22] Jain KK. Drug delivery systems—an overview. In: Jain KK, editor. Drug delivery systems. New York: Humana; 2008.

[23] Şahin, M., (2018). Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Modellenmesi Ve Tasarlanması, Yüksek Lisans Tezi, Tobb Ekonomi Ve Teknoloji Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara

[24] Zempsky WT. Alternative routes of drug administration—advantages and disadvantages (subject review). Pediatrics. 1998;101: 730–1.

[25] Bajpai AK, Shukla SK, Bhanu S, et al. Responsive polymers in controlled drug delivery. Prog Polym Sci. 2008;33:1088–118.

[26] Schmaljohann D. Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2006;58:1655–70.

[27] Chasin M, Langer RS. Biodegradable polymers as drug delivery systems. New York: Dekker; 1990

[28] Burkersroda FV, Schedl L, Göpferich A. Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion. Biomaterials. 2002;23:4221–31.

[29] Sharma S. Osmotic controlled drug delivery system. Latest Reviews 6. 2008.

[30] Urbina MC, Zinoveva S, Miller T, et al. Investigation of magnetic nanoparticle-polymer composites for multiplecontrolled drug delivery. J Phys Chem C. 2008;112:11102–8.

[31] Pillai O, Panchagnula R. Polymers in drug delivery. Curr Opin Chem Biol. 2001;5:447– 51.

[32] Sahoo S, Sasmala A, Nanda R, et al. Synthesis of chitosan– polycaprolactone blend for control delivery of ofloxacin drug. Carbohydr Polym. 2010;79:106–13.

[33] Cascone MG, Sim B, Downes S. Blends of synthetic and natural polymers as drug delivery systems for growth hormone. Biomaterials. 1995;16:569–74.

[34] Prof. Dr. Mehmet SAÇAK, M., (1998). Polimer Kimyasına Giriş, AÜFF. Döner Sermaye İşletmesi Yayınları, Ankara

[35] Kavlak, S., Kaplan Can, H., Rzaev, Z.M., Güner, A., Thermal properties of poly (maleic anhydride-alt-acrylic acid) in the presence of certain metal chlorides,Journal of applied polymer science, 100, 3926-3930, 2006.

[36] Rzaev, Z.M., Complex-radical terpolymerization of glycidyl (methyl) methacrylates, styrene, and maleic anhydride,Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 37, 1095-1102, 1999.

[37] Popescu, I., Suflet, D.M., Pelin, I.M., Chitanu, G.C., Biomedical applications of maleic anhydride copolymers,Rev Roum Chim, 56, 173-188, 2011.

[38] Jain, J.P., Modi, S., Domb, A., Kumar, N., Role of polyanhydrides as localized drug carriers,Journal of Controlled Release, 103, 541-563, 2005.

[39] Saad, G.R., Morsi, R.E., Mohammady, S.Z., Elsabee, M.Z., Dielectric relaxation of monoesters based poly (styrene-co-maleic anhydride) copolymer,Journal of Polymer Research, 15, 115-123, 2008.

[40] Harden, C. (2001). Safety profile of levetiracetam. Epilepsia, 42, 36-39.

[41] De Smedt T, Raedt R, Vonck K, Boon P. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data. CNS Drug Rev. 13(1), 43–56 (2007).

[42] Klitgaard H, Verdru P. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy. Expert Opin. Drug Discov. 2(11), 1537–1545 (2007).

[43] De Smedt T, Raedt R, Vonck K, Boon P. Levetiracetam: part II, the clinical profile of a novel anticonvulsant drug. CNS Drug Rev. 13(1), 57–78 (2007).

[44] Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. Clin. Pharmacokinet. 43(11), 707–724 (2004).

[45] Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. Pharmacol. Ther. 85(2), 77–85 (2000).

[46] Nicholson, John. The chemistry of polymers. Royal Society of Chemistry, 2017.

[47] Delaittre, Guillaume, Nathalie K. Guimard, and Christopher Barner-Kowollik. "Cycloadditions in modern polymer chemistry." Accounts of chemical research 48.5 (2015): 1296-1307.

[48] Farmer, Thomas J., et al. "Post-polymerization modification of bio-based polymers: maximizing the high functionality of polymers derived from biomass." Polymer International 67.7 (2018): 775-789.

[49] Shanks, Brent H., and Peter L. Keeling. "Bioprivileged molecules: creating value from biomass." Green Chemistry 19.14 (2017): 3177-3185.

[50] Väisänen, Taneli, Oisik Das, and Laura Tomppo. "A review on new bio-based constituents for natural fiber-polymer composites." Journal of Cleaner Production 149 (2017): 582-596.

[51] Saldívar-Guerra, Enrique, and Eduardo Vivaldo-Lima. "Introduction to polymers and polymer types." Handbook of polymer synthesis, characterization, and processing (2013): 1-14.

[52] Grimsdale, Andrew C., and Klaus Müllen. "Oligomers and polymers based on bridged phenylenes as electronic materials." Macromolecular rapid communications 28.17 (2007): 1676-1702.

[53] Mutlu, Hatice, and Jean-François Lutz. "Reading polymers: sequencing of natural and synthetic macromolecules." Angewandte Chemie International Edition 53.48 (2014): 13010-13019.

[54] Lindemann, Brigitte, Uwe Paul Schröder, and Wilhelm Oppermann. "Influence of the cross-linker reactivity on the formation of inhomogeneities in hydrogels." Macromolecules 30.14 (1997): 4073-4077.

[55] Kulkarni Vishakha, S., D. Butte Kishor, and S. Rathod Sudha. "Natural polymers–A comprehensive review." International journal of research in pharmaceutical and biomedical sciences 3.4 (2012): 1597-1613.

[56] Bhatia, Saurabh. "Natural polymers vs synthetic polymer." Natural Polymer Drug Delivery Systems. Springer, Cham, 2016. 95-118.

[57] Allcock, Harry R. "Inorganic—organic polymers." Advanced Materials 6.2 (1994): 106-115.

[58] McNally, Lydia, and Christopher W. Allen. "Polymerization of vinyl derivatives of the main group elements." Heteroatom Chemistry 4.2-3 (1993): 159-174.

[59] Pascault, Jean-Pierre, and Roberto JJ Williams. "Thermosetting polymers." Handbook of Polymer Synthesis, Characterization, and Processing (2013): 519-533.

[60] Flory, Paul J. "Fundamental principles of condensation polymerization." Chemical Reviews 39.1 (1946): 137-197.

[61] Baker, W. O., C. S. Fuller, and J. H. Heiss Jr. "Macromolecular Properties of Linear Polyesters: Molecular Weight Determinations on ι-OH-Undecanoic Self-polyesters." Journal of the American Chemical Society 63.8 (1941): 2142-2148.

[62] Carothers, Wallace H. "Studies on polymerization and ring formation. I. An introduction to the general theory of condensation polymers." Journal of the American Chemical Society 51.8 (1929): 2548-2559.

[63] Bunn, C. W. "The melting points of chain polymers." Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics 34.5 (1996): 799-819.

[64] Cherkinskii, Yu S. "Polymerisation concepts in the chemistry of cements." Russian Chemical Reviews 34.6 (1965): 451.

[65] Liu, Xiaolin, et al. "Functional heterochain polymers constructed by alkyne multicomponent polymerizations." Macromolecular Rapid Communications 42.6 (2021): 2000386.

[66] Tsuchida, Eishun, et al. "Synthesis of a polymer chain having conjugated unsaturated bonds by dehydrohalogenation of polyhalogen-containing polymers." Journal of Polymer Science Part A: General Papers 2.7 (1964): 3347-3354.

[67] Kanso, M. A., et al. "Macromolecular architecture and complex viscosity." Physics of Fluids 31.8 (2019): 087107.

[68] Atif, Rasheed, and Fawad Inam. "Reasons and remedies for the agglomeration of multilayered graphene and carbon nanotubes in polymers." Beilstein journal of nanotechnology 7.1 (2016): 1174-1196.

[69] Avram, Ecaterina, et al. "Polymers with pendent functional groups. V. Thermooxidative and thermal behavior of chloromethylated polysulfones." Polymer degradation and stability 69.2 (2000): 175-181.

[70] Köstler, Stefan. "Polyaldehydes: homopolymers, block copolymers and promising applications." Polymer international 61.8 (2012): 1221-1227.

[71] Bîrcă, Alexandra, et al. "Introduction in thermoplastic and thermosetting polymers." Materials for Biomedical Engineering. Elsevier, 2019. 1-28.

[72] Gardner, Julian W., and Philip N. Bartlett. "Application of conducting polymer technology in microsystems." Sensors Actuators A: Physical 51 (1996): 57.

[73] Clogston, Jeffrey D., and Anil K. Patri. "Zeta potential measurement." Characterization of nanoparticles intended for drug delivery. Humana Press, 2011. 63-70.

[74] Berg, J. Michael, et al. "The relationship between pH and zeta potential of~ 30 nm metal oxide nanoparticle suspensions relevant to in vitro toxicological evaluations." Nanotoxicology 3.4 (2009): 276-283.

[75] Elizalde, Oihana, Gracia P. Leal, and Jose R. Leiza. "Particle size distribution measurements of polymericdispersions: a comparative study." Particle & Particle Systems Characterization: Measurement and Description of Particle Properties and Behavior in Powders and Other Disperse Systems 17.5-6 (2000): 236-243.

[76] Balucani, U., R. Vallauri, and T. Gaskell. "Generalized Stokes-Einstein Relation." Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie 94.3 (1990): 261-264.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Onur Köse, Dolunay ŞAKAR DAŞDAN, “Synthesis and Characterization of Poly(methyl vinyl ether-alt-maleic anhydride)-Levetiracetam Copolymer-Drug Delivery System in Catalyst-Free Media”, 2. Uluslararası Lisansüstü Çalışmalar Kongresi (IGSCONG'22), syf. 734-735, 8-11 Haziran 2022 (Sözlü Sunum)

Projeler

1. KOPOLİMER-LEVETİRASETAM İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİNİN SENTEZLENMESİ VE KARAKTERİZASYONU, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, Proje no: FYL-2022-4881 (2022-2023). Proje Yürütücüsü: DOÇ. DR. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN. Araştırmacı: Onur KÖSE