T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİ (METİL VİNİL ETER-ALT-MALEİK ANHİDRİT)-PREGABALİN İLAÇ TAŞIMA SİSTEMİNİN SENTEZLENMESİ VE KARAKTERİZASYONU

Kadir ÇAKIRAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Fizikokimya Programı

Danışman

Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Haziran, 2020

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİ(METİL VİNİL ETER-ALT-MALEİK ANHİDRİT)-PREGABALİN İLAÇ TAŞIMA SİSTEMİNİN SENTEZLENMESİ VE KARAKTERİZASYONU

Kadir ÇAKIRAL tarafından hazırlanan tez çalışması 29.06.2020 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 _____

Dr. Öğr. Üye. Gülay BAYSAL, Üye
Aydın Üniversitesi _____

Danışmanım Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN sorumluluğunda, tarafımca hazırlanan "Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin İlaç Taşıma Sisteminin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu" başlıklı tez çalışmamda, 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.

Kadir ÇAKIRAL

Aileme.

TEŞEKKÜR

Yıldız Teknik Üniversitesi yüksek lisans eğitimim süresince bana her türlü konuda yol göstermiş, yardımcı olmuş, değerli deneyimlerini ve bilgilerini benimle paylaşıp çalışmalarım sırasında her türlü olanağı sağlamış olan kıymetli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN'a;

Yüksek lisans eğitimim sırasında ders aşamasında ders aldığım değerli hocalarıma;

Çalışmalarımı gerçekleştirmeme olanak sağlayan Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü'ne ve misafirperverlikleri nedeniyle Fizikokimya Araştırma Laboratuvarı çalışma arkadaşlarıma;

Çalışmamda kullandığım Pregabalin ilaç etken maddesini sağlamış olan Bilim İlaç şirketine ve ilgili kişiye;

Bu süreçte bana maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan aileme, arkadaşlarıma ve yakınlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Kadir ÇAKIRAL

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ x

KISALTMA LİSTESİ xi

ŞEKİL LİSTESİ xii

TABLO LİSTESİ xviii

ÖZET xxi

ABSTRACT xxiii

1 GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 4
1.3 Hipotez 4

2 GENEL BİLGİ 5

2.1 Vücut içine İlaç Alma Yolları 6
2.1.1 Ağız Yolu İçin Tasarlanan İlaç Taşıma Sistemleri 7
2.1.2 Burun Yolu İçin Tasarlanan İlaç Taşıma Sistemleri 8
2.1.3 Deri Yolu İçin Tasarlanan İlaç Taşıma Sistemleri 9
2.1.4 Diğer İlaç Taşıma Sistemleri Tasarımları 10
2.2 İlaç Taşıyıcı Sistemler 11
2.2.1 Nanokristal İlaç Taşıyıcı Sistemler 11
2.2.2 Lipozom İlaç Taşıyıcı Sistemler 12
2.2.3 Hidrojel İlaç Taşıyıcı Sistemler 13
2.2.4 Protein İlaç Taşıyıcı Sistemler 14
2.2.5 Polimerik Misel İlaç Taşıyıcı Sistemler 15
2.2.6 Polimer-İlaç Konjuge Taşıyıcı Sistemler 16
2.3 Pasif ve Aktif Hedefleme Sistemleri 16
2.3.1 Pasif Hedefleme Sistemi 17

2.3.2 Aktif Hedefleme Sistemi 18
2.4 Zetasizer Cihazı Ölçümleri 19
2.4.1 Partikül Boyutu 19
2.4.2 Mobilite 21
2.4.3 Zeta Potansiyeli 22
3 DENEYSEL KISIM 25
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler 25
3.2 Sentez Yöntemi 25
3.2.1 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörsüz Ortamda Sentezi 26
3.2.2 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörsüz Ortamda Sentezi 26
3.2.3 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörsüz Ortamda Sentezi 27
3.2.4 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörlü Ortamda Sentezi 27
3.2.5 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörlü Ortamda Sentezi 28
3.2.6 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörlü Ortamda Sentezi 28
3.3 Kullanılan Cihazlar ve Yapay Vücut Sıvıları 29
3.3.1 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometre 29
3.3.2 Proton Nükleer Manyetik Rezonans 29
3.3.3 UV/VIS Spektrofotometre 29
3.3.4 Zetasizer Cihazı 29
3.3.5 Ultrasantrifüj Cihazı 30
3.3.6 Yapay Vücut Sıvıları 30
4 SONUÇLAR 32

4.1 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin Karakterizayonu 32
4.1.1 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin Spektroskopik Analizi 32
4.1.2 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 34
4.1.3 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi 36
4.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Karakterizasyonu 42
4.2.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Spektroskopik Analizi 42
4.2.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) Kopolimerinin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 44
4.2.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)'in Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi 46
4.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu 52
4.3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi 52
4.3.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 55
4.3.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi 57
4.4 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu 62
4.4.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi 63
4.4.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 65

4.4.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi 67

4.5 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu 72

4.5.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi 72

4.5.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 75

4.5.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi 77

4.6 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu 82

4.6.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi 83

4.6.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 85

4.6.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi 87

4.7 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu 92

4.7.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi 93

4.7.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 95

4.7.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi 97

4.8 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu 102

4.8.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi 103

4.8.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi 105

4.8.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi 107

5 SONUÇ VE ÖNERİLER **113**

5.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ile Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü İlaç Taşıma Sistemlerinin İlaç Bağlanma Miktarı, Ortalama Molekül Ağırlığı, Boyut ve Kararlılık Karşılaştırması 113

5.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ile Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü İlaç Taşıma Sistemlerinin İlaç Bağlanma Miktarı, Ortalama Molekül Ağırlığı, Boyut ve Kararlılık Karşılaştırması 121

5.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ile Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü İlaç Taşıma Sistemlerinin İlaç Bağlanma Miktarı, Ortalama Molekül Ağırlığı, Boyut ve Kararlılık Karşılaştırması 130

KAYNAKÇA **140**

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **154**

SİMGE LİSTESİ

DP_w	Ağırlık Ortalaması Polimerizasyon Derecesi
k_B	Boltzmann Sabiti
λ	Dalga Boyu
κ^{-1}	Debye Uzunluğu
°	Derece
°C	Derece Santigrat
ε	Dielektrik sabiti
D_τ	Difüzyon Katsayısı
$D\tau$	Difüzyon Katsayısı
η	Dinamik Viskozite
G_τ	Elektrik Alan Korelasyon Faktörü
E	Elektrik Alan Şiddeti
μ_e	Elektroforetik Mobilite
$t_{1/2}$	Harcanma Yarı Zamanı
R_h	Hidrodinamik Yarıçap
v	Kayma Hızı
mV	Milivolt
M	Molar
$\overline{M_w}$	Molekül Ağırlığı Ağırlık Ortalaması
$\overline{M_n}$	Molekül Ağırlığı Sayı Ortalaması
nm	Nanometre
^1H	Proton
DP_n	Sayı Ortalaması Polimerizasyon Derecesi
ε_0	Vakumun Dielektrik Sabiti
a	Yarıçap
ζ	Zeta Potansiyeli

KISALTMA LİSTESİ

^{1}H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
ATR	Azaltılmış Toplam Yansıma
DLS	Dinamik Işık Saçılımı
DMF	Dimetilformamid
DMF	N, N-Dimetilformamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
EPR	Arttırılmış Geçiş ve Alıkonma
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
MA	Maleik Anhidrit
nm	Nanometre
PBS	Fosfat Tamponlu Salin Çözeltisi
PMVEMA	Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)
PRG	Pregabalin
TEA	Trietilamin
UV/VIS	Ultraviyole/Görünür
WoS	Web of Science

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Dünyada ilaç taşıma sistemleri ve ilaç taşıyıcı ajanlar alanında WoS veri tabanında bulunan yıllara göre yayınlar 5

Şekil 2.2 Ülkemizde ilaç taşıma sistemleri ve ilaç taşıyıcı sistemler alanında WoS veri tabanında bulunan yıllara göre yayınlar 6

Şekil 2.3 İnce bağırsak ilaç emilim yolları 7

Şekil 2.4 Migren tedavisi yolu şeması 8

Şekil 2.5 Deri yapısı 9

Şekil 2.6 Nanokristal ilaç taşıyıcı sistem 12

Şekil2.7 Lipozom taşıyıcı sistem 13

Şekil 2.8 İlaç yüklü hidrojel ve salım davranışı 13

Şekil 2.9 Protein ilaç taşıyıcı sistemler 14

Şekil 2.10 Polimerik misel 15

Şekil 2.11 Konjuge bağlı polimer-ilaç sistemi 16

Şekil 2.12 Pasif hedeflemede tümör dokusu 17

Şekil 2.13 Aktif hedefleme sistemi 18

Şekil 2.14 Zeta potansiyeli belirlenmesinde kullanılan elektrokinetik fenomenlerin kullanıldığı şartlar 19

Şekil 2.15 Dinamik Işık Saçılması ölçüm yöntemi 20

Şekil 2.16 Elektroforetik kuvvetler 21

Şekil 2.17 Kolloidal süspansiyon haline getirilmiş bir nanopartikülün elektrokinetik yüzeyleri 22

Şekil 2.18 Zeta potansiyeli ölçümlerinde en çok kullanılan iki yöntem 23

Şekil 3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin polimer-ilaç taşıma sisteminin katalizörlü ve katalizörsüz ortamda sentez reaksiyonu 25

Şekil 4.1 Pregablin ilaç etken maddesinin FT-IR/ATR spektrumu 33

Şekil 4.2 Pregabalin ilaç etken maddesinin ^{1}H NMR spektrumu 34

Şekil 4.3 Pregabalin ilaç etken maddesinin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim 36

Şekil 4.4 Pregabalin ilaç etken maddesinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 38

Şekil 4.5 Pregabalin ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 40

Şekil 4.6 Pregabalin ilaç etken maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 42

Şekil 4.7 PMVEMA kopolimerinin FT-IR/ATR spektrumu 43

Şekil 4.8 PMVEMA kopolimerinin ^{1}H NMR spektrumu 44

Şekil 4.9 PMVEMA kopolimerinin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim 46

Şekil 4.10 PMVEMA kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 48

Şekil 4.11 PMVEMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 50

Şekil 4.12 PMVEMA kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 52

Şekil 4.13 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu 53

Şekil 4.14 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu 54

Şekil 4.15 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim 56

Şekil 4.16 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 58

Şekil 4.17 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 60

Şekil 4.18 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 62

Şekil 4.19 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu 63

Şekil 4.20 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu 64

Şekil 4.21 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim 66

Şekil 4.22 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 68

Şekil 4.23 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 70

Şekil 4.24 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 72

Şekil 4.25 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu 73

Şekil 4.26 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu 74

Şekil 4.27 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim 76

Şekil 4.28 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim..... 78

Şekil 4.29 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 80

Şekil 4.30 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim..... 82

Şekil 4.31 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu 83

Şekil 4.32 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu..... 84

Şekil 4.33 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim..... 86

Şekil 4.34 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim..... 88

Şekil 4.35 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 90

Şekil 4.36 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim..... 92

Şekil 4.37 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu 93

Şekil 4.38 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu..... 94

Şekil 4.39 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim..... 96

Şekil 4.40 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim..... 98

Şekil 4.41 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 100

Şekil 4.42 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim.....102

Şekil 4.43 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu 103

Şekil 4.44 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu.....104

Şekil 4.45 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim.....106

Şekil 4.46 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim.....108

Şekil 4.47 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim 110

Şekil 4.48 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim.....112

Şekil 5.1 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin pH'ın fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimi karşılaştırması 114

Şekil 5.2 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin pH'ın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimi karşılaştırması 115

Şekil 5.3 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması 116

Şekil 5.4 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması 117

Şekil 5.5 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması 118

Şekil 5.6 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması 119

Şekil 5.7 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması 120

Şekil 5.8 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması 121

Şekil 5.9 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimi karşılaştırması 122

Şekil 5.10 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimi karşılaştırması 123

Şekil 5.11 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma

sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması.....124

Şekil 5.12 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması.....125

Şekil 5.13 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması.....126

Şekil 5.14 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması.....127

Şekil 5.15 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması.....128

Şekil 5.16 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması 129

Şekil 5.17 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimi karşılaştırması. 131

Şekil 5.18 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimi karşılaştırması.....132

Şekil 5.19 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması.....133

Şekil 5.20 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması.....134

Şekil 5.21 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması.....135

Şekil 5.22 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması.....136

Şekil 5.23 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması.....137

Şekil 5.24 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması 138

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Süspansiyon davranışı ve zeta potansiyeli ilişkisi 24

Tablo 3.1 PMVEMA-PRG polimer-ilaç taşıma sisteminin deney şartları 26

Tablo 3.2 Katalizörlü ve katalizörsüz ortamda sentezlenen Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin polimer-ilaç taşıma sistemine ait hesaplanan veriler 29

Tablo 4.1 Pregabalin ilaç etken maddesinin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 35

Tablo 4.2 Pregabalin ilaç etken maddesinin %5'lik Dekstroz içerisinde farklı zamanlarda polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 37

Tablo 4.3 Pregabalin ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 39

Tablo 4.4 Pregabalin ilaç etken maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 41

Tablo 4.5 PMVEMA kopolimerinin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 45

Tablo 4.6 PMVEMA kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 47

Tablo 4.7 PMVEMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 49

Tablo 4.8 PMVEMA kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 51

Tablo 4.10 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 57

Tablo 4.11 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 59

Tablo 4.12 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 61

Tablo 4.13 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 65

Tablo 4.14 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 67

Tablo 4.15 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 69

Tablo 4.16 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 71

Tablo 4.17 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 75

Tablo 4.18 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 77

Tablo 4.19 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 79

Tablo 4.20 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 81

Tablo 4.21 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 85

Tablo 4.22 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 87

Tablo 4.23 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 89

Tablo 4.24 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 91

Tablo 4.25 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 95

Tablo 4.26 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 97

Tablo 4.27 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 99

Tablo 4.28 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 101

Tablo 4.29 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 105

Tablo 4.30 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 107

Tablo 4.31 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 109

Tablo 4.32 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları 111

ÖZET

Poli (metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin İlaç Taşıma Sisteminin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu

Kadir ÇAKIRAL

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Son yıllarda, yeni tür ilaç taşıma sistemleri için yapılan araştırmalar giderek artmış ve ilgi odağı haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarla, etkin maddeyi istenen doku ve/veya organa, istenen hızda ve sürede taşımak, maddenin dozunu azaltmak, dozlama aralığını uzatmak, toksik etkilerden uzaklaştırmak amacıyla hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Geliştirilen bu sistemlerle ilaçların istenmeyen yan etkileri azalmakta, hastanın ilaca uyumu artmakta, yüksek doz kullanımı sırasında ortaya çıkan toksik etkiler azalmakta ve ilacın yarılanma ömrünün uzaması sağlanmış olmaktadır.

İlaç taşıma sistemlerinde son yıllarda üstün birçok özellikleri sebebi ile polimerlerden oldukça fazla yararlanılmaya başlanmıştır. İlaç taşıma sistemlerinde çok tercih edilen polimerlerden, maleik anhidrit kopolimerleri, biyo-uyumlu, düşük toksisiteye sahip ve fazla doz ilaç taşıma kapasitelerine sahiptir. Maleik anhidrit kopolimeri türevlerinden biri olan poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimeri, maleik anhidrit kopolimerlerinin tüm özelliklerini taşırken aynı zamanda muko-yapışkan özelliğe sahiptir.

Bu tez çalışmasında, epilepsi ve bipolar bozukluk tedavilerinde yaygın olarak kullanılan, tablet formunda alımında vücut içinde düşük yarılanma ömrüne sahip Pregabalin ilaç etken maddesi, poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimeri ile, 3 farklı oranda katalizörsüz ortamda ve 3 farklı oranda trietilamin katalizör ortamında bağlanarak, 6 farklı kopolimer-ilaç taşıma sistemi sentezlenmiştir.

Sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin FT-IR/ATR ve ^{1}H NMR spektroskopisi ile yapısal karakterizasyonu ile birlikte yaklaşık molekül ağırlığı ve ilaç bağlanma yüzdesi hesaplandı. Bu kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin kararlı olduğu optimum şartları belirlemek için partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli gibi Zetasizer ölçümleri farklı pH ve %5'lik Dekstroz, PBS ve %0.9 İzotonik NaCl çözeltisi gibi yapay vücut sıvısı ortamlarında yapılmıştır. Ayrıca bu kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin, aktivitesini koruduğu optimum şartlar farklı pH ve yapay vücut sıvısı ortamlarında zamana bağlı olarak UV/VIS spektrum ölçümleri alınarak belirlenmiştir. Katalizörlü ortamda ve katalizörsüz ortamda sentezlenen farklı orandaki poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-pregabalin polimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH ve yapay vücut sıvısındaki Zetasizer ölçümleri karşılaştırıldı ve sonuçlar yorumlandı.

Anahtar Kelimeler: İlaç taşıma sistemleri; polimer-ilaç taşıma sistemi; maleik anhidrit kopolimerleri; pregabalin; zetasizer ölçümleri

ABSTRACT

Synthesis and Characterization of Poly (methyl vinyl ether-alt-maleic anhydride)-Pregabalin Drug Delivery System

Kadir ÇAKIRAL

Department of Chemistry

Master of Science Thesis

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

In recent years, new types of drug delivery system researches have increased and take the attention. Targeted drug delivery systems have been developed with the aim of carrying the active substance to the desired tissue and/or organ at the desired speed and time, reducing the dose of the substance, extending the dosing interval, and removing it from toxic effects. With these systems, unwanted side effects of drugs are reduced, patient compliance to the drug increases, toxic effects during high dose use are reduced and the half-life of the drug is extended.

In drug delivery systems, polymers have been used quite a lot in recent years due to their many excellent features. Maleic anhydride copolymers, which are preferred polymers in drug delivery systems, are biocompatible, have low toxicity and overdose drug carrying capacities. Poly(methyl vinyl ether-alt-maleic anhydride) copolymer, which is one of the maleic anhydride copolymer derivatives, has all the properties of maleic anhydride copolymers and also has a mucoadhesive property.

In this thesis, Pregabalin drug substance which is widely used in epilepsy and bipolar disorder treatments and has a low half-life intake in tablet form reacted with poly(methyl vinyl ether-alt-maleic anhydride) copolymer, in 3 different ratios without catalyst media and in 3 different ratios in triethylamine catalyst media and 6 different copolymer-drug delivery systems were synthesized. The structural characterization of the synthesized copolymer-drug delivery systems with FT-IR/ATR and ^{1}H NMR spectroscopy along with the average molecular weight and drug binding percentage were calculated. To determine the optimum conditions in which these copolymer-drug delivery systems are stable, Zetasizer measurements such as particle size, mobility and zeta potential were performed in different pH and artificial body fluids such as 5% Dextrose, PBS, 0.9% Isotonic NaCl solution. In addition, the optimum conditions that these copolymer-drug delivery systems maintain their activity have been determined by taking UV/VIS spectrum measurements depending on the time in different pH and artificial body fluids. Poly (methyl vinyl ether-alt-maleic anhydride)-pregabalin with different ratios polymer-drug delivery systems synthesized in catalyst media and without catalys media were compared the zetasizer measurements in different pHs and the artificial body fluids and the results were discussed.

Keywords: Drug delivery systems; polymer-drug delivery system; maleic anhydride copolymer; pregabalin; zetasizer measurements

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Tedavi edici maddeyi taşımak için tasarlanan sistemlere ilaç taşıyıcı sistemler denir. İlaç taşıyıcı sistemler, ilacın konsantrasyon kontrolünün daha iyi yapılmasını sağlayarak ilacın tedavisinin daha gelişmiş olmasına olanak sağlarlar. Polimerler kullanılarak tasarlanan ilaç taşıma sistemlerine polimerik ilaç taşıyıcı sistemler denir.

1952 yılında Smith Kline&French tarafından gerçekleştirilen Dekstroamfetamin'in (Deksedrin) 12 saat boyunca salımının yapıldığı çalışma, ilk kontrollü ilaç taşıyıcı sistem olarak kabul edilir[1, 2].

Hermann Staudinger 1953 yılında ''Makromoleküle'' adıyla makromolekülleri açıklamış ve bu çalışmasıyla aynı yılda Nobel ödülüne layık görülmüştür[3]. Bu çalışma polimer kimyası alanının doğumunda büyük ana rol oynamıştır.

1955 yılında Jatzkewitz konjuge bağlı polimer-ilaç sistemini elde ettiği makalesini yayımladı[4]. Jatzkewitz çalışmasında Meskalin aktif maddesini, ara bağlayıcı olarak meyan kökünden elde edilen meyan bileşiğini kullanarak poli(vinilpirolidin) polimerine bağladı. Bu çalışma polimerik olarak tasarlanan ilaç taşıyıcı sistemler alanındaki ilk çalışma olarak bilinir ve ileriki yıllarda da bu alandaki çalışmalar artarak devam etmiştir[5, 6].

1968 yılında Alejandro Zaffaroni tarafından kurulan ALZA Şirketi, diğer ilaç şirketlerinin aksine yeni ilaç aktif maddeleri üzerine çalışmak yerine, ilaç taşıyıcı sistemler tasarlayarak var olan ilaç aktif maddelerini geliştirme yolunu seçmiştir. ALZA şirketinin ilaç taşıma sistemlerinin gelişimi üzerindeki olumlu etkisi azımsanmayacak düzeydedir[7].

1977 Abuchowski ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar ile polimer-ilaç taşıma sistemlerinde yeni bir çığır açmış, bu alanda öncü olmuşlardır. Poli(etilenglikol) (PEG) suda iyi çözünür, esnektir ve yüksek biyo-uyumluluğa sahiptir. Abuchowski

ve arkadaşları, PEG polimerine sığır serum albümin ve aynı yılda bir başka çalışmada da sığır karaciğer katalaz enzimi bağlamıştır. Hazırlanan bu sistemlerin hayvan denemelerinde vasküler sisteme ulaştıkları, aktivitelerini yüksek oranda korudukları, uzun süre kontrollü salım sağladıkları ve ulaşım sırasında bozunmadıkları rapor edilmiştir[8, 9].

Günümüzde PEG kullanılarak hazırlanan, markette ticari olarak bulunan polimer-ilaç sistemleri mevcuttur. Adagen, SMANCS, Oncaspar ticari olarak satılan PEGylated (PEG kullanılarak geliştirilmiş) ilaçlardır[10].

Maleik anhidrit (MA) polimerleri biyo-uyumlu olmaları, görece düşük toksisiteleri ve ilaç taşıma kapasiteleri nedeniyle ilaç taşıyıcı sistem araştırmalarında, farmakoloji ve medikal alanda geniş yere sahiptirler[11]. Ayrıca bazı MA polimerlerinin *per se* (kendiliğinden tedavi edici) etkisinin olduğu da literatürde mevcuttur[12–14]. Stiren-Maleik anhidrit polimeri ilaç taşıyıcı sistemler alanında oldukça fazla çalışılan bir MA polimeridir[15–21].

Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimeri biyo-uyumlu, biyo-yapışkan, düşük toksisiteye sahip ve pH duyarlı bir polimerdir[19–23]. Bu özellikleri PMVEMA kopolimerini ilaç taşıyıcı sistemler için uygun bir taşıyıcı yapar.

2002 yılında Arbos ve arkadaşları, yayımladıkları çalışmada PMVEMA kopolimerine mürver bitkisinden elde edilen lektin proteininin kovalent bağlanmasını gerçekleştirmiştir. Çalışmada, yapılan hücre testlerinde konjuge bağlı lektin proteininin aktivitesini kaybetmediği, serbest lektin ile aynı aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir[27].

2005 yılında Irache ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada oral terapi amacıyla hazırlanan sığır serum albümin kaplı PMVEMA nanopartiküllerinin mide mukozasına yüksek tutunma kapasitelerinin olduğunu rapor etmişlerdir[28].

2008 yılında Salman ve arkadaşları, oral terapide kullanılmak amacıyla, PMVEMA kopolimerine B_{12} vitaminini ve ovalbumin proteinini konjuge olarak bağlamıştır. Çalışmada B_{12} vitamini sayesinde seçici taşıma sağlanmış ve ovalbumin proteininin ulaştırılması için taşıyıcı sistemin bağırsak mukozasına tutunma yönelimini oldukça

arttırmıştır. Ayrıca ovalbumin proteininin her hangi bir bozulma olmaksızın bağırsak ortamına ulaştığı raporlanmıştır[29].

2009 yılında Lee ve arkadaşları yayımladıkları çalışmada, gelişmiş yara kapatım elemanlarında kullanılan ve yara iyileşmesinde kritik rol oynayan azot oksidin (NO) yarı ömrünü uzatmak için, PMVEMA ve poli(vinilpirolidin) kullanarak hazırlanan taşıma sistemine S-Nitrosothiol yükleyerek bir yara kapatım elemanı geliştirmiş ve bu sayede NO salımını 10 güne kadar kontrollü olarak sağlanabildiğini raporlamıştır[30].

2014 yılında Hoch ve arkadaşları, biyobozunuz ara bağlayıcı kullanarak, kanser tedavisinde kullanılan İrinotekan aktif maddesini poli(etilenglikol) (PEG) polimerine bağladıklarını raporlamıştır. Bu çalışmada normal halde kullanıldığında 12-17 saat yarılanma süresi olan İrinotekan aktif maddesi, hazırlanan polimer-ilaç sistemi sayesinde 50 güne kadar uzatılmıştır. Yapılan hayvan testlerinde, düzenli ve uzun süreli aktif madde konsantrasyonu ve bunun sonucunda da geleneksel İrinotekan kullanılan sonuçlara göre daha gelişmiş bir tümör engelleyici aktivite gözlemlemişlerdir[31].

2016 yılında Calo ve arkadaşları yayımladıkları çalışmada, PMVEMA ve poli(vinil alkol) kullanarak yara kapatım elemanı olarak hidrojeller hazırlamış ve bu hidrojellerin özelliklerini incelemişlerdir. Çalışmada hidrojellerin iyi şişme kapasitelerinin olduğunu ve çok iyi mekanik özelliklerinin (deriye yapışma) olduğunu raporlamışlardır. Ayrıca, hazırlanan hidrojellerin kendiliğinden mikrop önleyici olduğu ve diğer mikrop önleyici ajanlar için de iyi birer konak olabileceklerini raporlamıştır [32].

2017 yılında Iglesias ve arkadaşları yayınladıkları çalışmada PMVEMA kopolimerlerini incelemiştir. Çalışmada hücre testleri gerçekleştirilmiş ve herhangi bir mutasyon veya toksisite olmadığı rapor edilmiştir. Buna istinaden polimerin medikal uygulamalar için uygun olduğunu raporlamışlardır[23].

Pregabalin ilaç aktif maddesi, ülkemizde 150-600 $mg.gün^{-1}$ kullanımı onaylanmış, sinirsel ağrı, parsiyel (epilepsi) nöbetlerin tedavisi, anksiyete bozukluğu ve fibromiyalji tedavisinde kullanılan gama-aminobutirik asit (GABA) türevidir[33,

34]. Pregabalin ilaç aktif maddesinin harcanma yarı zamanı ($t_{1/2}$) 5-6.5 saattir[35, 36]. Pregabalin, hali hazırda tablet formunda satılmaktadır[37].

Pregabalin ilaç etken maddesinin geliştirilmesi üzerine çalışmalar artarak devam etmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda daha kontrollü salım ve daha uzun yarı-ömür sağlayarak daha gelişmiş bir tedavi elde edilmek amaçlanmıştır. Kiran ve arkadaşları, çitosan ve hidroksipropil metilselülöz (HPMC) kullanarak farklı oranlarda Pregabalin tablet formaları hazırlayıp analiz etmiş ve farklı kombinasyonların kendilerine özel avantajlarını ortaya koymuştur[38]. Jeyamani, Eudragit polimerine Pregabalin aktif maddesi yükleyerek 100 nm partikül boyutunda partiküller elde etmiş, yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve yüksek ilaç salım kapasitesi elde etmiştir[39].

1.2 Tezin Amacı

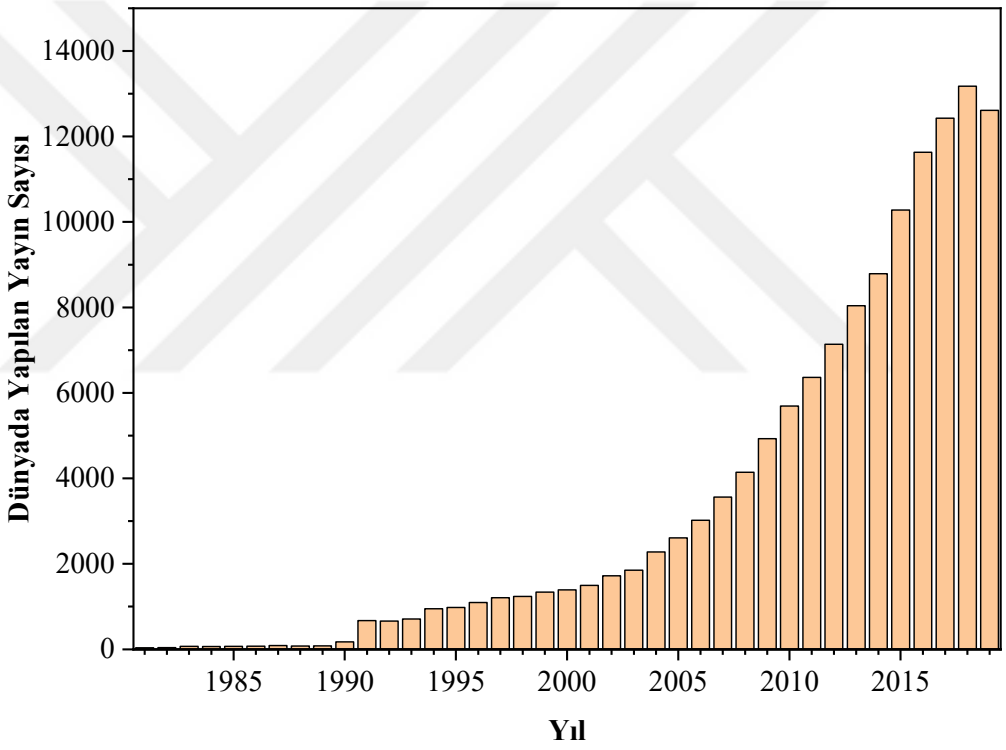
Pregabalin ilaç etken maddesinin farklı mol miktarlarında katalizörlü ve katalizörsüz ortamda PMVEMA kopolimerine konjuge olarak bağlanması, elde edilen kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH ve simüle edilmiş vücut sıvısı ortamlarında kararlılık ve aktivitelerinin değişimlerinin belirlenmesi ve böylece PMVEMA-PRG polimer-ilaç taşıma sisteminin *in vivo* çalışmalarda kullanılabilirliğinin yorumlanması bu çalışmanın ana amacıdır.

1.3 Hipotez

PMVEMA kopolimeri biyo-uyumlu, biyo-yapışkan ve reaktif anhidrit halkası nedeniyle ilaç taşıma araştırmalarına uygun bir polimerdir ve bu nedenle tıp ve medikal alandaki araştırmalarda oldukça fazla yer edinmiştir. Pregabalin, kullanımı giderek artan ve ciddi hastalıklarda kullanılan terapi etkisi bulunan bir maddedir. Pregabalin'in vücut içindeki yarı ömrünün düşük olması ve suda çok iyi çözünmemesi dezavantajlarıdır. Bu dezavantajları elimine etmek için Pregabalin aktif maddesi PMVEMA kopolimerine anhidrit halkası üzerinden amit bağı vasıtasıyla bağlanacak, elde edilen bu sistemin farklı pH ve simüle edilmiş yapay vücut sıvısı ortamlarında kararlılığı ve aktivitesi belirlenecek ve *in vivo* ortama uygunluğu tartışılacaktır.

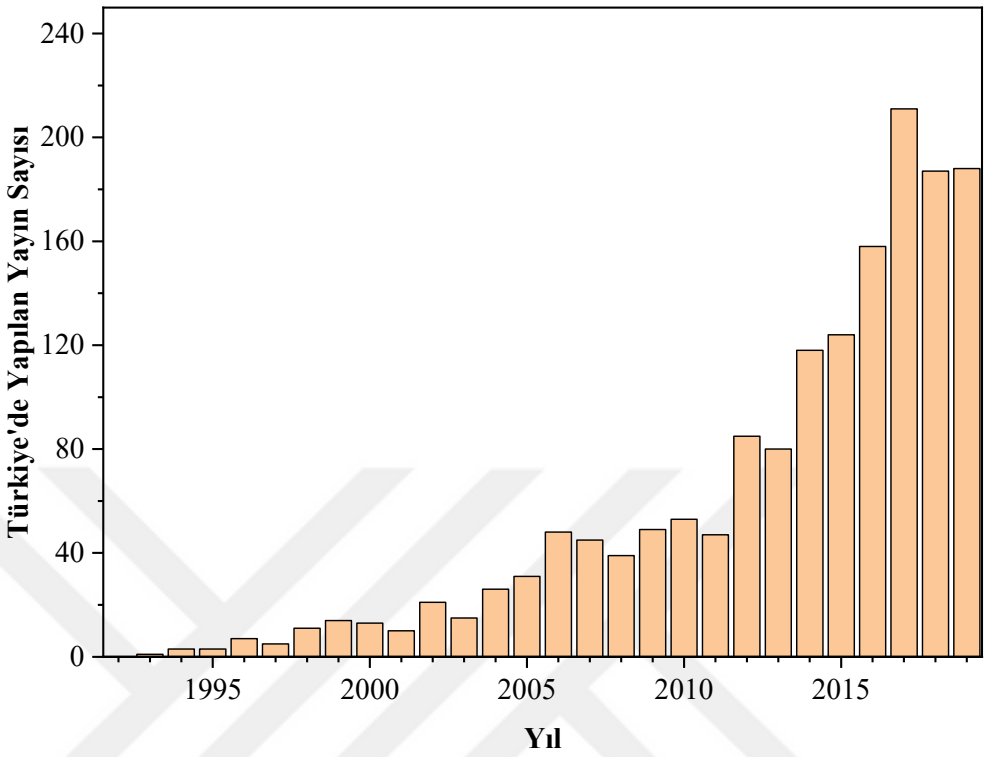
2
GENEL BİLGİ

Özellikle 2000 yılı ve sonrası bilim ve teknolojide meydana gelen gelişmeler, medikal ve farmakoloji alanlarını da büyük oranda etkilemiştir. Bu yıllarda tüm dünyada ilaç taşıma sistemleri alanında yapılan çalışmalar artarak günümüze kadar devam etmiştir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Dünyada ilaç taşıma sistemleri ve ilaç taşıyıcı ajanlar alanında WoS veri tabanında bulunan yıllara göre yayınlar[40]

Ülkemizde de bu yıllarda ilaç taşıma sistemleri ve ilaç taşıyıcı sistemler üzerindeki çalışmalarda kayda değer artış görülmüş ve bu artış artarak devam etmiştir (Şekil 2.2). Bu bölümde ilaç taşıma sistemleri ve ilaç taşıyıcı sistemler kategorize edilip aktif ve pasif hedefleme sistemleri hakkında geniş bilgi verilecektir. Ayrıca zeta potansiyeli ve partikül boyutu hakkında da bilgi verilecektir.



Şekil 2.2 Ülkemizde ilaç taşıma sistemleri ve ilaç taşıyıcı sistemler alanında WoS veri tabanında bulunan yıllara göre yayınlar[40]

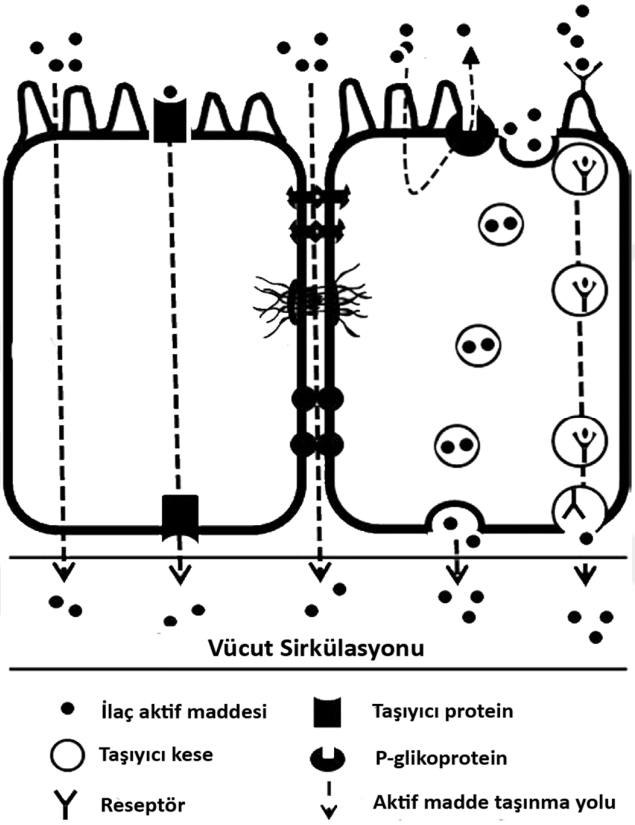
2.1 Vücut içine İlaç Alma Yolları

İlaç aktif maddeleri gerekli oldukları bölgelere tasarlanan daha gelişmiş yöntemler ile ulaştırılarak tedavi edici özelliği geliştirilebilir. Tasarlanan taşıma sistemleri sayesinde, aktif maddenin toksisite, immünojenisite ve farmakokinetik özellikleri kontrol edilebilir. Bu özellikler ilacın tedavi etme verimini direk olarak etkiler. İlaç taşıma sistemleri, ilaç aktif maddesinin hedef bölgeye ulaşması ve/veya kontrollü şekilde salınması amacı ile tasarlanan sistemlerdir.

Ağız, burun ve deri yolu için geliştirilen ilaç taşıma sistemleri oldukça geniş şekilde kullanılmaktadır. Bu metotlara ek olarak göz, akciğer ve vajinal/anal ilaç taşıma sistemleri metotları da mevcuttur[41].

2.1.1 Ağız Yolu İçin Tasarlanan İlaç Taşıma Sistemleri

Ağız yolu (oral) için tasarlanan ilaç taşıma sistemleri açık ara en fazla bilinen ve tercih edilen ilaç taşıma sistemlerinden biridir ve halihazırda bir çok ilaç bu yol için tasarlanmıştır[42–44].

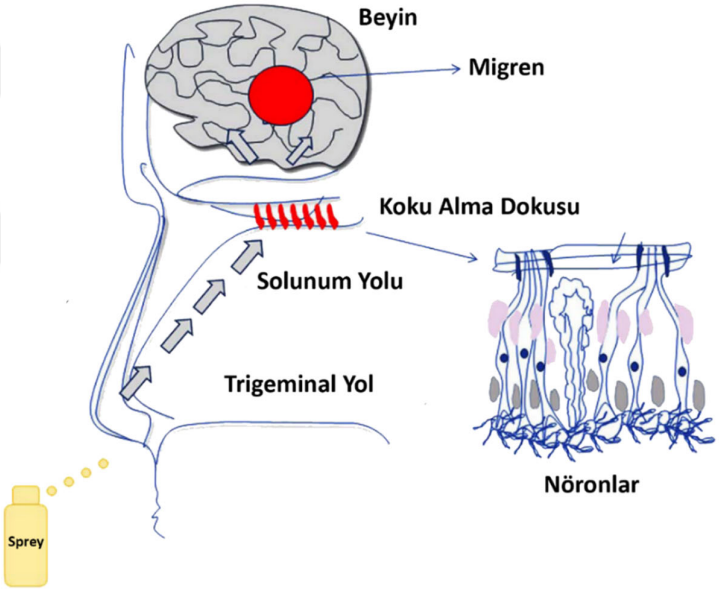


Şekil 2.3 İnce bağırsak ilaç emilim yolları[45]

Oral yolda tasarlanan tedavi edici madde sindirim sistemini izler. Aktif maddenin vasküler sisteme katılması bağırsak mukozasında emilmesiyle gerçekleşir (Şekil 2.3). İlaç maddesinin emilimi, mide ve kolon pH'sında ilaç stabilitesine, mukoza geçirgenliği ve mukoza sıvısındaki çözünürlüğüne ve kolonda geçirdiği süreye, yüzey alanına ve enzimatik aktiviteye bağlıdır[46]. Muko-yapışkan ilaç taşıma sistemleri tasarımları kolonda geçirilen süreyi arttırır ve bu nedenle oldukça fazla muko-yapışkan ilaç taşıma sistemleri tasarım çalışmaları mevcuttur[47–51]. Sindirim sisteminin hassas ilaç taşıma sistemleri için elverişsiz olması ve kolonda gerçekleşen emilimin partikül boyutuna ciddi derecede bağımlı olması oral ilaç taşıma sistemleri dezavantajları olarak sıralanabilir[52].

2.1.2 Burun Yolu İçin Tasarlanan İlaç Taşıma Sistemleri

Burun yolu için tasarlanan ilaç taşıma sistemlerine oral yolda olduğu gibi injeksiyon gerektirmemesi ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle oldukça fazla tercih edilir. Bu yolu kullanılarak yapılan ilaç taşıma sistemlerinde, taşıyıcı sistem genellikle burun üzerinden sprey olarak uygulanır. Burada sistemler genellikle üst solunum sistemini hedefler. Bu taşıma sistemi yolu diğerlerine göre daha hızlı etki gösterir ve bu avantajı nedeniyle migren tedavisi gibi hızlı etki istenen durumlarda kullanılır[53, 54]. Bunun yanında sindirim sisteminden kaçınıldığı için terapi etkisi bulunan madde üzerinde meydana gelebilecek bozunmalar elimine edilmiş olur. Bu nedenle hassas aktif maddeler için alternatif bir yol olabilir.

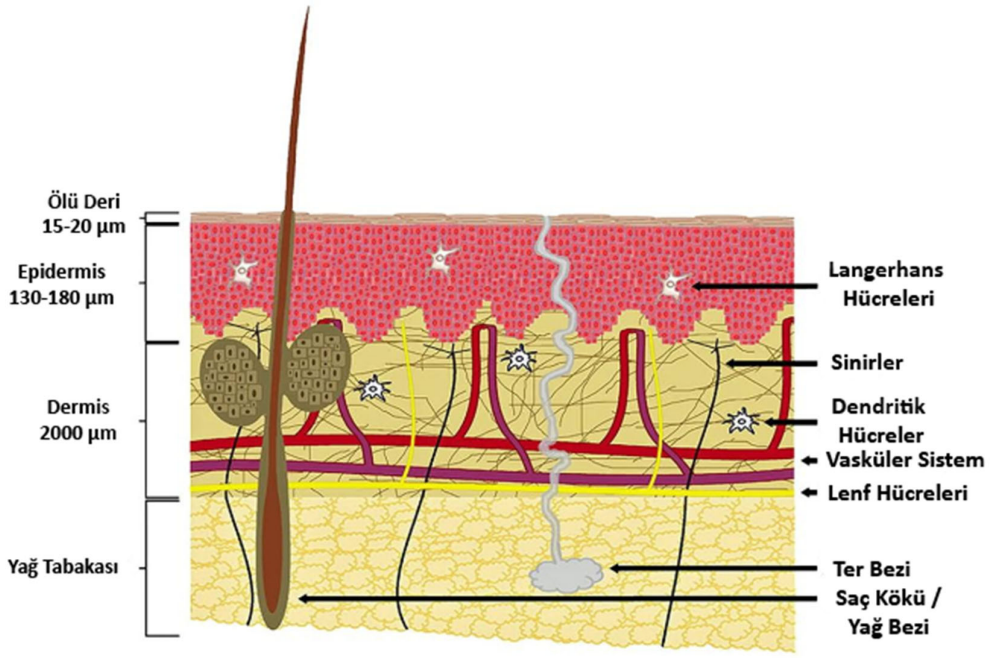


Şekil 2.4 Migren tedavisi yolu şeması[54]

Burun yolu ile yapılan tedaviler sadece beyin ve solunum sistemi değil, gastrik yol ile ulaştırılamayacak kadar hassas terapi etkisi bulunan maddelerin solunum mukozası vasıtasıyla vasküler sisteme katılabilmesi nedeniyle diğer bölgeler için de kullanılabilir[55]. Solunum mukozası bu rolü nedeniyle önemli bir konumdadır ve muko-yapışkan ilaç taşıma sistemleri tasarım çalışmaları mevcuttur[56, 57]. Bunların yanında en önemli avantaj ise beyin hedefli bir taşıma sistemi tasarlanabilmesidir. Bu gibi avantajların yanında oral yola göre az adsorpsiyon alanının olması, polar ve büyük moleküllerin membrandan geçme veriminin düşük olması bu yolun dezavantajları olarak sıralanabilir[58].

2.1.3 Deri Yolu İçin Tasarlanan İlaç Taşıma Sistemleri

Deri, vücudu ultraviyole radyasyondan, kimyasallardan, alerjenlerden, mikroorganizmalardan, alerjenlerden ve su kaybından koruyucu bir bariyerdir ve insan vücudunun en ulaşılabilir organıdır[59]. Ortalama bir kişinin 1.7 m^2 deri yüzey alanı vardır ve vücut ağırlığının %16'sını oluşturur[60–62]. Deri yolu için tasarlanan ilaç taşıma sistemlerinde, tasarlanan sistemin sağlam ve sağlıklı cilde uygulanmasıyla gerçekleşir[63, 64]. Bu sistemler halihazırda oldukça fazla kullanıma sahiptir[65]. Deri için tasarlanan ilaç taşıma sistemlerinin parenteral (damar yolu) yöntemlere alternatif olması, kolay uygulanabilirliği, uygulanabilecek yüzey alanının fazla olması, bu nedenle birden fazla bölgeye uygulama olanağı ve aktif madde konsantrasyonunun daha kolay kontrol edilebilmesi ve bu nedenle daha düşük toksisite riski oluşturması gibi avantajlara sahiptir[64, 66–68]. Bu avantajlar bilinçsiz kusma durumu olan hastalar için uygun bir yöntem olmasını sağlar.



Şekil 2.5 Deri yapısı[69]

Deriye nüfuz eden terapi etkisi bulunan madde ölü deri, epidermis ve sonrasında dermis katmanına ulaşarak vasküler sisteme girer (Şekil 2.5) [70]. İrritasyon olasılığı ve derinin düşük geçirgenliği nedeniyle belirli aktif maddelerin kullanılabilmesi bu sistemlerin dezavantajları olarak sayılabilir[71].

2.1.4 Diğer İlaç Taşıma Sistemleri Tasarımları

Ağız, burun ve deri yolu için tasarlanan taşıma sistemleri dışında göz, akciğer veya vajinal/anal yollar da mevcuttur.

Göz dokusunun anatomisi, fizikokimyasal özellikleri ve fizyolojisi nedeniyle bu doku için verimli bir sistem tasarlamak oldukça zordur. Birçok katmandan oluşan gözde ön katmanlarda meydana gelen rahatsızlıklar için damla şeklinde çeşitli ilaçlar mevcuttur. Kolay uygulanabilirlik damla şeklinde tedavinin avantajı, göz yaşı nedeniyle süzülme, seyrelme ve sık uygulama ihtiyacı dezavantaj olarak söylenebilir[72, 73]. Gözde bulunan kornea öncesi, dinamik ve statik bariyerler terapi etkisi bulunan maddenin emilip korneaya ulaşmasını engeller. Bu nedenle iç katmanlarda meydana gelen rahatsızlıklar için enjeksiyon veya implant kullanmak gerekebilir. Bu tedavilerin uygulanması zordur ve uygulama için yüksek eğitimli bireyler gereklidir. Bu zorlukları aşmak için daha önce çalışmalar yapılmış ve hala yeni çalışmalar devam etmektedir[74–76].

Solunum sistemi rahatsızlıklarında kullanılan bir diğer yöntem ise akciğer hedefli taşıma sistemleridir. Bu sistemlerin burun sistemlerinden farkı genellikle akciğer hedefli olmalarıdır. Fakat bunun yanında vasküler sisteme de ulaşabilirler. Bu yolu kullanan sistemler genellikle solunum yolu ve astım tedavisinde kullanılır[77, 78]. Kolay uygulanabilirlik, küçük moleküllerden oldukça büyük proteinlere kadar çeşitli moleküllere uygun olması, oldukça fazla absorpsiyon alanı (100 m^2), gelişmiş geçirgenlik (0.2–0.7 μm yarıçap), hızlı tedavi yanıtı, sindirim sisteminden kaçınıldığı için daha düşük bozunma oranı ve yavaş mukus tabakası temizliği nedeniyle konsantrasyonun daha kolay sağlanması bu yöntemin avantajları olarak sıralanabilir[79–84]. Bunun yanında solunum yolu tahrişi ve tahriş tehlikesi ve gerekli dozun zor ayarlanması dezavantaj olarak söylenebilir.

Vajinal/anal yol için tasarlanan ilaç taşıma sistemleri kullanıldıkları bölgeye hedefli oldukları gibi diğer bölgelerin uygun olmaması durumunda da kullanılabilir. Bu yollar ile yapılan tedavide sindirim sisteminde bulunan mide sıvında meydana gelen bozunmadan kaçınılmış olur. Göreceli olarak düşük enzim etkisi, kolay konsantrasyon kontrolü, düşük yan etki ve uygulanma kolaylığı vajinal metodun avantajları, kültürel hassaslık, tek cinsiyete uygulanabilmesi, hijyen ve düşük

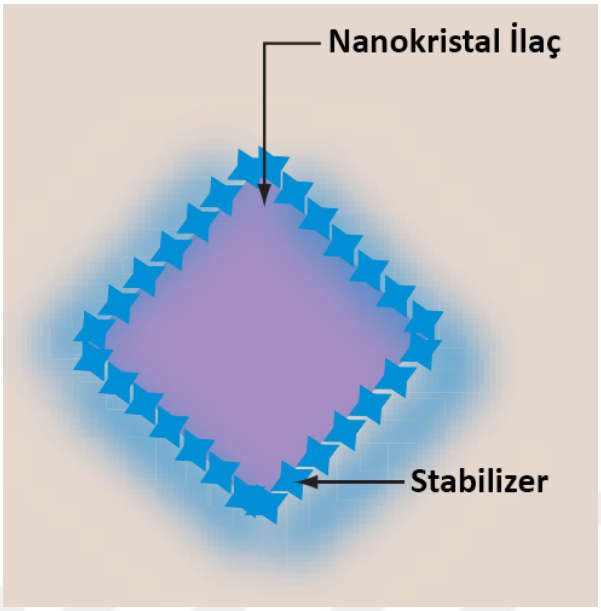
molekül ağırlıklı moleküller kullanılabilmesi dezavantajları olarak sıralanabilir[85–87]. Vajinal yol genelde hormon tedavisi için kullanılır. Halihazırda vajinal yol kullanan bir çok ilaç mevcuttur[86]. Rektal yol kullanan ilaç taşıma sistemleri genellikle o bölgede bulunan rahatsızlıklar (hemoroit vb.) için yaygın olarak kullanılır. Buna ek olarak diğer yolların uygun olmaması durumunda da bir alternatif olabilir. Rektal yol için kullanılan sistemlerin sindirim sisteminden kaçınarak gastrik sıvıya hassas ilaçların kullanılabilmesi, kolay uygulanabilme ve hızlı tedavi cevabı, enzime hassas ilaçların uygulanabilmesi gibi avantajlar yanında mukozal tahriş, kültürel hassaslık ve hijyen dezavantajları olarak sıralanabilir[88–94]. Halihazırda rektal yol için kullanılan birçok ilaç mevcuttur[88].

2.2 İlaç Taşıyıcı Sistemler

İlaç taşıma tasarımlarında taşıyıcı olarak nanometre boyutunda taşıyıcı ajanlar kullanılır. Seçilen ajanlar kontrollü olarak salınıma olanak sağlama, stabilizasyon, bozunmalara karşı koruyucu ve hedef bölgeye taşımaya yardımcı olma gibi özellikler taşıması beklenir ve taşıma sistemleri tasarlanırken taşıyıcı ajanlar bu özellikleri göz önüne alınarak seçilir[95–97]. Nanokristaller, lipozomlar, hidrojeller, protein bazlı sistemler, polimerik miseller, polimer-ilaç konjuge sistemleri gibi yaygın yöntemler yanında altın, seramik, manyetik ve karbon bazlı nanopartiküller, dendrimerler, karbon nanotüpler gibi farklı taşıyıcı ajan sistemleri mevcuttur[97].

2.2.1 Nanokristal İlaç Taşıyıcı Sistemler

Nanokristal taşıyıcı sistemler, tedavi edici maddenin nanometre boyutlarına getirilmesi ve bu boyutlarda stabilize edilmesiyle hazırlanır (Şekil 2.6) [98–100]. Bu yöntem için en pratik ve genel uygulama, Şekil 2.6'da görüldüğü gibi aktif maddenin nanometre boyutlarına kadar küçültülüp polimer bazlı veya iyonik olmayan yüzey aktif maddeler ile stabilize edilmesidir[99]. Özellikle suda çözünürlüğü ve yarı ömrü az olan aktif maddeler bu yöntem kullanılarak özellikleri geliştirilir. Aktif maddenin düşük çözünürlükte olması nedeniyle çözünebilmesi için bir karşı çözücü (kosolvent) veya ekstrem pH ölçekleri gerekebilir ve bunlar toksisiteye neden olabilir[101, 102]. İlaç maddesinin boyutu küçültülerek yüzey alanının daha fazla olması nedeniyle çözünürlük özellikleri geliştirilir ve herhangi bir kosolvent gerekmez. Çözücü kullanılmaması toksisitenin daha düşük olmasını sağlar.

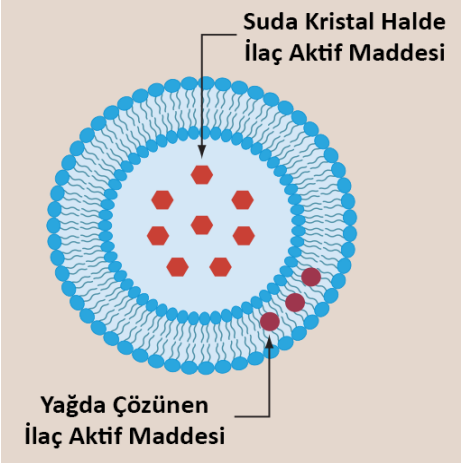


Şekil 2.6 Nanokristal ilaç taşıyıcı sistem[97]

Bunun yanında stabilizasyon için kullanılan madde farklı özelliklerde seçilerek biyo-yapışkanlık gibi farklı özellikler kazandırılıp yarı-ömür uzatılabilir[103]. Rapamune®, Emend®, Tricor® ve Megace® halihazırda pazarda bulunan nanokristal ilaç taşıyıcı sistem kullanılan ilaçlara örnek olarak verilebilir[104].

2.2.2 Lipozom İlaç Taşıyıcı Sistemler

Lipozomlar temel olarak fosfolipitlerden oluşan, biyo-uyumlu, biyo-bozunur, hidrofilik ve hidrofobik özellikleri nedeniyle geniş ilaç taşıma yelpazesine sahip, bir veya birkaç katmandan oluşabilen, nanometre boyutlarından mikrometre boyutlarına kadar değişik boyutlarda bulunabilen veziküllerdir ve hücre yapısına benzedikleri için uzun zamandır ilaç taşıma araştırmalarında kullanılmaktadır(Şekil 2.7) [105–111]. Lipozomların özellikleri hazırlanırken kolayca istenildiği şekilde ayarlanabildiği gibi toksisiteleri, etkinlikleri, sistematik etkileri gibi özellikleri oldukça fazla çalışılmış ve açıklanmıştır[112–114].

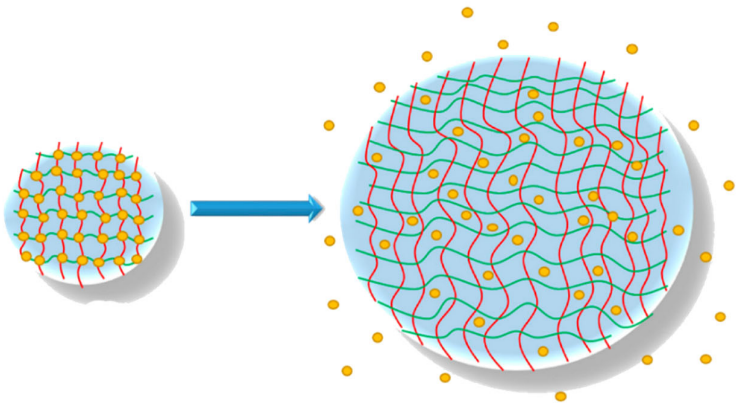


Şekil2.7 Lipozom taşıyıcı sistem[97]

Bunun yanında lipozomlar düşük kapsülasyon verimi, hızlı salım oranı, düşük depolama stabilitesi gibi dezavantajlara sahiptir[115]. Ayrıca lipozomlar hücre duvarını aşıp hücre içine giremez aktif maddeyi hücre dışında salar[116]. AmBisome®, Doxil®, Caelyx®, Depocyt® ve Daunoxome® halihazırda satılan lipozom taşıyıcı sistem kullanan ilaçlara örnek verilebilir[117–121].

2.2.3 Hidrojel İlaç Taşıyıcı Sistemler

Jeller polimer zincirlerinin çapraz bağlanmasıyla oluşurlar (Şekil 2.8) ve %20 (a/a) oranında veya daha fazla çözücü absorbe edebilirler. Jellerin ağ yapısı, şişme özellikleri, geçirgenliği, mekanik özellikler, stabilite gibi özellikleri kontrol edilebilir[122–125].



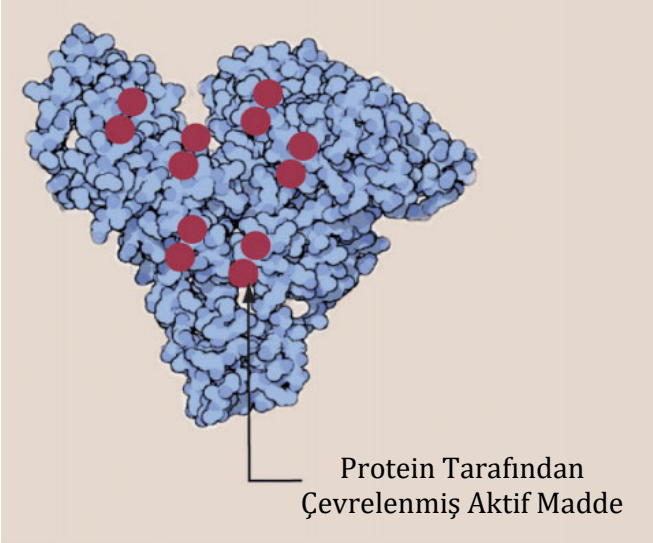
İlaç Yüklü Şişmemiş Hidrojel Şişmiş Hidrojelden İlaç Salımı

Şekil 2.8 İlaç yüklü hidrojel ve salım davranışı[120]

Çözücü olarak su kullanan jellere hidrojel denir. Hidrojeller ilaç taşıma sistemleri dahil bir çok alanda kullanılmak üzere tıp ve farmakoloji alanında oldukça fazla çalışılmıştır[124, 126–128]. Hidrojellerin hidrasyon veya tepki süreleri tedavi amaçlı uygulamalar için yavaştır. Bu dezavantajları elimine etmek amacıyla mikro ve nano boyutlarda hidrojeller hazırlanmış, ilerlemeler kaydedilmiş ve çok hızlı tepki süreleri elde edilmiştir[129–131]. Halihazırda pazarda satılan hidrojel taşıyıcı sistemi bulunan bir ilaç bulunmamasına rağmen bu konuda yapılan oldukça fazla araştırma mevcuttur ve yakın zamanda pazarlara girmesi beklemektedir.

2.2.4 Protein İlaç Taşıyıcı Sistemler

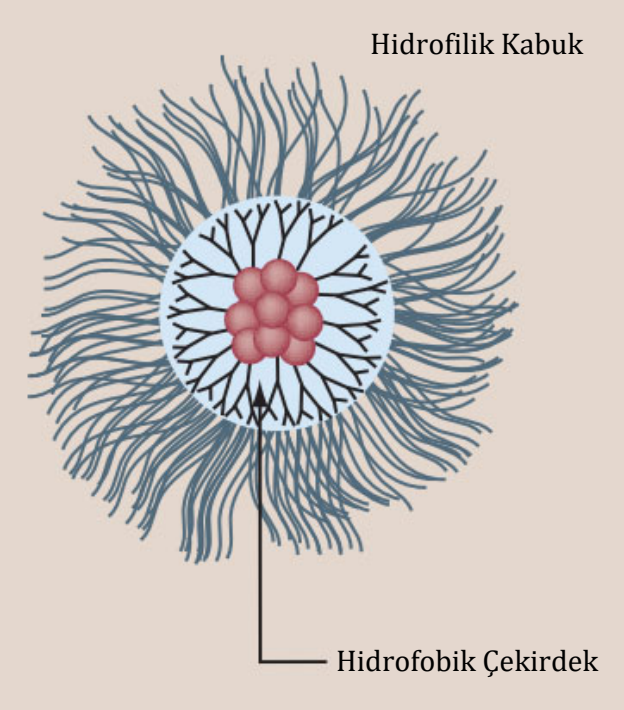
Dosetaksel ve Paklitaksel gibi kanser tedavilerinde yaygın olarak kullanılan taksanların, çözünürlük problemleri nedeniyle farklı yüzey aktif maddeler ile süspansiyonları hazırlanıp bu şekilde uygulanır. Fakat kullanılan uygun çözücü ve sürfaktanların yan etkileri bulunduğu bilinmektedir. Bu yan etkileri azaltmak için bu taksanlar albümin proteini ile konjuge olarak bağlanarak kompleks haline getirilmiştir (Şekil 2.9). Bunun yanında hazırlanan bu kompleksin tümör bölgesinde daha fazla konsantrasyonda bulunduğu gözlenmiştir[132–134]. Bu alandaki çalışmalar sürmekte olup Paklitaksel-Albümin sistemi halihazırda Abraxane® adıyla 38 ülkede kabul edilmiştir ve pazarda mevcuttur[135].



Şekil 2.9 Protein ilaç taşıyıcı sistemler[97]

2.2.5 Polimerik Misel İlaç Taşıyıcı Sistemler

Amfifilik (hem hidrofilik hem hidrofobik özelliğe sahip) özelliğe sahip kolloidal parçacık, iyon veya moleküllerin çözelti içinde kümelenmesi sonucu miseller oluşur (Şekil 2.10). İlaç taşıyıcı olarak tasarlanan miseller elde edilirken biyo-bozunur polimerler veya albümin ve kollajen gibi doğal polimerler kullanılır [136, 137]. Polimerik miseller istenilen özelliklerde tasarlanabilir ve bu tasarımlar farklı avantaj ve dezavantajlar barındırır.

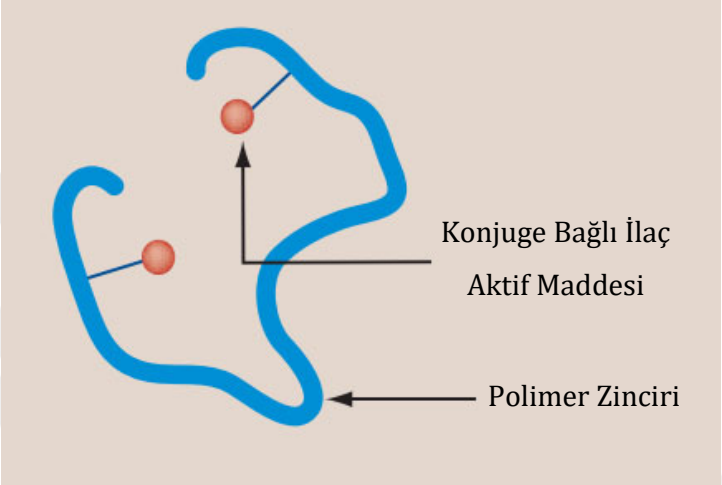


Şekil 2.10 Polimerik misel[97]

Terapi etkisi olduğu bilinen aktif maddelerin %40'ı suda az çözünür veya çözünmez[138, 139]. Polimerik miselleri yüksek ilaç yükleme kapasiteleri ve suda çözünür olmayan veya az çözünen aktif maddeler için iyi bir taşıyıcı olması en büyük avantajlarıdır. Buna ek olarak miseller 10-100 nm boyutlarındadır ve bu boyutlar vasküler sistem için oldukça uygun olması ayrıca bir avantaj olarak sayılabilir [140, 141]. Genexol-PM® halihazırda markette bulunan ve misel taşıyıcı sistem kullanan ilaçlara örnek olarak verilebilir[140].

2.2.6 Polimer-İlaç Konjuge Taşıyıcı Sistemler

1970'li yıllarda ilk konjuge bağlı polimer-ilaç sistemi elde edildikten sonra bu taşıyıcı sistemi kullanan bir çok çalışma gerçekleştirildi[5, 142]. Konjuge bağlı polimer-ilaç sistemleri, polimer zincirinde konjuge bağlanmaya uygun bölge veya bölgeleri bulunan polimerin uygun şartlar sağlanarak uygun ilaç aktif maddesine bağlanmasıyla elde edilir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 Konjuge bağlı polimer-ilaç sistemi[97]

Polimer-ilaç konjuge bağlı ilaç taşıma sistemlerine aynı zamanda gelişmiş ilaç anlamına gelen "Prodrug" denir. Prodrug sistemler gelişmiş çözünme, daha uzun plazma yarım ömrü sağlama, agregasyondan (toplanma) koruma, sindirim sisteminden koruma ve hedef bölgeye taşıma veya bilinen adıyla "gelişmiş geçirgenlik ve ulaştırma etkisi" gibi avantajları vardır [142–144]. Bu avantajlara rağmen bu sistemlerin biyo-bozunur olmaması ve bu nedenle vasküler sistemdeki kaderi bu yöntemin dezavantajlarıdır[145]. Bu sorunların üstesinden gelmek için biyo-bozunur polimerler kullanılabilir ve polimer-ilaç arasında biyo-bozunur bir bağlayıcı (linker) kullanılabilir[146].

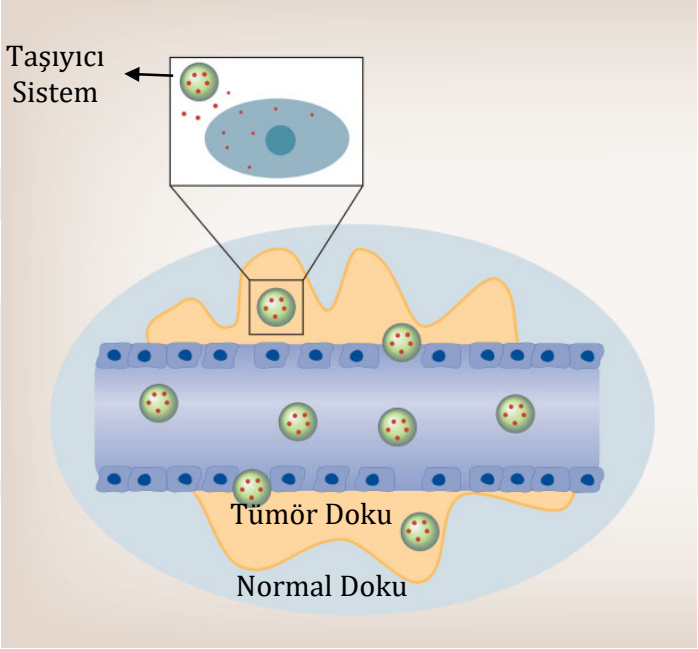
2.3 Pasif ve Aktif Hedefleme Sistemleri

Terapi etme özelliği bulunan maddeyi uygulanacağı bölgeye bozunmadan veya aktivitesini kaybetmeden hedef bölgeye ulaştırılması ve sadece hedef bölge dokusuna etki etmesi ilaç taşıma sistemlerinin birincil amaç ve avantajlarındandır[147]. Bu özellikler pasif ve aktif olarak iki başlığa ayrılır.

Hedefleme sistemleri daha çok kanser araştırmalarında kullanıldığı için bu sistemler bu rahatsızlık üzerinden açıklanacaktır.

2.3.1 Pasif Hedefleme Sistemi

Pasif hedefleme sistemleri tümör rahatsızlığı olan hastalarda meydana gelir. Tümör dokusunda bulunan hücreler oldukça düzensizdir ve aralarında boşluklar vardır (Şekil 2.12).



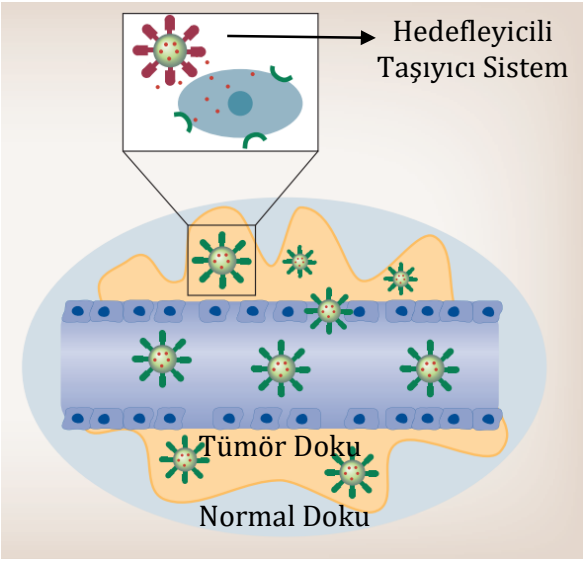
Şekil 2.12 Pasif hedeflemede tümör dokusu[97]

Tümör dokuda bulunan bu boşluklar vasküler sistemin bu bölgesinde tümör dokuya doğru bir sızıntı meydana getirir. Bu normal dokudan daha büyük olan ve sızıntıya neden olan doku sayesinde 400 nm boyutuna kadar olan nanopartiküllerin bu bölgeye ulaşması gerçekleşir[148–151]. Bu meydana gelen etkiye ‘‘arttırılmış geçiş ve alıkonma’’ (enhanced permeability retention, EPR) etkisi denir ve bu etki 1986 yılında Matsumura ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır[149]. Bu özellik sayesinde hedefli kemoterapide yeni bir dönem başlamış ve anti-kanser ilaç geliştirilmesinde oldukça ümit verici etki yapmıştır[152]. Bu dönemlerde lipozomlar pasif taşıyıcı ajanlar olarak kullanılmışlardır. Gelişmiş taşıyıcı ajanlarda lipozomlar koruyucu sentetik ajanlar ile uygulanmıştır[153]. Buna rağmen bu sistemlerin nasıl davranacağı her zaman önceden tahmin edilememesi, bütün

rahatsızlıkların bu şekilde EPR etkisi göstermemesi ve bu nedenle bütün rahatsızlıklarda bu etkiden faydalanılamaması dezavantajları olarak sayılabilir[154].

2.3.2 Aktif Hedefleme Sistemi

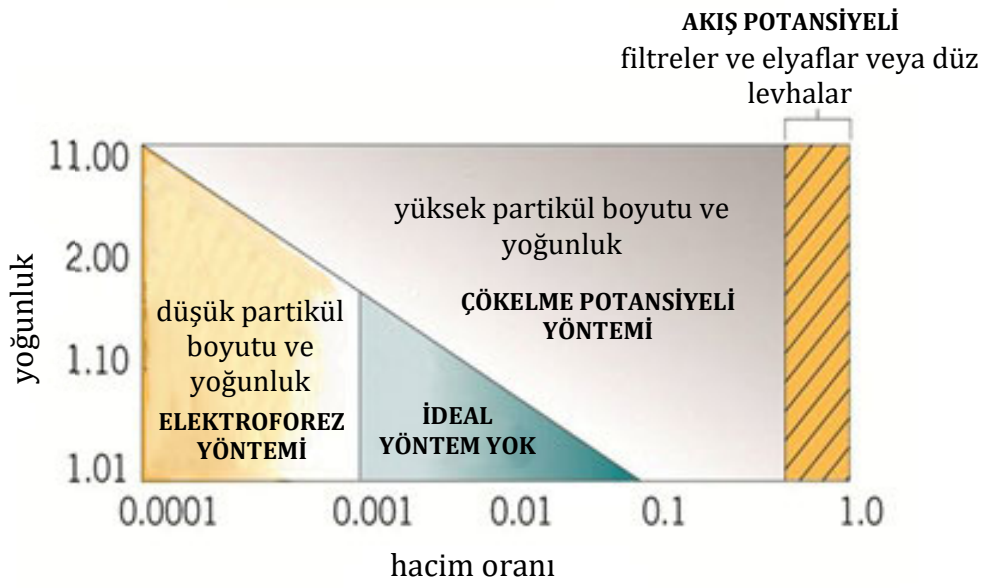
Pasif hedefleme sistemi kullanılamadığı zaman hücre yüzeyinde sadece belli alana bağlanabilen antikor, peptit, aptamer veya küçük farklı moleküller kullanılarak aktif hedefleme sistemleri elde edilir (Şekil 2.13) [155–158]. Bu moleküller tasarlanan taşıma sistemlerinde hedefleyici görevi görürler. Hedefleyiciler seçilirken hedef bölgeye özgün olmalıdır. Tümör rahatsızlığı için tasarlanan bir hedefleyici sistem sadece tümör dokularına ulaşma eğilimi olur, normal doku ile etkileşime girmekten kaçınır. Aktif hedefleme sistemi sadece bu yöntemle değil birçok şekilde olabilir. Rahatsızlığı bulunan doku veya bölgenin özelliklerine göre etki gösteren hedefleyici moleküller seçilip bağlanarak aktif hedefleme sistemleri elde edilebilir. Örnek olarak bazı rahatsızlıklarda hasta dokunun pH değerinin farklı olması ve bu nedenle pH duyarlı hedefleyiciler kullanılarak taşıyıcı sistemin rahatsızlık bulunan dokuda aktif maddeyi bırakması sağlanabilir. Kısaca aktif hedefleme sistemi rahatsızlığın bulunduğu bölge incelenerek bu bölgeye özel olarak tasarlanır ve geliştirilir[159].



Şekil 2.13 Aktif hedefleme sistemi[97]

2.4 Zetasizer Cihazı Ölçümleri

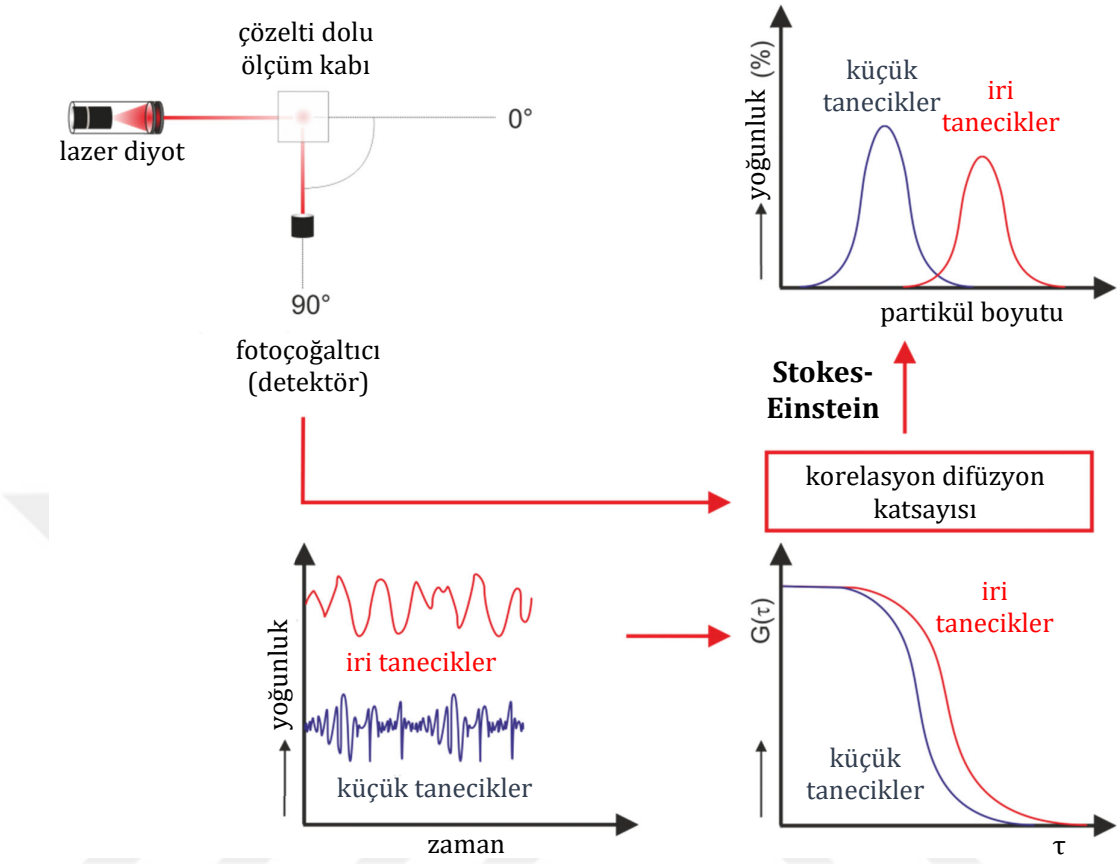
Kontrollü salım çalışmalarının büyük bir bölümünü kopolimer-ilaç taşıyıcı sistemleri oluşturmaktadır. Bu tür çalışmalarda, kopolimer ve ilacın ne derece etkileşimde olduğu, yüzey yükü ve stabilite gibi faktörler değerlendirme yapma açısından önemlidir. Zetasizer cihazı partikül boyutu ve zeta potansiyeli ölçümlerinde kullanılır. Sıralanan özellikler hazırlanan herhangi bir örneğin çözelti içindeki davranışı hakkında fikir edinilebilmesi açısından önemli bilgiler sağlar. Zeta potansiyeli direk ölçülemediği için, dolaylı olarak elektrokinetik fenomenler olan elektroforetik mobilite, elektro ozmos, elektrokinetik akış potansiyeli veya çökelme (sedimantasyon) potansiyeli sonuçları yardımıyla hesaplanabilir[160–163]. Şekil 2.14'te gösterildiği gibi sıralanan yöntemlerin her biri farklı şartlarda kullanılır. Bu bölümde, sıralanan yöntemlerden elektroforetik mobilite yöntemi ele alınacaktır.



Şekil 2.14 Zeta potansiyeli belirlenmesinde kullanılan elektrokinetik fenomenlerin kullanıldığı şartlar[161]

2.4.1 Partikül Boyutu

Zetasizer cihazı partikül boyutunu Şekil 2.15'te gösterilen Dinamik Işık Saçılımı (*ing.* Dynamic Light Scattering, DLS) yöntemi ile hesaplar.



Şekil 2.15 Dinamik Işık Saçılması ölçüm yöntemi[164]

DLS, süspansiyon içindeki partiküllerin veya polimer çözeltilerin boyut dağılımlarını öğrenmek için kullanılan bir yöntemdir[165].

Bir monokromatik, yani tek ve sabit dalga boyu olan ışın çözeltiye gönderildiği zaman makromoleküllerin şekil ve boyutlarına göre saçılır ve bu saçılma yoğunluğu detektör yardımıyla zamana göre kayıt edilir. Burada makromoleküllerin sürekli hareketlerinden ileri gelen ve Doppler etkisi olarak bilinen olay nedeniyle Doppler genişlemesi olarak bilinen sonuç elde edilir[166]. Bilgisayar yardımıyla sonuçların otokorelasyon işlemleri yapılıp saçılma yoğunluğunun dalgalanma hızını belirler[167]. Bu dalgalanma hızı ve elektrik alan korelasyon faktörü (G_τ) kullanılarak difüzyon katsayısına (D_τ) geçilir[168]. Daha sonra elde edilen difüzyon katsayısı Stokes-Einstein eşitliğine (Eşitlik 2.1) yerleştirilerek hidrodinamik yarıçap (R_h) elde edilir[169].

$$D_\tau = \frac{k_B T}{6\pi\eta R_h} \tag{2.1}$$

Stokes-Einstein eşitliğinde; k_B: Boltzmann sabiti ($1.380x10^{-23}$ $kg.m^2.s^{-2}.K^{-1}$), T: sıcaklık (K), η: dinamik viskozite ($kg.m^{-1}.s^{-1}$), R_h: hidrodinamik yarıçap (m) ve D_τ: difüzyon katsayısı ($m^2.s^{-1}$) olarak tanımlanır.

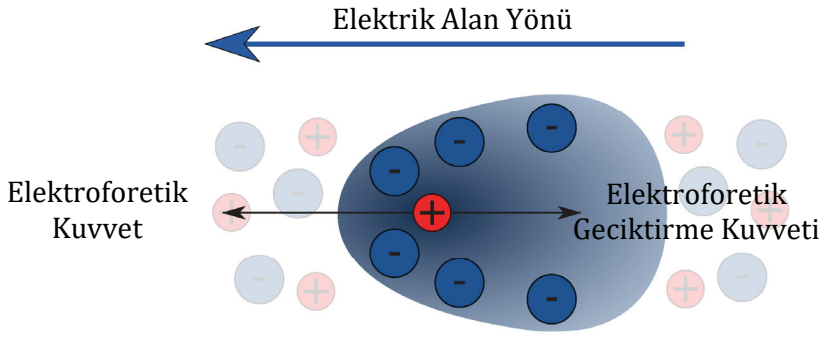
DLS, moleküllerin hareketleriyle doğrudan ilişkili olduğu için ölçümler makromoleküllerin şekline, çözücü viskozitesine ve dolayısıyla sıcaklığa bağlıdır.

2.4.2 Mobilite

Bir çözücü içerisinde süspansiyon haline getirilmiş parçacıklar, yüzeylerindeki yükler nedeniyle uygulanan herhangi bir elektrik alandan fazlasıyla etkilenirler[170]. Yüklü kolloidal parçacık veya polielektrolitlerin bir dış elektrik alan etkisiyle hareket ettirilmesine elektroforez, bu harekete de elektroforetik mobilite denir. Şekil 2.16'da gösterildiği gibi çözücünün viskozitesi, süspanse edilmiş moleküllerin şekli gibi etkenlerden ileri gelen elektroforetik kuvvete zıt yönde bir kuvvet bulunur. Elektroforez, analiz edilen örneğin özellikleri, elektrik alan, sıcaklık ve çözücüden etkilenir[171]. Elektroforetik mobilite aşağıdaki eşitlik ile hesaplanır (Eşitlik 2.2).

$$\mu_e = \frac{v}{E} \tag{2.2}$$

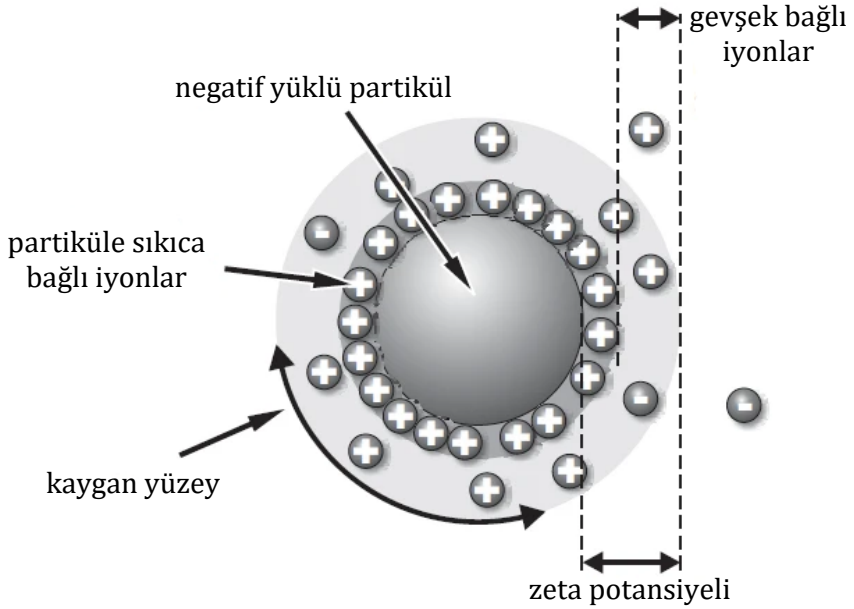
Yukarıdaki eşitlikte, μ_e: elektroforetik mobilite ($m^2.V^{-1}.s^{-1}$), v: kayma hızı ($m.s^{-1}$) ve E: elektrik alan şiddeti ($V.m^{-1}$) olarak tanımlanır.



Şekil 2.16 Elektroforetik kuvvetler[172]

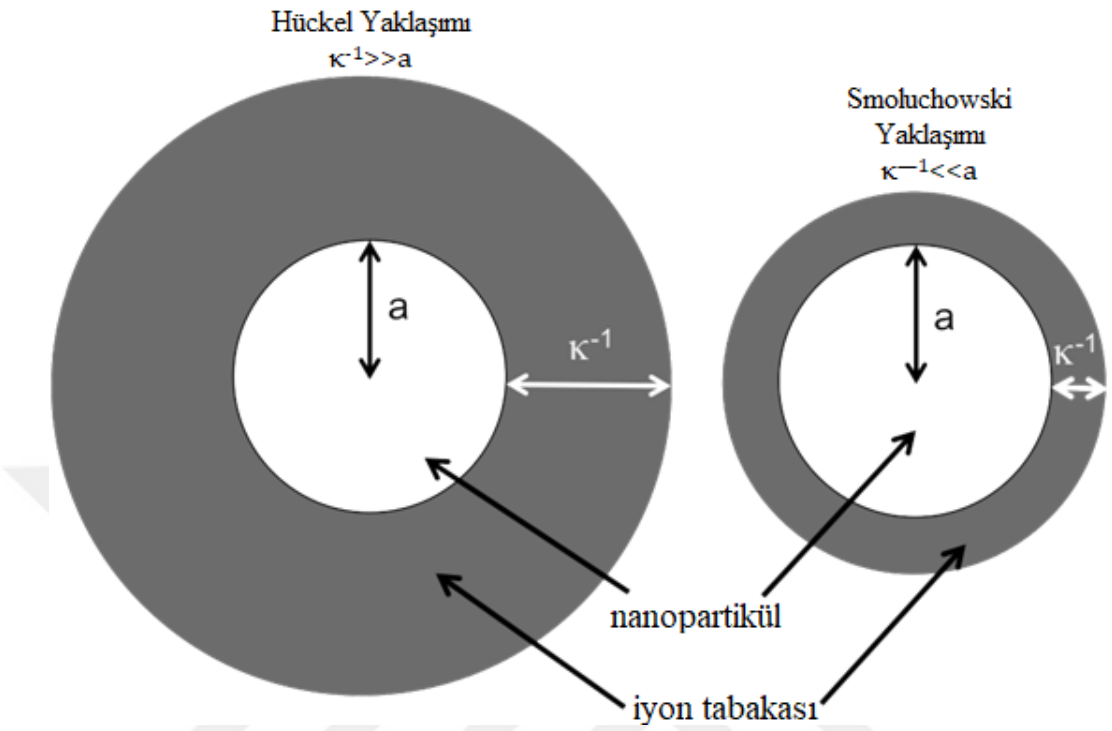
2.4.3 Zeta Potansiyeli

Zeta potansiyel ölçümleri ilacın hangi bölgelerde stabil bir davranış sergilediği konusunda bizlere yol gösteren ölçümlerdir. Zeta potansiyeli, Şekil 2.17'de gösterildiği gibi, kolloidal nanopartikül süspansiyonların partikül-çözücü arayüzünün elektrokinetik potansiyeli için geçmişten beri ve halen kullanılan bir terimdir. Zeta potansiyeli teorisi ve deneyleri ilk olarak Marian Smoluchowski tarafından 1903 yılında gerçekleştirilmiştir[173]. Kolloidal nanopartikül süspansiyonlarının özellikleri, çözücüye dolayısıyla partikül ile çözücü arayüzüne yüksek oranda bağımlıdır. Bu nedenle kolloidal nanopartiküllerin özellikleri analiz edilirken zeta potansiyeli analizleri önemli yer tutar.



Şekil 2.17 Kolloidal süspansiyon haline getirilmiş bir nanopartikülün elektrokinetik yüzeyleri[174]

Zeta potansiyeli direkt olarak ölçülemez ve bu nedenle farklı nicelikler ölçülerek eşitlikler yardımıyla hesaplanır. Smoluchowski ve Hückel yaklaşımları zeta potansiyelinin elektroforetik mobilite yardımıyla hesaplanmasında en çok kullanılan iki yaklaşımdır. Şekil 2.18'de gösterildiği gibi, bu iki yaklaşım farklı koşullar için kullanılır. Şekil 2.18'de a: yarıçap, κ^{-1} ise Debye uzunluğu (ya da iyon tabakası kalınlığı) olarak tanımlanmıştır.



Şekil 2.18 Zeta potansiyeli ölçümlerinde en çok kullanılan iki yöntem[175]

Hückel yaklaşımı, partikül boyutu nanometre mertebelerinde (<<100 nm) olduğu durumlarda, partikül etrafındaki iyon tabakası partikül boyutuna göre oldukça büyük olduğu durumlarda ($\kappa^{-1}>>a$) ve zeta potansiyelinin 20 mV değerinden daha düşük olduğu durumlarda geçerlidir. Ayrıca bunun yanında Hückel yaklaşımı elektrolit konsantrasyonu çok düşük ($<10^{-5}$ M) olduğu durumlarda geçerlidir[161]. Çözücü olarak su kullanılan durumlarda Hückel yaklaşımı geçerli olamadığı için Smoluchowski yaklaşımına göre daha az kullanılır.

Hückel Yaklaşımı Denklem (2.3)'e göre hesaplanır.

$$\mu_e = \frac{2\varepsilon\varepsilon_0\zeta}{3\eta} \tag{2.3}$$

Hückel yaklaşımında; μ_e: elektroforetik mobilite ($m^2.V^{-1}.s^{-1}$), ε: çözücünün dielektrik sabiti, ε_0: vakumun dielektrik sabiti ($C^2.N^{-1}.m^{-1}$), η: dinamik viskozite ($kg.m^{-1}.s^{-1}$) ve ζ: zeta potansiyeli (mV) olarak tanımlanır.

Smoluchowski yaklaşımı ise daha büyük partiküller (çapı ≥1 μm) varlığında ve daha yüksek elektrolit konsantrasyonlarında ($\geq 10^{-2}$ M)geçerlidir. Bu şartlar ilaç ve tıp alanı araştırmalarına uygun olduğu ve basitliği nedeniyle bu yaklaşım oldukça fazla kullanılır. Ayrıca Smoluchowski yaklaşımı kullanılabilmesi için iyon tabakasının partikül boyutuna göre çok ince olması ($\kappa^{-1} << a$) gerekir[161].

Smoluchowski yaklaşımı Denklem 2.4'e göre hesaplanır.

$$\mu_e = \frac{\varepsilon \varepsilon_0 \zeta}{\eta} \tag{2.4}$$

Smoluchowski yaklaşımında; μ_e: elektroforetik mobilite ($m^2.V^{-1}.s^{-1}$), ε: çözücünün dielektrik sabiti, ε_0: vakumun dielektrik sabiti ($C^2.N^{-1}.m^{-1}$), η: dinamik viskozite ($kg.m^{-1}.s^{-1}$) ve ζ: zeta potansiyeli (mV) olarak tanımlanır.

Birçok kolloidal parçacık Hückel veya Smoluchowski yaklaşımlarına uymayabilir. Örneğin iyon bulutu yarı çapı ile partikül yarıçapının yakın olması durumunda ($\kappa^{-1} \approx a$) iki eşitlik de uygun olmaz. Bu durumda bu iki yaklaşımdan faydalanmak yanlış sonuçlara yol açabilir. Bu durumlarda zeta potansiyeli ve mobilite arasındaki ilişki lineer değildir. Bu şartlar altında zeta potansiyeli analizi yapılıyorsa aşağıdaki eşitliğin (Denklem 2.5) kullanılması gerekir[176].

$$\mu_e = \frac{2\varepsilon \varepsilon_0 F_{(\kappa a)}}{3\eta} \tag{2.5}$$

Bu eşitlikte; $F_{(\kappa a)}$:zeta potansiyelin a yarıçapı için bir fonksiyonudur.

Zeta potansiyel analiz sonuçlarına göre çözeltinin kararlılığı hakkında yorum ve çıkarımlar yapılabilir(Tablo 2.1).

Tablo 2.1 Süspansiyon davranışı ve zeta potansiyeli ilişkisi[177]

Zeta Potansiyeli (mV)	Davranış
0 ve ±3 arası	Maksimum toplanma ve çökme
±5 ve ±5 arası	Yüksek bulutlanma ve çökme
±10 ve ±15 arası	Bulutlanma eşiği
±16 ve ±30 arası	Hassas dispersiyon
±31 ve ±40 arası	Orta kararlılık
±41 ve ±60 arası	İyi kararlılık
±61 ve ±80 arası	Yüksek kararlılık
±81 ve ±100 arası	Maksimum kararlılık

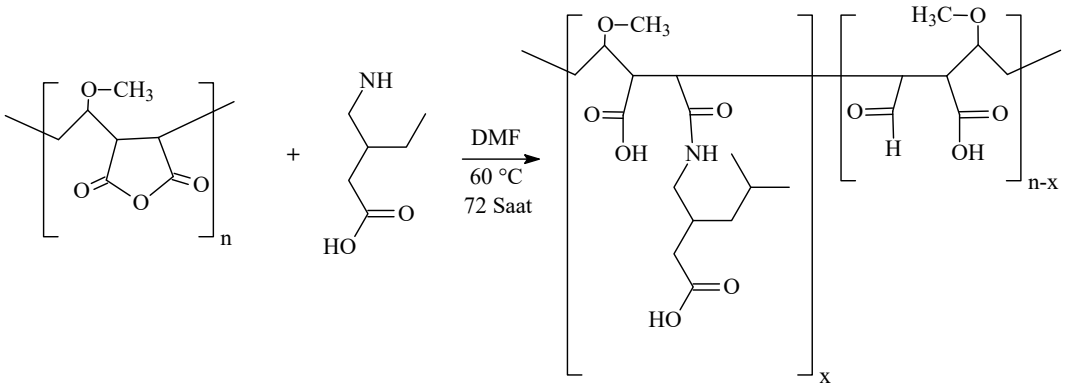
3
DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) (PMVEMA) ($M_w \simeq 210,000$, $M_n \simeq 80,000$, Sigma-Aldrich), Pregabalin (%99.5, Bilim İlaç), Trietilamin (TEA) (≥%99.0, Sigma-Aldrich), N, N-Dimetilformamid (DMF)(≥%99.8, Merck) ve Dimetil Sülfoksit (DMSO) (≥%99.9, Merck) kimyasalları kullanıldı.

3.2 Sentez Yöntemi

Konjuge bağlı polimer-ilaç sistemleri, reaktif grubu bulunan poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) polimerinin Pregabalin ilaç aktif maddesine bağlanmasıyla elde edildi. Bu işlemde çözücü olarak dimetilformamid (DMF), katalizör olarak trietilamin (TEA) kullanıldı ve reaksiyonlar 60°C sıcaklıkta 72 saat sürdürüldü. Reaksiyonlar için genel denklem Şekil 3.1'de gösterilmiştir. Daha sonra saf su kullanarak santrifüj yardımıyla numuneler saflaştırıldı.[178]



Şekil 3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin polimer-ilaç taşıma sisteminin katalizörlü ve katalizörsüz ortamda sentez reaksiyonu

Daha kolay olması açısından sentezlenen poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) için katalizörsüz ortamda sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemi için, PMVEMA-PRG1, poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) için PMVEMA-PRG2, poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3)

için PMVEMA-PRG3, katalizörlü ortamda sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemi için poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1), PMVEMA-PRG1K, poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) katalizörlü örneği PMVEMA-PRG2K ve poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) katalizörlü örneği ise PMVEMA-PRG3K şeklinde kısaltılacaktır. PMVEMA-PRG polimer-ilaç taşıma sisteminin katalizörlü ve katalizörsüz ortamda deney şartları Tablo 3.1'de verildi.

Tablo 3.1 PMVEMA-PRG polimer-ilaç taşıma sisteminin deney şartları

İsim	PMVEMA (mmol)	PRG (mmol)	TEA (mmol)
PMVEMA-PRG1	10	10	-
PMVEMA-PRG2	10	20	-
PMVEMA-PRG3	10	30	-
PMVEMA-PRG1K	10	10	3.6
PMVEMA-PRG2K	10	20	3.6
PMVEMA-PRG3K	10	30	3.6

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

0.01 mol (1.5614 g) tekrar eden birim bulunan polimer 15 mL DMF kullanılarak bir beherde çözüldü. Farklı bir beherde 0.01 mol (1.5923 g) Pregabalin ilaç aktif maddesi 30 mL DMF kullanılarak çözüldü. Daha sonra çözeltiler reaksiyon kabına alındı, kapalı inert azot atmosferi sağlandı ve önceden 60 °C sıcaklığa ayarlanmış yağ banyosuna alındı. Reaksiyon 72 saat sürdürüldü. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra saf su eklenerek santrifüj cihazında 6000 RPM hız ve 10 °C sıcaklıkta 10 dakika sürede çöktürüldü. Çökelti alınıp 80 °C sıcaklıkta düşük basınç altında 5 gün sürece kurutuldu ve koyu renkli saf poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) örneği elde edildi.

3.2.2 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörsüz Ortamda Sentezi

0.01 mol (1.5614 g) tekrar eden birim bulunan polimer 15 mL DMF kullanılarak bir beherde çözüldü. Farklı bir beherde 0.02 mol (3.1846 g) Pregabalin ilaç aktif maddesi 40 mL DMF kullanılarak çözüldü. Daha sonra çözeltiler reaksiyon kabına alındı, kapalı inert azot atmosferi sağlandı ve önceden 60 °C sıcaklığa ayarlanmış yağ

banyosuna alındı. Reaksiyon 72 saat sürdürüldü. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra saf su eklenerek santrifüj cihazında 6000 RPM hız ve 10 °C sıcaklıkta 10 dakika sürede çöktürüldü. Çökelti alınıp 80 °C sıcaklıkta düşük basınç altında 5 gün sürece kurutuldu ve koyu renkli saf poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) örneği elde edildi.

3.2.3 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörsüz Ortamda Sentezi

0.01 mol (1.5614 g) tekrar eden birim bulunan polimer 15 mL DMF kullanılarak bir beherde çözüldü. Farklı bir beherde 0.03 mol (4.7769 g) Pregabalin ilaç aktif maddesi 50 mL DMF kullanılarak çözüldü. Daha sonra çözeltiler reaksiyon kabına alındı, kapalı inert azot atmosferi sağlandı ve önceden 60 °C sıcaklığa ayarlanmış yağ banyosuna alındı. Reaksiyon 72 saat sürdürüldü. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra saf su eklenerek santrifüj cihazında 6000 RPM hız ve 10 °C sıcaklıkta 10 dakika sürede çöktürüldü. Çökelti alınıp 80 °C sıcaklıkta düşük basınç altında 5 gün sürece kurutuldu ve koyu renkli saf poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) numunesi elde edildi.

3.2.4 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörlü Ortamda Sentezi

0.01 mol (1.5614 g) tekrar eden birim bulunan polimer 15 mL DMF kullanılarak bir beherde çözüldü. Farklı bir beherde 0.01 mol (1.5923 g) Pregabalin ilaç aktif maddesi 30 mL DMF kullanılarak çözüldü. Daha sonra ilk olarak polimer çözeltisi reaksiyon kabına alınıp üzerine 0.50 mL katalizör eklendi. Sonrasında reaksiyon kabına ilaç çözeltisi de eklenip kapalı inert azot atmosferi sağlandı ve önceden 60 °C sıcaklığa ayarlanmış yağ banyosuna alındı. Reaksiyon 72 saat sürdürüldü. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra saf su eklenerek santrifüj cihazında 6000 RPM hız ve 10 °C sıcaklıkta 10 dakika sürede çöktürüldü. Çökelti alınıp 80 °C sıcaklıkta düşük basınç altında 5 gün sürece kurutuldu ve koyu renkli saf poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) katalizörlü numunesi elde edildi.

3.2.5 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörlü Ortamda Sentezi

0.01 mol (1.5614 g) tekrar eden birim bulunan polimer 15 mL DMF kullanılarak bir beherde çözüldü. Farklı bir beherde 0.01 mol (3.1846 g) Pregabalin ilaç aktif maddesi 30 mL DMF kullanılarak çözüldü. Daha sonra ilk olarak polimer çözeltisi reaksiyon kabına alınıp üzerine 0.50 mL katalizör eklendi. Sonrasında reaksiyon kabına ilaç çözeltisi de eklenip kapalı inert azot atmosferi sağlandı ve önceden 60 °C sıcaklığa ayarlanmış yağ banyosuna alındı. Reaksiyon 72 saat sürdürüldü. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra saf su eklenerek santrifüj cihazında 6000 RPM hız ve 10 °C sıcaklıkta 10 dakika sürede çöktürüldü. Çökelti alınıp 80 °C sıcaklıkta düşük basınç altında 5 gün sürece kurutuldu ve koyu renkli saf poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) katalizörlü numunesi elde edildi.

3.2.6 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin, Katalizörlü Ortamda Sentezi

0.01 mol (1.5614 g) tekrar eden birim bulunan polimer 15 mL DMF kullanılarak bir beherde çözüldü. Farklı bir beherde 0.01 mol (4.7769 g) Pregabalin ilaç aktif maddesi 30 mL DMF kullanılarak çözüldü. Daha sonra ilk olarak polimer çözeltisi reaksiyon kabına alınıp üzerine 0.50 mL katalizör eklendi. Sonrasında reaksiyon kabına ilaç çözeltisi de eklenip kapalı inert azot atmosferi sağlandı ve önceden 60 °C sıcaklığa ayarlanmış yağ banyosuna alındı. Reaksiyon 72 saat sürdürüldü. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra saf su eklenerek santrifüj cihazında 6000 RPM hız ve 10 °C sıcaklıkta 10 dakika sürede çöktürüldü. Çökelti alınıp 80 °C sıcaklıkta düşük basınç altında 5 gün sürece kurutuldu ve koyu renkli saf poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) katalizörlü numunesi elde edildi.

Katalizörlü ve katalizörsüz ortamda sentezlenen poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin polimer-ilaç taşıma sistemlerinin hesaplanan sayı ortalama molekül ağırlığı, ağırlık ortalama molekül ağırlığı, verimleri ve ilaç bağlanma yüzdeleri Tablo 3.2'de verilmiştir. Tablo 3.2'de verilen sonuçlar ilaç bağlanma miktarına göre hesaplanan tekrar eden birim ortalama molekül ağırlıkları kullanılarak hesaplanmıştır. Tablo 3.2 verilerini hesaplamak için yapılan hesaplar ile ilgili ayrıntılı bilgi Bölüm 4'te verilecektir.

Tablo 3.2 Katalizörlü ve katalizörsüz ortamda sentezlenen Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin polimer-ilaç taşıma sistemine ait hesaplanan veriler

İsim	$\overline{M_n}$	$\overline{M_w}$	Verim (g)	Verim (%)	Bağlanma Miktarı (%)
PMVEMA	80000	210000	-	-	-
PMVEMA-PRG1	85864.67	225395.60	1.6071	95.90	6
PMVEMA-PRG2	100363.13	263454.19	1.8911	96.54	24
PMVEMA-PRG3	100363.13	263454.19	1.8336	93.60	24
PMVEMA-PRG1K	90697.56	238081.97	1.7096	96.58	12
PMVEMA-PRG2K	91503.04	240196.37	1.7233	96.49	13
PMVEMA-PRG3K	93919.48	246539.56	1.8024	98.33	16

3.3 Kullanılan Cihazlar ve Yapay Vücut Sıvıları

3.3.1 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometre

Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi (FT-IR) analizleri Thermo Fisher Scientific marka Nicolet iS10 model Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometre üzerinde Smart iTR model ATR (Azaltılmış Toplam Yansıma) aparatı ve DTGS KBr detektörü ile gerçekleştirildi. Analizler 4000 cm^{-1} ile 600 cm^{-1} dalga sayısı arasında 32 tarama olarak gerçekleştirildi. Numuneler saf katı toz şeklinde hazırlandı. Analizlerin öncesinde havaya karşı kör alındı. Sonuçlar %Geçirgenlik-Dalga Sayısı (cm^{-1}) cinsinden kaydedildi. Analizler 20 °C sıcaklıkta gerçekleştirildi.

3.3.2 Proton Nükleer Manyetik Rezonans

Proton Nükleer Manyetik Rezonans (^{1}H NMR) ölçümleri Agilent marka 400 MHz Varian VNMRS model cihaz kullanılmıştır. Analizler 25 °C sıcaklıkta DMSO-d6 çözücüsü kullanılarak 32 tarama olarak gerçekleştirildi.

3.3.3 UV/VIS Spektrofotometre

Ultraviyole Görünür (UV/VIS) spektrum ölçümleri Shimadzu marka UVmini-1240 model UV/VIS spektrofotometre ile yapıldı. Ölçümler Hellma marka 100-QS kuvars küvet kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Analizler için her zaman taze kör çözeltileri ile aynı küvet kullanılarak gerçekleştirildi.

3.3.4 Zetasizer Cihazı

Zeta potansiyeli ve partikül boyutu ölçümleri için Brookhaven Instruments Corporation marka 90Plus model Zetasizer Cihazı kullanıldı. Zeta potansiyeli

ölçümlerinde Smoluchowski yöntemi seçilip, SR-542 prob kullanıldı. pH ölçümleri Sentek marka P14/BNC model elektrot ile gerçekleştirildi. Analizler oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

3.3.5 Ultrasantrifüj Cihazı

Saflaştırma işlemlerinde Sigma marka 3-18K model ultrasantrifüj cihazı kullanıldı.

3.3.6 Yapay Vücut Sıvıları

Aktivite analizlerinde yapay vücut sıvıları olarak %5 Dekstroz Çözeltisi, %0.9 İzotonik Sodyum Klorür Çözeltisi ve pH=7.5±0.1 değerine ayarlanmış Fosfat Tamponu kullanıldı. Numune çözeltileri hazırlanırken %5 (h/h) oranında DMSO kullanıldı.

3.3.6.1 Dekstroz Çözelti

Glukozun D- ve L- olmak üzere iki izomeri mevcuttur. Dextrorotatory kelimesinin sağa çeviren anlamı vardır ve bu nedenle D-glukoz özel olarak Dekstroz olarak adlandırılır[179]. L-glukoz metabolizma tarafından kullanılamadığı için kalorisiz şeker olarak nitelendirilir, fakat bu amaç için üretimi pahalı olduğu için pek tercih edilmez[180]. Dekstroz balda ve birçok bitkide doğal olarak bulunan ve çoğunlukla mısırdan elde edilen bir şeker çeşididir ve geniş olarak tatlandırıcı olarak kullanılır. Dekstroz genellikle kristal haldeki D-glukoz olarak bilinir ve bu nedenle Dekstrozun kanda bulunduğu haline glukoz denir[181–183].

Çeşitli miktarlarda Dekstroz ve steril su kullanılarak serum şeklinde Dekstroz çözeltileri hazırlanır. Hazırlanan bu çözeltiler kan şekerini ve su dengesini düzenlemek üzere damar yolu kullanılarak uygulanır. Herhangi bir durumda beslenme ihtiyacını karşılayamayan kişiler için uyumlu gıdalar kullanılarak beslenme amacıyla ve/veya şeker düzenleme özelliği nedeniyle yüksek konsantrasyonları (>%5) hipoglisemi (düşük kan şekeri) tedavisinde de kullanılabilir[184].

Bu çalışmada yapılan analizlerde %5'lik Dekstroz çözeltisi kullanılmıştır.

3.3.6.2 Fosfat Tamponu

Fosfat tamponlu tuzlu su (*ing.* Phosphate-buffered saline, PBS) biyolojik amaçlı araştırmalarda oldukça fazla kullanılır. PBS izotonik, yani çözelti içerisinde çözünmüş madde miktarı hücre ortamına benzerdir. İzotonik çözeltiler kullanıldığı zaman hücrelerde şişme veya büzülme görülmez[185]. PBS çözeltisinin pH değerinin vücut şartlarına uyması ve izotonik olması başlıca kullanım nedenlerindendir.

Bu çalışmada yapılan analizlerde pH=7.5±0.1 değerine ayarlı PBS çözeltisi kullanılmıştır.

3.3.6.3 İzotonik NaCl Çözeltisi

Sodyum klorür tuzunun su içerisinde çözülmesiyle hazırlanan çözeltilere salin çözeltileri denir ve salin çözeltileri medikal alanda yara yıkama, kontakt lens kullanımı/muhafazası ve kuru göz tedavisi gibi geniş kullanım yerine sahiptir[186, 187]. Bunun yanında bazı ilaçları seyreltip damar yolu ile uygulamak için de kullanılır[186].

%0.9'luk (a/h) salin çözeltisi normal salin çözeltisi olarak adlandırılır ve izotonik koşullara yakın özellik gösterir. Normal salin çözeltisi salin çözeltileri arasında en fazla kullanıma sahip olan çözeltidir. Normal salin çözeltisi fizyolojik salin veya izotonik salin çözeltisi olarak da adlandırılır. Normal salin ayrıca sterilizasyon amacıyla da kullanılır.

Bu çalışmada yapılan analizlerde %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi kullanılmıştır.

4
SONUÇLAR

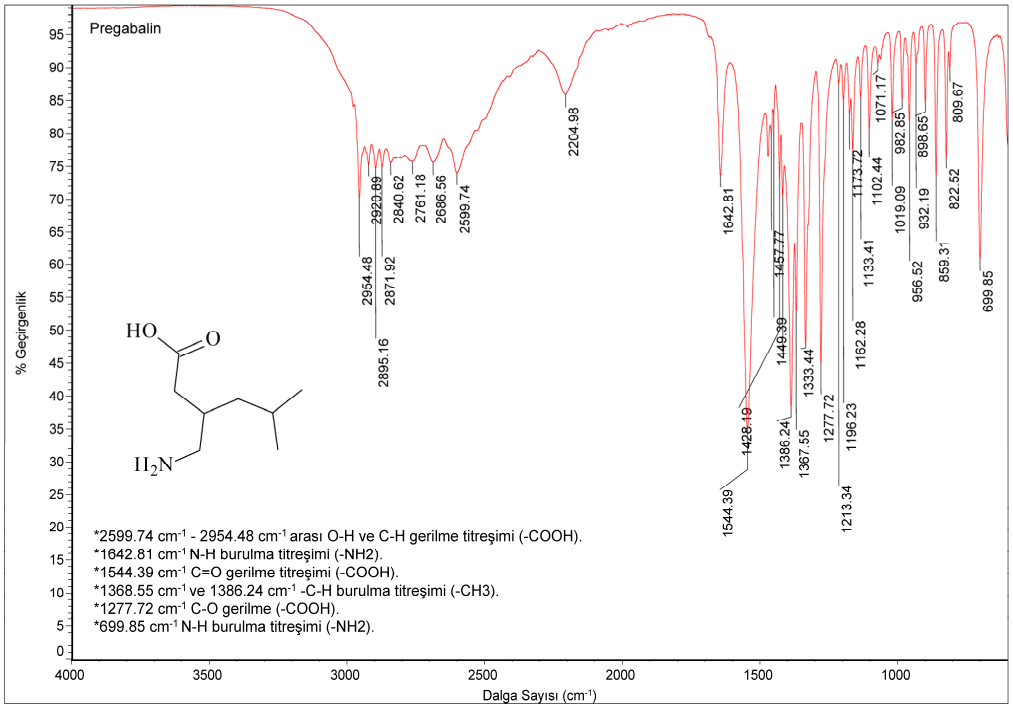
Bu bölümde poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit), Pregabalin ve farklı oranlarda, katalizörlü ve katalizörsüz ortamda sentezlenen poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin polimer-ilaç taşıma sistemlerinin, FT-IR/ATR ve ^{1}H NMR cihazları kullanarak yapısal analizi ve UV/VIS ve Zetasizer cihazları kullanılarak farklı pH ve yapay vücut sıvılarındaki aktivite ve kararlılıkları analiz edildi.

4.1 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin Karakterizayonu

Pregabalin ilaç etken maddesinin FT-IR/ATR ve ^{1}H NMR ile yapısal karakterizasyonu yapıldı. Zetasizer analizleri ile kararlı olduğu ve UV/VIS ile aktivitesini koruduğu ortamlar belirlendi.

4.1.1 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin Spektroskopik Analizi

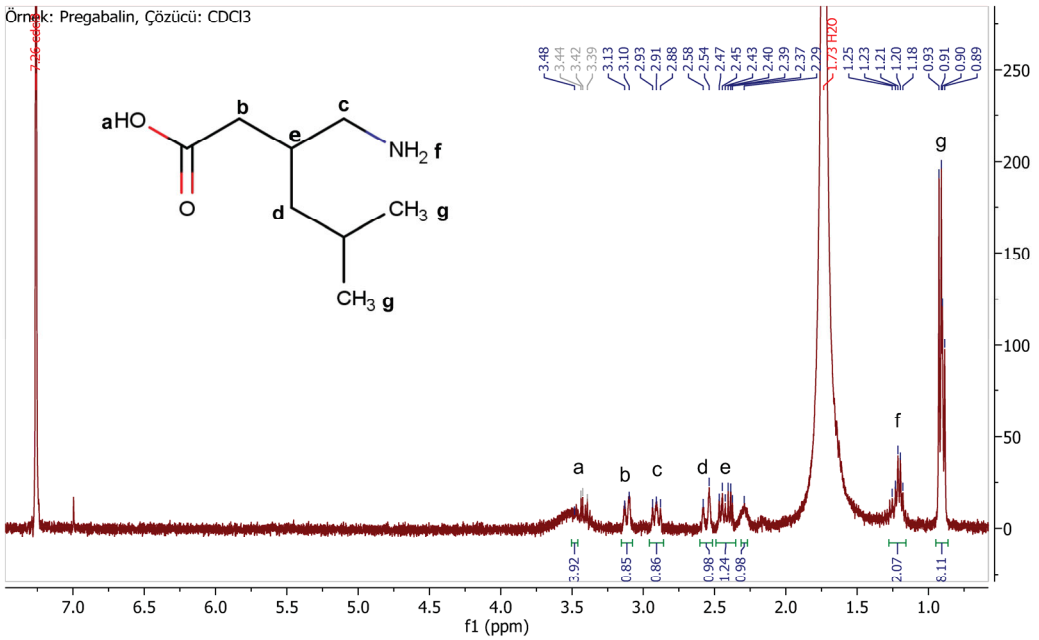
Pregabalin ilaç etken maddesinin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.1'de verildi.



Şekil 4.1 Pregablin ilaç etken maddesinin FT-IR/ATR spektrumu

Pregabalin ilaç etken maddesinin FT-IR/ATR spektrumuna göre (Şekil 4.1) ν= 2954.48 cm^{-1} ile 2599.74 cm^{-1} arası (gerilme titreşimi, -C-H ve -O-H), 1642.81 cm^{-1} ve 699.85 cm^{-1} (burulma titreşimi, -N-H), 1544.39 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C=O), 1277.72 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-), 1369.55 cm^{-1} ve 1386.24 cm^{-1} (burulma titreşimi, CH_3).

Pregabalin ilaç etken maddesinin ^1H NMR spektrumu Şekil 4.2'de verildi**.**



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

Pregabalin ilaç etken maddesinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (Şekil 4.2) spektrumuna göre δ: 3.48 ppm (1H, O-H) (a), 3.10 ppm (2H, CH_2) (b), 2.91 ppm (2H, CH_2) (c), 2.54 ppm (2H, CH_2) (d), 2.40 ppm (1H, C-H) (e), 1.20 ppm (2H, NH_2) (f), 0.90 ppm (6H, CH_3) (g).

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

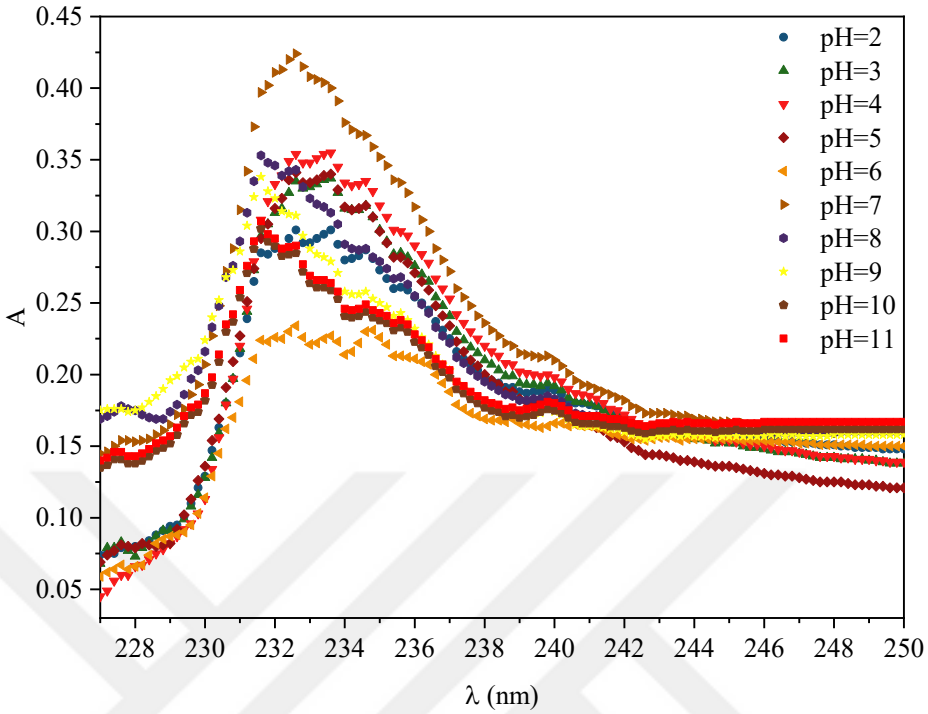
Pregabalin ilaç etken maddesinin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli farklı pH değerlerinde incelendi. pH değişimini sağlamak için farklı normalite derişimlerinde asit ve baz çözeltileri kullanıldı. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi. Sonuçlar Tablo 4.1'de verilmiştir. Hazırlanan stok çözeltinin pH değeri 7 olarak ölçüldü.

Tablo 4.1 Pregabalin ilaç etken maddesinin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyel (mV)
2	0.232	3265.4	-0.13	-1.83
3	0.365	3255.9	-0.46	-6.43
4	0.388	2989.3	-0.96	-13.49
5	0.256	1365.5	-1.48	-20.87
6	0.205	1203.9	-1.81	-25.54
7	0.330	558.3	-2.38	-33.52
8	0.459	696.7	-3.31	-46.64
9	0.364	650.3	-3.17	-44.67
10	0.216	690.8	-3.56	-50.12
11	0.650	945.5	-3.38	-47.61

Tablo 4.1'de verilen sonuçlara göre Pregabalin ilaç etken maddesinin zeta potansiyeli değeri pH=2'de -1.83 mV, pH=11'de ise -47.61 mV olarak ölçülmüştür. Sonuçlara göre zeta potansiyeli asidik değerlerden bazik değerlere gidildikçe negatif alanda yükselmiştir. Sonuçlara göre maksimum zeta potansiyeli değeri pH=10'da -50.12 mV olarak ölçülmüştür. Pregabalin etken maddesinin polidispersite değeri 0.21-0.65 arasında olup, Pregabalin parçacıklarının dağılımı çalışılan pH aralığında monodisperstir. Pregabalin etken maddesinin partikül boyutu değeri bazik değerlerde ortalama 600 nm olarak ölçülmüş, pH=6 değerinden başlamak üzere asidik yöne gidildikçe her bir pH değişiminde artarak devam etmiştir. Pregabalin ilaç etken maddesi zeta potansiyel değerlerine göre çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş ve bazik ortama gidildikçe artan zeta potansiyel değerlerine göre kararlılığı da artmıştır.

Pregabalin ilaç etken farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.3 Pregabalin ilaç etken maddesinin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.3'te verilen Pregabalin ilaç etken maddesinin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre yaklaşık 233 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermiştir. Analiz sonuçlarına göre, Pregabalin ilaç etken maddesi maksimum aktiviteyi pH=7 değerinde, minimum aktiviteyi ise pH=1 değerinde göstererek pregabalin etken maddesinin aktifliği yüksek asidik ortamda düşmektedir.

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

Pregabalin ilaç etken maddesinin kararlılığı ve aktivitesi üzerine zamanın etkisi farklı vücut sıvıları içerisinde incelendi. Bu amaçla %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde hazırlanan numunelerin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli analizleri gerçekleştirildi. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi.

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

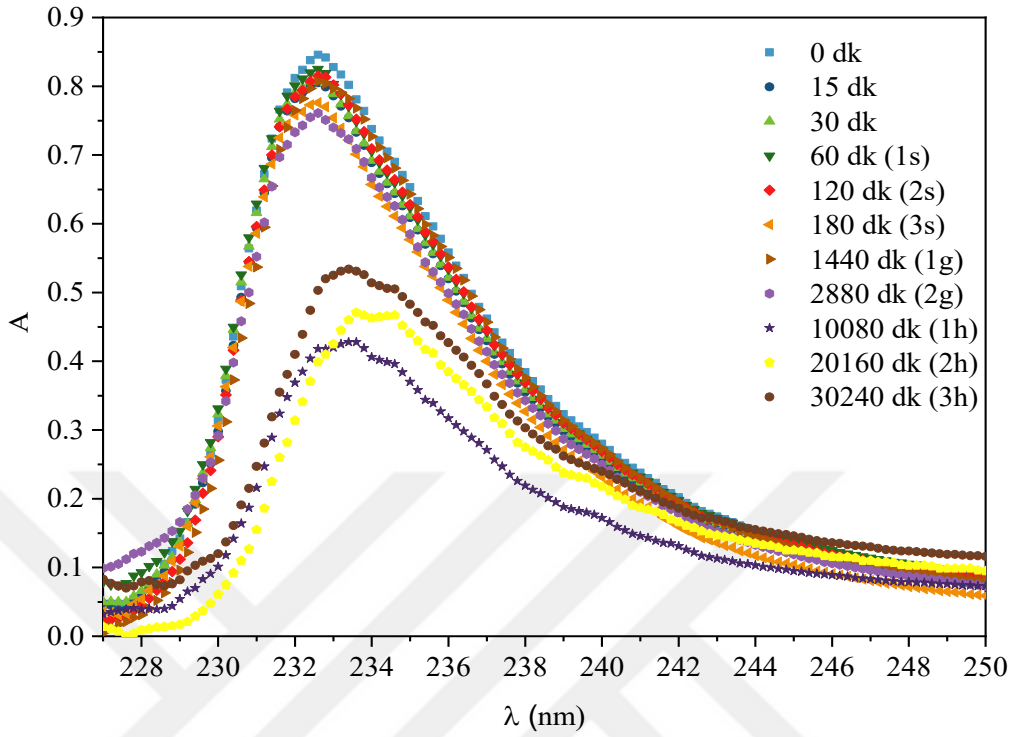
Pregabalin ilaç etken maddesinin kararlılığı %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2 Pregabalin ilaç etken maddesinin %5'lik Dekstroz içerisinde farklı zamanlarda polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.455	850.9	-1.82	-25.63
15	0.418	840.6	-1.33	-18.75
30	0.504	889.8	-1.00	-14.02
60 (1s)	0.463	642.1	-0.82	-11.49
120 (2s)	0.650	620.9	-1.13	-15.88
180 (3s)	0.590	603.5	-1.62	-22.82
1440 (1g)	0.480	650.4	-1.14	-16.05
2880 (2g)	0.475	580.6	-1.55	-21.86
10080 (1h)	0.560	590.7	-1.01	-14.20
20160 (2h)	0.420	600.8	-1.50	-19.86
30240 (3h)	0.436	645.2	-0.83	-11.67

Tablo 4.2'de %5'lik Dekstroz çözeltisi içindeki Pregabalin ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.42-0.65 arasında olup, Pregabalin ilaç etken maddesi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. Pregabalin etken maddesinin partikül boyutu 601-889 nm arasında, zeta potansiyel değerleri -11 mV ile -25 mV arasında değişmektedir. Pregabalin etken maddesi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme göstermemiştir.

Pregabalin ilaç etken maddesinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.4 Pregabalin ilaç etken maddesinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.4'te gösterilen Pregabalin ilaç etken maddesinin %5'lik Dekstroz içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 233 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. Sonuçlara göre Pregabalin ilaç etken maddesi başlangıçta maksimum absorbans göstermiş olup, %5'lik Dekstroz çözeltisi içinde absorbansta zamanla azalma gözlenmiştir.

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

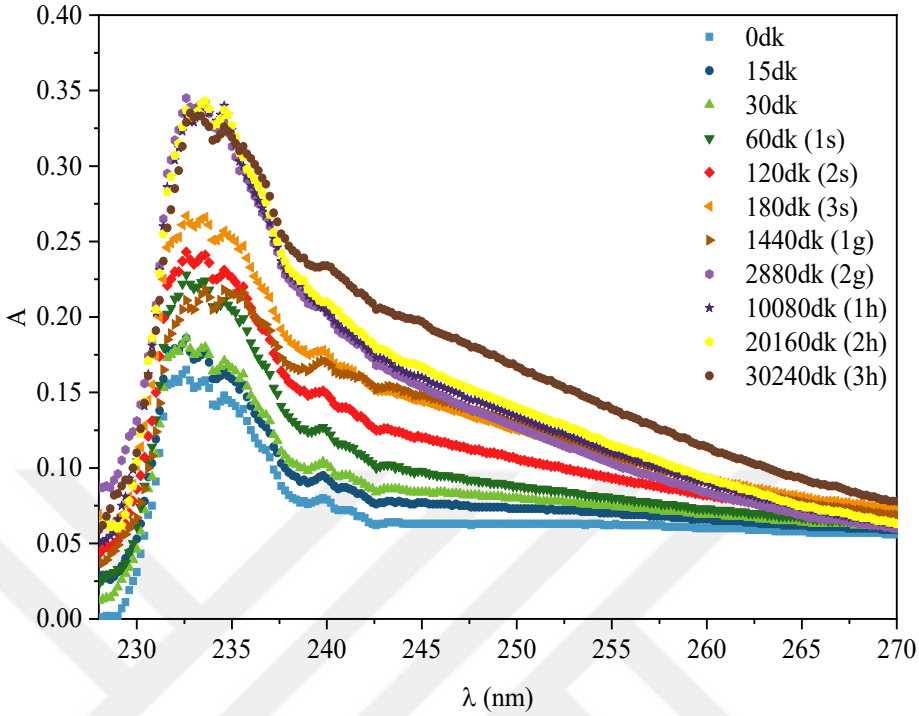
Pregabalin ilaç etken maddesinin kararlılığı PBS çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3 Pregabalin ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.557	885.9	-0.82	-11.54
15	0.519	649.0	-1.24	-17.43
30	0.862	940.4	-1.25	-17.66
60 (1s)	0.451	993.2	-1.22	-17.24
120 (2s)	0.456	766.7	-0.99	-13.92
180 (3s)	0.795	941.9	-0.91	-13.84
1440 (1g)	0.395	735.9	-0.96	-13.51
2880 (2g)	0.536	860.4	-1.16	-16.31
10080 (1h)	0.496	783.6	-1.76	-24.81
20160 (2h)	0.531	741.5	-0.87	-18.37
30240 (3h)	0.586	790.1	-0.78	-10.92

Tablo 4.3'te PBS çözeltisi içindeki Pregabalin ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.40-0.86 arasında olup, Pregabalin etken maddesi PBS çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. Pregabalin etken maddesinin partikül boyutu 649-993 nm arasında, zeta potansiyel değerleri -11 mV ile -25 mV arasında değişmektedir. Pregabalin etken maddesi PBS çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını korumuş çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

Pregabalin ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4.5 Pregabalin ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.5'te gösterilen Pregabalin ilaç etken maddesinin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 234 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. Sonuçlara göre Pregabalin ilaç etken maddesi 3. haftada maksimum absorbans göstermiş, zamanla absorbansta artma gözlenmiş, aktivitesi artmıştır.

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

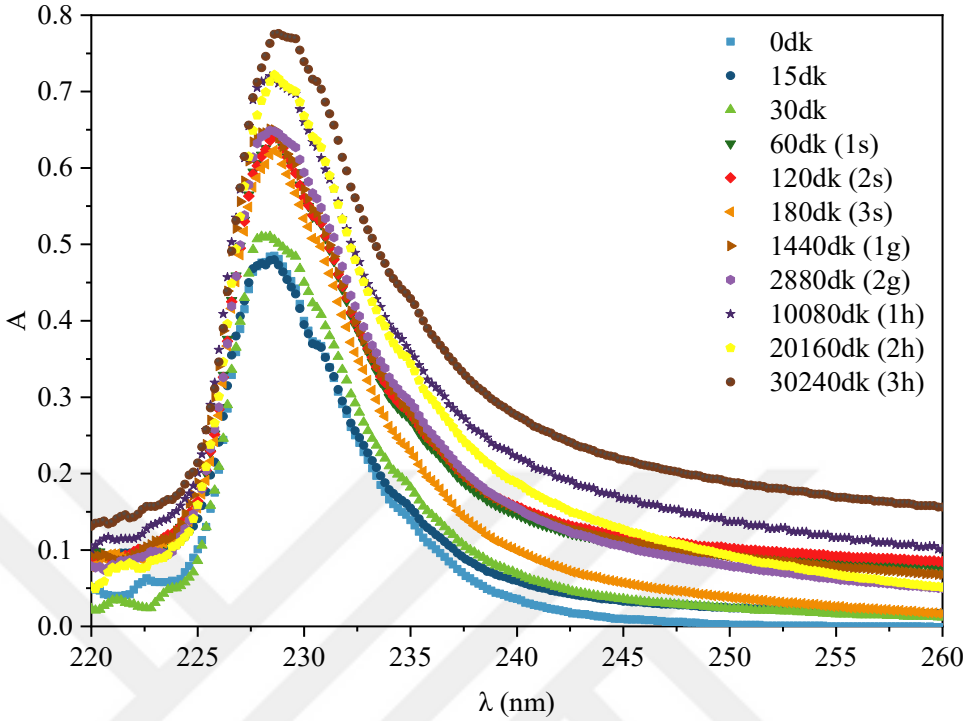
Pregabalin ilaç etken maddesinin kararlılığı %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4 Pregabalin ilaç etken maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.358	705.2	-1.42	-19.96
15	0.351	769.5	-1.74	-24.55
30	0.468	808.5	-1.04	-14.61
60 (1s)	0.349	812.3	-1.53	-21.54
120 (2s)	0.495	726.4	-1.17	-16.45
180 (3s)	0.421	750.4	-1.37	-19.23
1440 (1g)	0.386	687.2	-1.44	-20.21
2880 (2g)	0.433	790.3	-1.16	-16.31
10080 (1h)	0.560	860.8	-0.89	-12.50
20160 (2h)	0.487	743.1	-0.99	-13.98
30240 (3h)	0.456	760.9	-0.55	-7.68

Tablo 4.4'te %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içindeki Pregabalin ilaç etken maddesinin polidispersite değerleri 0.35-0.56 arasında olup, Pregabalin etken maddesi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. Pregabalin ilaç etken maddesinin partikül boyutu 687-861 nm arasında, zeta potansiyel değerleri -8 mV ile -25 mV arasında değişmektedir. Pregabalin ilaç etken maddesi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

Pregabalin ilaç etken maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6 Pregabalin ilaç etken maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

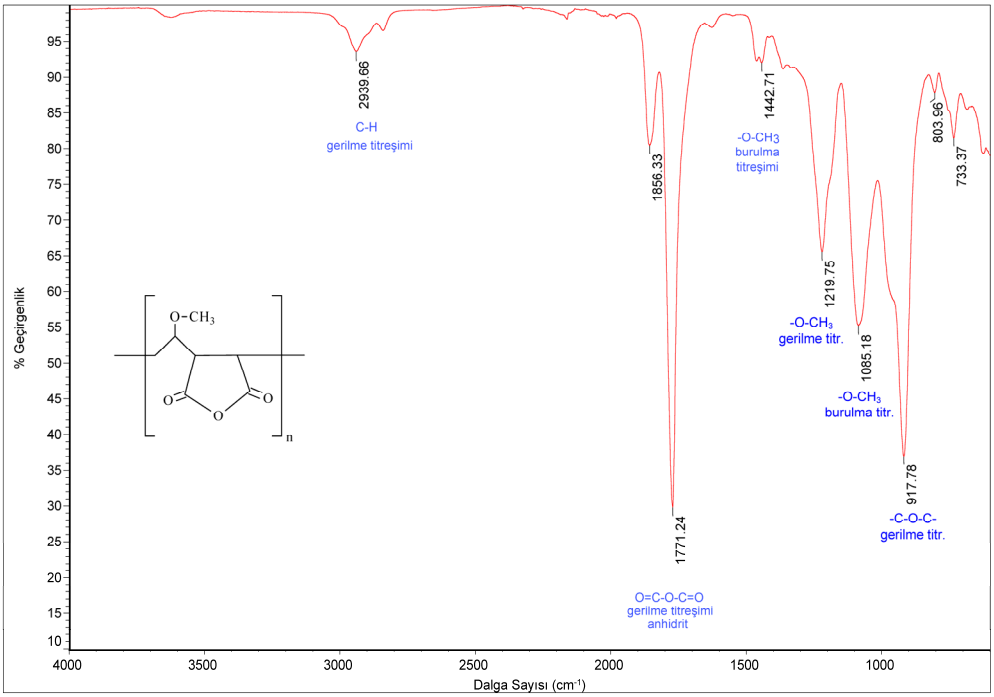
Şekil 4.6'da gösterilen Pregabalin ilaç etken maddesinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 229 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. Pregabalin etken maddesi sonuçlarına göre zamanla absorbansta artma gözlenmiş ve 3. haftada maksimum aktiviteye ulaşmıştır.

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

PMVEMA kopolimerinin FT-IR/ATR ve ^{1}H NMR ile yapısal karakterizasyonu yapıldı. Zetasizer analizleri ile kararlı olduğu ve UV/VIS ile aktivitesini koruduğu ortamlar belirlendi.

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

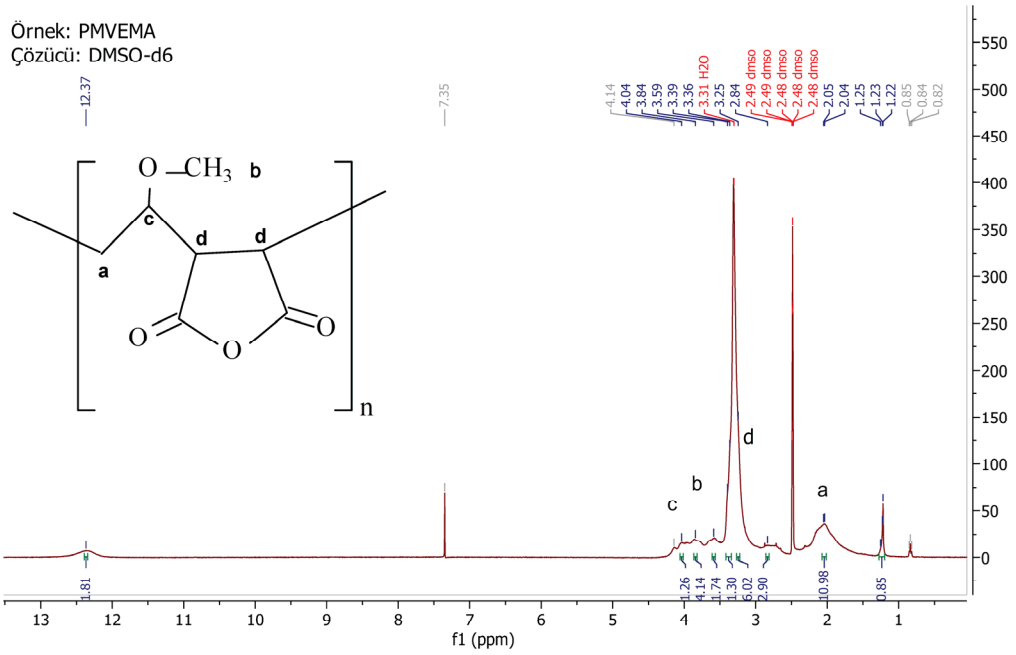
PMVEMA kopolimerinin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.7'de verildi.



Şekil 4.7 PMVEMA kopolimerinin FT-IR/ATR spektrumu

PMVEMA kopolimerinin FT-IR/ATR spektrumuna göre (Şekil 4.7) ν= 2939.66 cm^{-1} (gerilme titreşimi, C-H), 1856.33 cm^{-1} ve 1771.24 cm^{-1} (gerilme titreşimi, O=C-O-C=O), 1442.71 cm^{-1} (burulma titreşimi, -O-CH_3), 1219.75 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -O-CH_3), 1085.18 cm^{-1} (burulma titreşimi, -O-CH_3), 917.78 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-C-).

PMVEMA kopolimerinin ^1H NMR spektrumu Şekil 4.8'de verildi.



Şekil 4.8 PMVEMA kopolimerinin ^{1}H NMR spektrumu

PMVEMA kopolimerinin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) (Şekil 4.8) δ: 4.04 ppm (1H, C-H) (c), 3.39 ppm (3H, CH_3) (b), 3.25 ppm (2H, C-H) (d), 2.05 ppm (2H, CH_3) (a).

PMVEMA kopolimerinin tekrar eden birim molekül ağırlığı 156.14 g.mol^{-1}, molekül ağırlığı sayı ortalaması ($\overline{M_n}$) 80000 g.mol^{-1}, molekül ağırlığı ağırlık ortalaması ($\overline{M_w}$) 210000 g.mol^{-1} olduğu bilindiğine göre, sayıca ortalama polimerizasyon derecesi (DP_n) ve ağırlıkça ortalama polimerizasyon derecesi (DP_w) sırasıyla;

$$DP_n \equiv X_n = \frac{\overline{M_n}}{M_0} = \frac{80000}{156.14} = 512.36 \text{ ve } DP_w \equiv X_w = \frac{\overline{M_w}}{M_0} = \frac{210000}{156.14} = 1344.95$$

olarak bulunur.

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

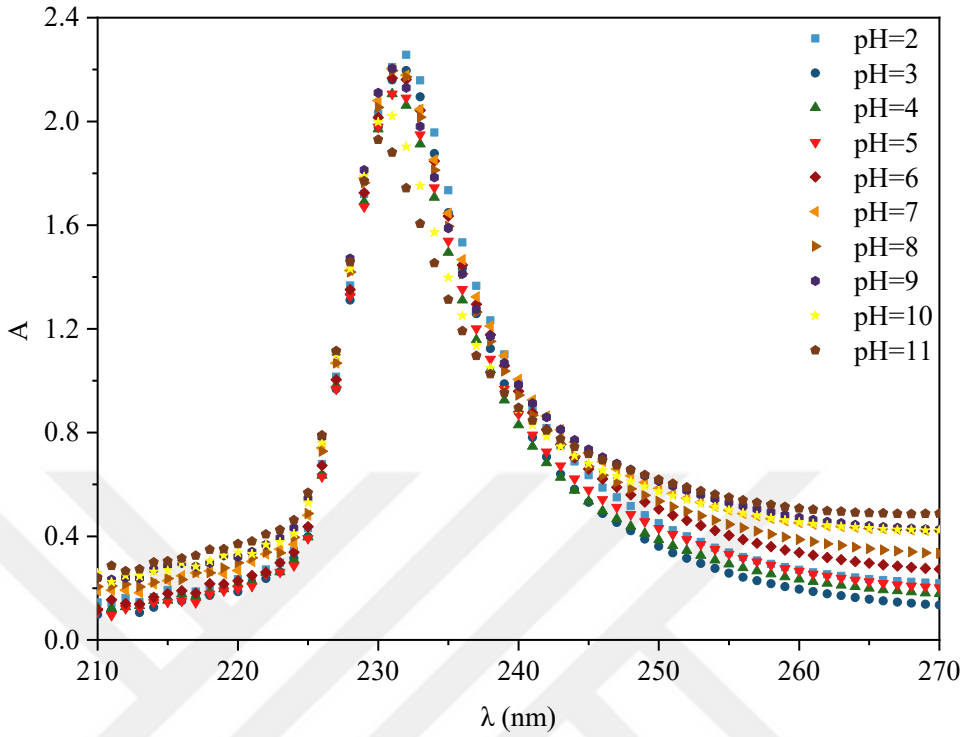
PMVEMA kopolimerinin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli farklı pH değerlerinde incelendi. Farklı pH değerlerine ulaşmak için farklı normalite derişimlerinde asit ve baz çözeltileri kullanıldı. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi. Sonuçlar Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5 PMVEMA kopolimerinin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
2	0.302	340	-2.99	-38.24
3	0.309	370	-3.03	-38.79
4	0.294	550	-2.98	-38.11
5	0.337	650	-3.00	-38.38
6	0.341	480	-2.95	-37.78
7	0.356	395	-2.98	-38.10
8	0.315	500	-2.98	-38.19
9	0.362	375	-3.03	-38.80
10	0.346	415	-3.02	-38.59
11	0.352	540	-3.02	-38.61

Tablo 4.5'te verilen sonuçlara göre PMVEMA kopolimerinin zeta potansiyeli değeri çalışılan pH aralıklarında ortalama -38 mV olarak ölçülmüştür. PMVEMA kopolimerinin polidispersite değeri 0.29-0.36 arasında olup, PMVEMA parçacıklarının çalışılan pH aralığında dağılımı monodisperstir. PMVEMA kopolimerinin partikül boyutu 340-650 nm arasında olup, çalışılan farklı pH aralıklarında fazla değişmemiştir. PMVEMA kopolimeri zeta potansiyel değerlerine göre çalışılan tüm pH aralıklarında negatif yüklenmiş ve kararlılığını korumuştur.

PMVEMA kopolimerinin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.9'da verilmiştir.



Şekil 4.9 PMVEMA kopolimerinin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.9'da gösterilen PMVEMA kopolimerinin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre, yaklaşık 232 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermiştir. Analiz sonuçlarına göre PMVEMA kopolimerinin farklı pH değerlerinde aktivitesi değişmemiş ve çalışılan pH aralığında aktifliğini korumuştur.

4.2.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)'in Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PMVEMA kopolimerinin kararlılığı ve aktivitesi üzerine zamanın etkisi farklı vücut sıvıları içerisinde incelendi. Bu amaçla %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde hazırlanan numunelerin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli analizleri gerçekleştirildi. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi.

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

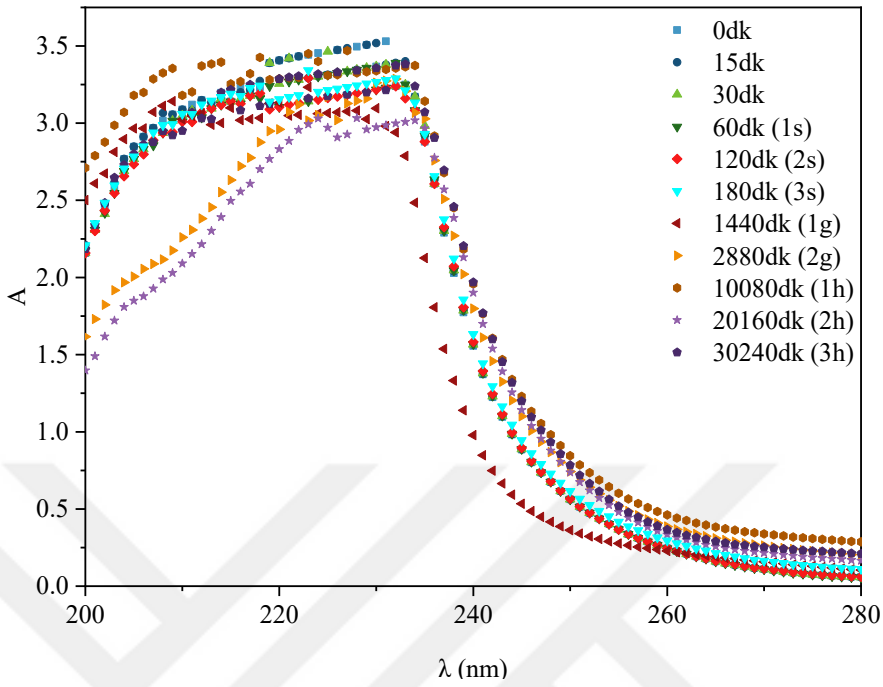
PMVEMA kopolimerinin zamanla %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde kararlılığı Zetasizer cihazı kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6 PMVEMA kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.239	540	-3.03	-38.75
15	0.252	395	-3.00	-38.44
30	0.221	385	-2.98	-38.15
60 (1s)	0.205	345	-2.99	-38.22
120 (2s)	0.117	355	-2.98	-38.13
180 (3s)	0.292	325	-2.97	-38.02
1440 (1g)	0.258	390	-3.03	-38.79
2880 (2g)	0.240	415	-3.03	-38.79
10080 (1h)	0.248	380	-3.03	-38.79
20160 (2h)	0.284	340	-2.99	-38.24
30240 (3h)	0.250	385	-2.99	-38.24

Tablo 4.6'da %5'lik Dekstroz çözeltisi içindeki PMVEMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.12-0.29 arasında olup, PMVEMA kopolimeri %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA kopolimerinin partikül boyutu 325-540 nm arasında, zeta potansiyeli ortalama -38 mV değerlerindedir. PMVEMA kopolimeri %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.10'da verilmiştir.



Şekil 4.10 PMVEMA kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.10'da gösterilen PMVEMA kopolimerinin %5'lik Dekstroz içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 233 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. Sonuçlara göre PMVEMA kopolimerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki absorbansı zamanla artarak aktivitesini çok az artırmıştır.

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

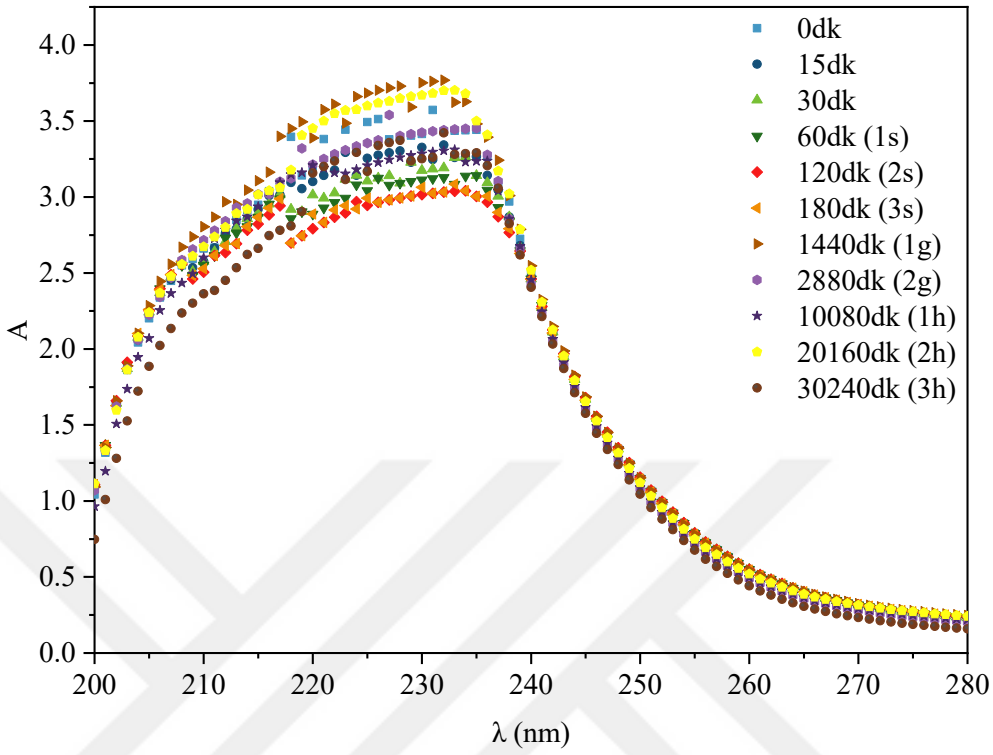
PMVEMA kopolimerinin zamanla PBS çözeltisi içerisindeki kararlılığı Zetasizer cihazı kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7 PMVEMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.302	310	-3.03	-38.79
15	0.281	310	-2.99	-38.24
30	0.313	280	-2.99	-38.31
60 (1s)	0.302	330	-2.98	-38.11
120 (2s)	0.262	340	-3.00	-38.38
180 (3s)	0.411	285	2.98	-38.10
1440 (1g)	0.298	330	-3.03	-38.79
2880 (2g)	0.296	326	-3.03	-38.79
10080 (1h)	0.273	330	-2.99	-38.24
20160 (2h)	0.283	340	-2.98	-38.22
30240 (3h)	0.294	345	-3.03	-38.79

Tablo 4.7'de PBS çözeltisi içindeki PMVEMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.26-0.41 arasında olup, PMVEMA kopolimeri PBS çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA kopolimerinin partikül boyutu 280-345 nm arasında, zeta potansiyeli ortalama -38 mV değerlerindedir. PMVEMA kopolimeri PBS çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA kopolimerinin PBS çözeltisi içinde aktivitesinin zamanla değişimi UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.11'de verilmiştir.



Şekil 4.11 PMVEMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.11'de gösterilen PMVEMA kopolimerinin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 233 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. Sonuçlara göre PMVEMA kopolimeri 1. günde maksimum absorbans göstererek maksimum aktiviteye ulaşmıştır ve 1. Günden sonra zamanla aktivitesi az miktarda düşmüştür.

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

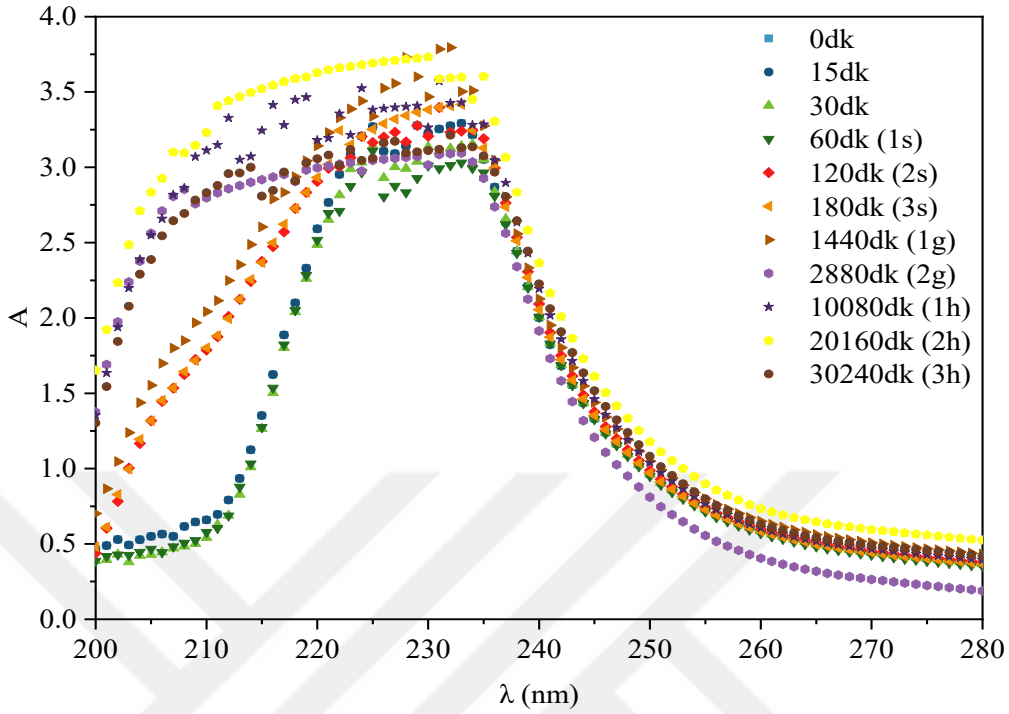
PMVEMA kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisinde zamana göre kararlılığı Zetasizer cihazı kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8 PMVEMA kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.292	415	-2.99	-38.24
15	0.298	425	-3.03	-38.79
30	0.282	435	-2.99	-38.24
60 (1s)	0.303	435	-2.98	-38.11
120 (2s)	0.213	370	-2.98	-38.10
180 (3s)	0.265	385	-3.03	-38.80
1440 (1g)	0.276	370	-3.03	-38.79
2880 (2g)	0.352	450	-2.98	-38.25
10080 (1h)	0.335	450	-2.98	-38.11
20160 (2h)	0.261	390	-3.03	-38.79
30240 (3h)	0.264	395	-3.03	-38.79

Tablo 4.8'de %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içindeki PMVEMA kopolimerinin polidispersite değerleri 0.21-0.35 arasında olup, PMVEMA kopolimeri %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA kopolimerinin partikül boyutu 370-450 nm arasında, zeta potansiyeli ortalama -38 mV değerlerindedir. PMVEMA kopolimeri %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.12'de verilmiştir.



Şekil 4.12 PMVEMA kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

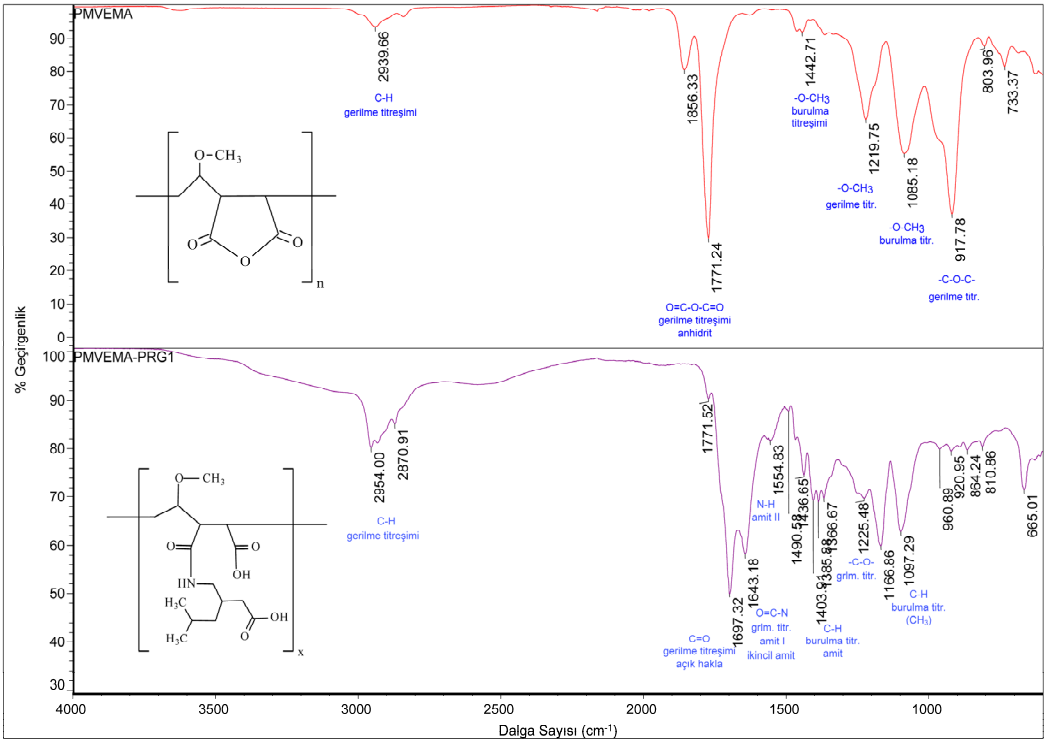
Şekil 4.12'de gösterilen PMVEMA kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 232 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. Sonuçlara göre PMVEMA kopolimerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içinde absorbansı zamanla artmış ve 3. haftada maksimum aktiviteye ulaşmıştır.

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

PMVEMA-PRG1 ilaç etken maddesinin FT-IR/ATR ve ^{1}H NMR ile yapısal karakterizasyonu yapıldı. Zetasizer analizleri ile kararlı olduğu ve UV/VIS ile aktivitesini koruduğu ortamlar belirlendi.

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

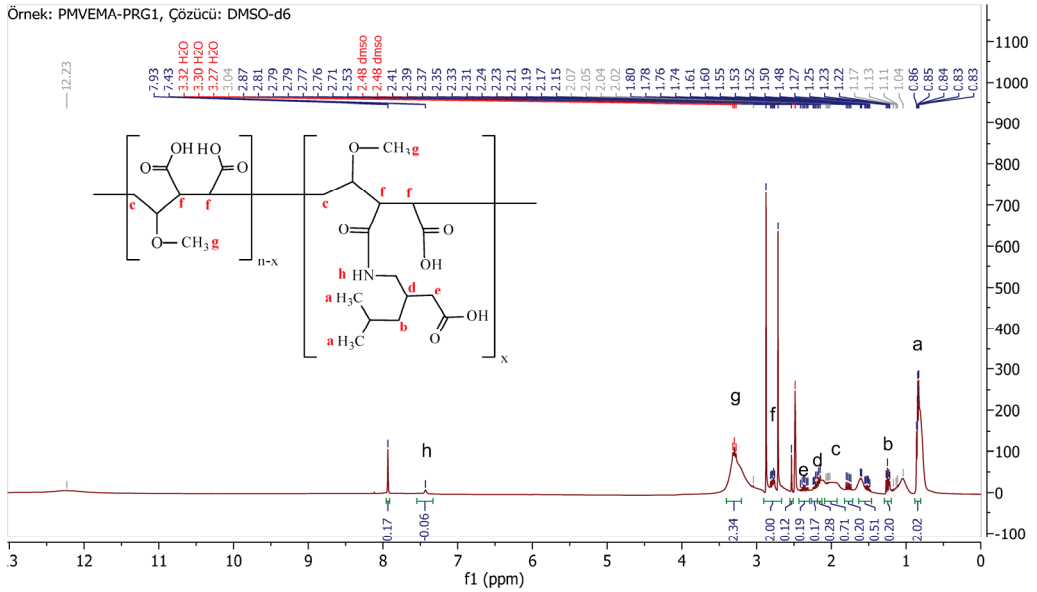
PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.13'de verildi.



Şekil 4.13 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumuna göre (Şekil 4.13) ν= 2954.00 cm^{-1} ve 2870.91 cm^{-1} (gerilme titreşimi, C-H), 1771.52 cm^{-1} ve 1697.32 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C=O), 1643.18 cm^{-1} (gerilme titreşimi, O=C-N-), 1554.83 cm^{-1} (-N-H), 1436.65 cm^{-1} (burulma titreşimi, -O-CH_3) 1403.91 cm^{-1} ile 1366.67 cm^{-1} arası (burulma titreşimi, CH_3), 1225.48 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-C-), 1166.86 cm^{-1} ve 1097.29 cm^{-1} (burulma titreşimi, -C-H).

PMVEMA-PRG1 polimer-ilaç taşıma sisteminin ^1H NMR spektrumu Şekil 4.14'te verildi.



Şekil 4.14 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu

PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) (Şekil 4.14) δ: 7.43 ppm (1H, N-H) (h), 3.30 ppm (3H, CH_3) (g) 2.81 ppm (2H, C-H) (f), 2.39 ppm (2H, CH_2) (e), 2.21 ppm (1H, C-H) (d), 2.05 ppm (2H, CH_2) (c), 1.23 ppm (2H, CH_2) (b), 0.84 ppm (6H, CH_3) (a).

Şekil 4.14'te (h) ve (f) ile işaretli protonların integral alanları üzerinden yola çıkarak Pregabalin ilaç etken maddesinin PMVEMA polimerine bağlanma miktarı %6 olarak bulunur. Buna göre her 100 tekrar eden birime 6 ilaç molekülü bağlanmıştır.

f=2.00 (2H), 2.00/2=1.00 (1H) ve h=0.06 (1H)

$$\%Bağlanma\ Miktarı = \frac{0.06}{1.00} x100 = \%6$$

Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 158.154 g.mol^{-1} ve tekrar eden birim ilaç bağlı halka molekül ağırlığı 315.364 g.mol^{-1} olduğuna göre ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığı;

$$M_1 = \frac{(6x315.364)+(94x158.154)}{100} = 167.5866\ \text{g/mol}$$

olarak bulundu.

Deneysel işlemlerde sadece halka açılması gerçekleşti ve polimerizasyon derecesi değişmedi. Buna göre, PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin DP_n, DP_w ve hesaplanan yeni tekrar eden birim molekül ağırlığı üzerinden yeni $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ aşağıda hesaplandı.

$$\overline{M_n} = DP_n x M_1 = 512.36x167.5866 = 85864.67 \text{ g/mol}$$

$$\overline{M_w} = DP_w x M_1 = 1344.95x167.5866 = 225395.60 \text{ g/mol}$$

4.3.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli farklı pH değerlerinde incelendi. Farklı pH değerlerine ulaşmak için farklı normalite derişimlerinde asit ve baz çözeltileri kullanıldı. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi. Sonuçlar Tablo 4.9'da verilmiştir. Hazırlanan stok çözeltinin pH değeri 5 olarak ölçüldü.

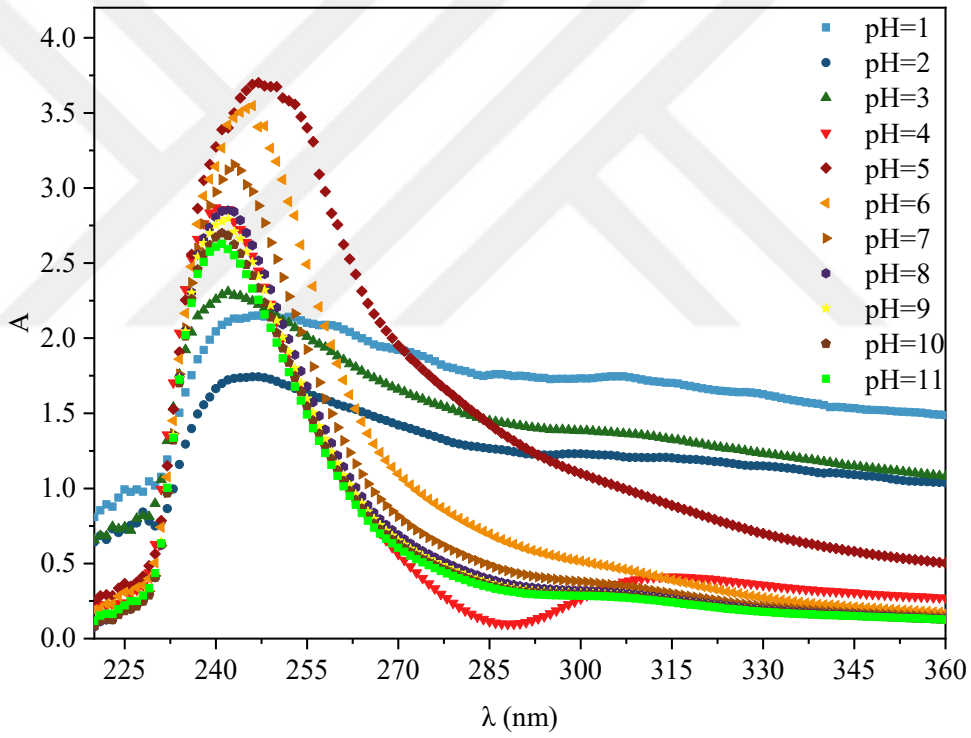
Tablo 4.9 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyel (mV)
1	0.150	1200.3	-0.29	-4.07
2	0.143	1356.2	-0.32	-4.45
3	0.126	1131	-1.37	-19.24
4	0.303	560.7	-3.06	-43.14
5	0.368	255.4	-2.10	-29.52
6	0.356	364.1	-2.03	-28.60
7	0.343	382.2	-2.57	-36.25
8	0.414	378.3	-2.32	-32.61
9	0.374	491.1	-2.71	-38.18
10	0.424	511.2	-2.89	-40.66
11	0.390	526.4	-2.58	-36.38

Tablo 4.9'da verilen sonuçlara göre PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değeri pH=1'de -4.07 mV, pH=11'de ise -36.38 mV olarak ölçülmüştür. Sonuçlara göre zeta potansiyeli asidik değerlerden bazik değerlere gidildikçe negatif alanda yükselmiştir. Sonuçlara göre maksimum zeta potansiyeli değeri pH=4'te -43.14 mV olarak ölçülmüştür. PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin

polidispersite değeri 0.13-0.42 olup, PMVEMA-PRG1 parçacıklarının çalışılan pH aralığında dağılımı monodisperstir. PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değeri bazik değerlerde ortalama 500 nm olarak ölçülmüş, pH=3 değerinden başlamak üzere asidik yöne gidildikçe her bir pH değişiminde artarak devam etmiştir. PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sistemi zeta potansiyel değerlerine göre çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş ve bazik ortama gidildikçe artan zeta potansiyel değerlerine göre kararlılığı da artmıştır.

PMVEMA-PRG1 taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.15'te verilmiştir.



Şekil 4.15 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.15'te verilen PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre, yaklaşık 246 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermiştir. PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki absorbans sonuçlarına göre minimum aktiviteyi pH=2'de maksimum aktiviteyi pH=5'te göstermiştir.

4.3.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin kararlılığı ve aktivitesi üzerine zamanın etkisi farklı vücut sıvıları içerisinde incelendi. Bu amaçla %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde hazırlanan ilaç taşıma sistemlerinin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli analizleri gerçekleştirildi. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi.

4.3.3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin kararlılığı %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.10'da verilmiştir.

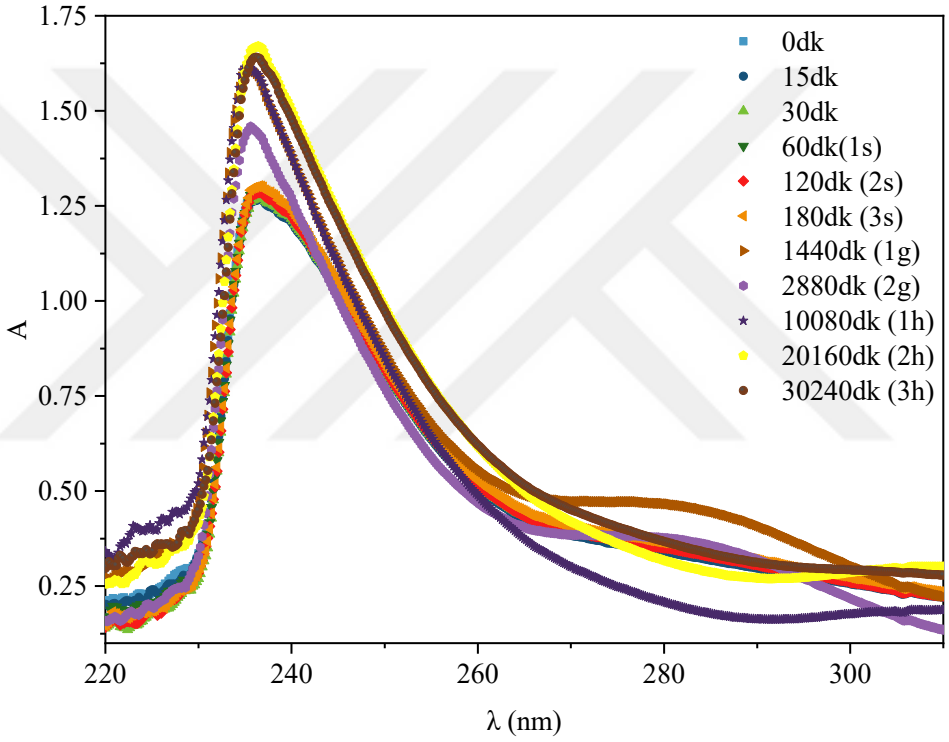
Tablo 4.10 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.450	540.3	-2.20	-30.95
15	0.471	410.3	-2.48	-34.88
30	0.583	652.4	-2.41	-33.89
60 (1s)	0.759	373.0	-2.23	-31.33
120 (2s)	0.509	423.8	-2.42	-34.13
180 (3s)	0.582	450.3	-2.24	-31.61
1440 (1g)	0.553	550.8	-2.36	-33.29
2880 (2g)	0.568	529.7	-2.94	-41.40
10080 (1h)	0.335	249.0	-2.52	-35.53
20160 (2h)	0.628	485.4	-1.94	-27.34
30240 (3h)	0.358	243.1	-1.96	-27.62

Tablo 4.10'da %5'lik Dekstroz çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.34-0.76 arasında olup, PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 243-652 nm

arasında, zeta potansiyeli değeri -27 mV ile -41 mV aralığındadır. PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içinde, aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüş ve sonuçlar Şekil 4.16'da verilmiştir.



Şekil 4.16 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.16'da gösterilen PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 236 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz içerisinde sonuçlarına göre, zamanla absorbansta artma olmuş ve 2. haftada maksimum aktivite gözlenmiştir.

4.3.3.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

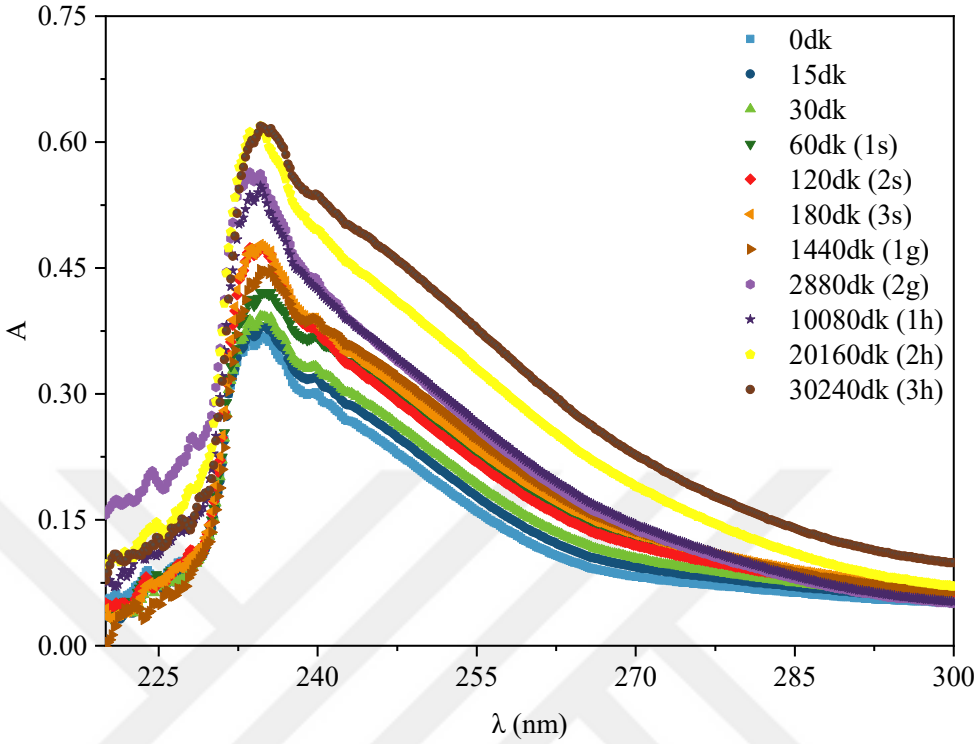
PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin kararlılığı PBS çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.864	595.3	-0.96	-13.53
15	0.687	600.3	-1.60	-22.48
30	0.762	580.1	-1.15	-16.26
60 (1s)	0.638	550.6	-1.18	-16.57
120 (2s)	0.489	536.2	-1.25	-17.63
180 (3s)	0.569	623.4	-0.73	-10.23
1440 (1g)	0.784	640.8	-0.82	-11.51
2880 (2g)	0.763	680.5	-1.48	-20.83
10080 (1h)	0.710	560.4	-0.85	-11.94
20160 (2h)	0.860	549.8	-0.90	-12.62
30240 (3h)	0.740	573.3	-1.20	-16.84

Tablo 4.11'de PBS çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.49-0.86 arasında olup, PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 536-681 nm arasında, zeta potansiyel değerleri -10 mV ile -22 mV arasında değişmektedir. PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.17'de verilmiştir.



Şekil 4.17 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.17'de gösterilen PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 236 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisindeki sonuçlarına göre, zamanla aktivitesi artmış ve 3. haftada maksimum absorbans göstererek maksimum aktiviteye ulaşmıştır.

4.3.3.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) İlaç Taşıma Sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

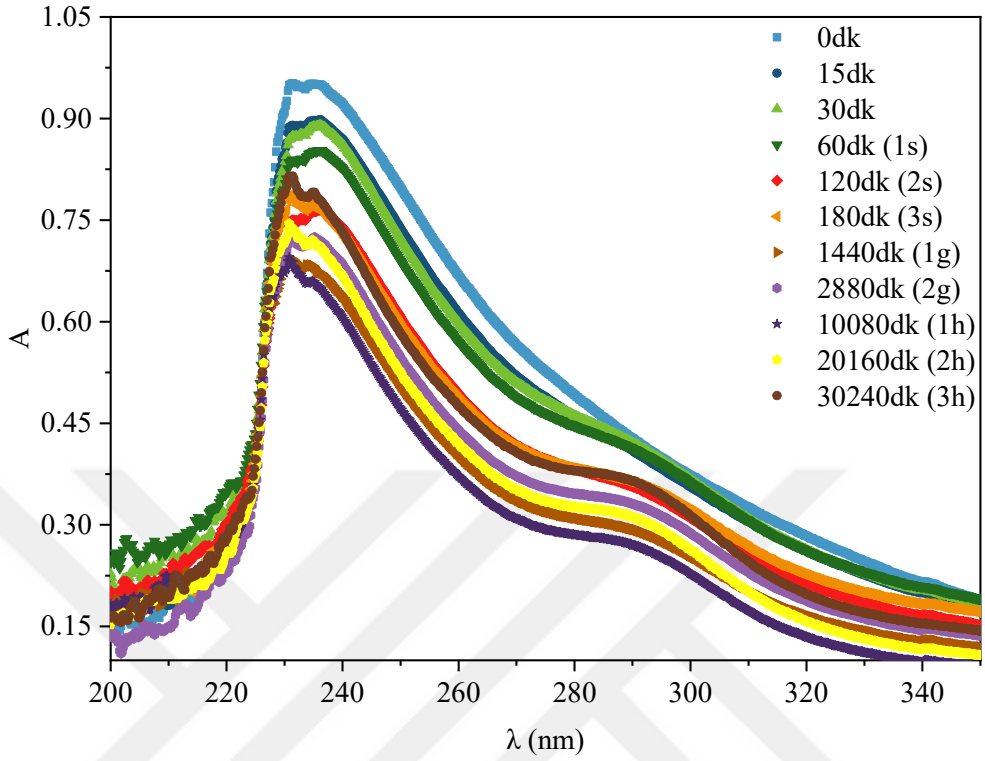
PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin kararlılığı %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.111	261.6	-1.09	-15.29
15	0.149	245.5	-1.22	-17.24
30	0.129	274.5	-1.39	-19.63
60 (1s)	0.130	290.9	-1.49	-20.95
120 (2s)	0.162	282.5	-1.47	-20.63
180 (3s)	0.166	269.4	-1.58	-22.30
1440 (1g)	0.156	279.6	-1.10	-15.54
2880 (2g)	0.214	301.3	-0.97	-13.73
10080 (1h)	0.230	279.7	-1.21	-17.09
20160 (2h)	0.288	270.9	-0.87	-12.30
30240 (3h)	0.271	274.1	-1.69	-23.80

Tablo 4.12'de %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.11-0.29 arasında olup, PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sistemi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 246-301 nm arasında, zeta potansiyeli değeri -13 mV ile -24 mV aralığındadır. PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sistemi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını korumuş ve çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.18'de verilmiştir.



Şekil 4.18 PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

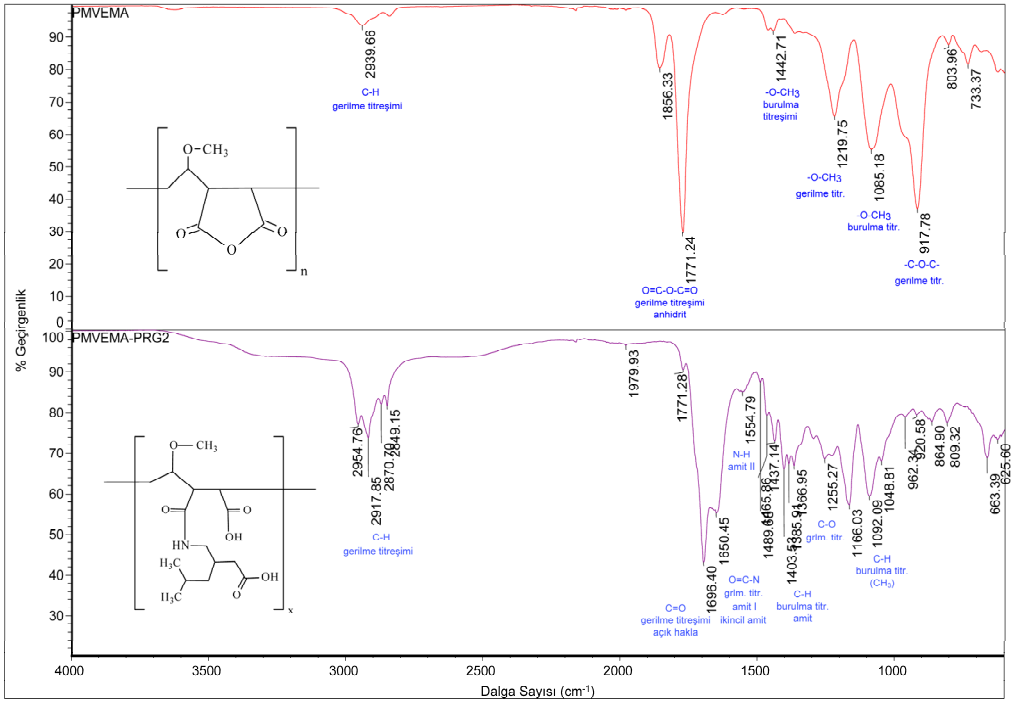
Şekil 4.18'de gösterilen PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 232 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki sonuçlarına göre, başlangıçta maksimum absorbans göstererek maksimum aktiviteye sahip olmuş ve zamanla aktivitede azalma gözlenmiştir fakat herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

4.4 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu

PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR ve ^{1}H NMR ile yapısal karakterizasyonu yapıldı. Zetasizer analizleri ile kararlı olduğu ve UV/VIS ile aktivitesini koruduğu ortamlar belirlendi.

4.4.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi

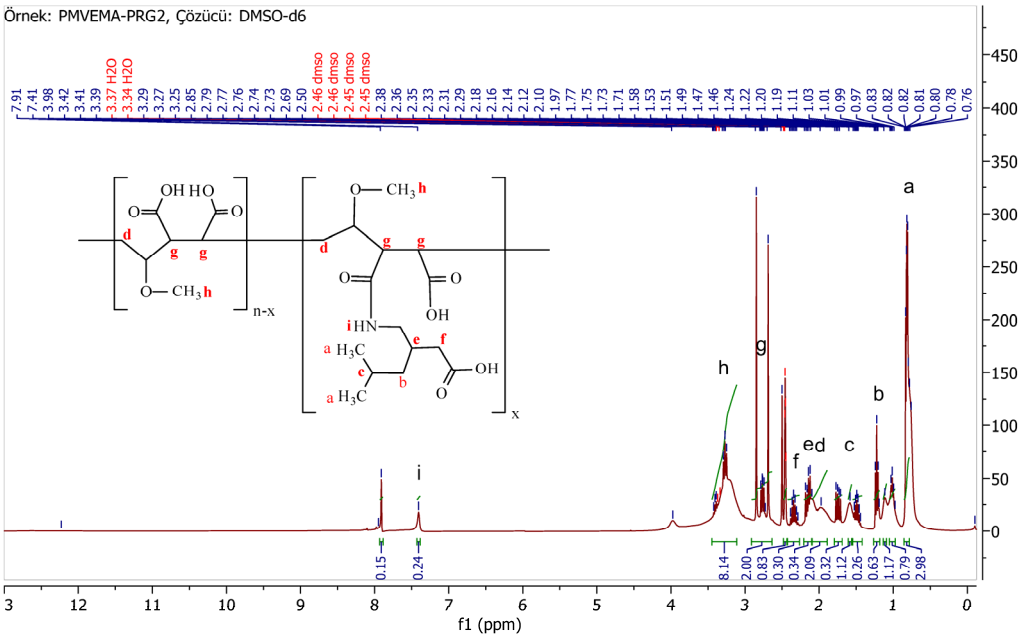
PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.19'da verildi.



Şekil 4.19 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumuna göre (Şekil 4.19) ν= 2954.76 cm^{-1} ile 2849.15 cm^{-1} arası (gerilme titreşimi, C-H), 1771.28 cm^{-1} ve 1696.40 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C=O), 1650.45 cm^{-1} (gerilme titreşimi, O=C-N-), 1554.79 cm^{-1} (-N-H), 1437.14 cm^{-1} (burulma titreşimi, -O-CH_3) 1403.53 cm^{-1} ile 1366.95 cm^{-1} arası (burulma titreşimi, CH_3), 1255.27 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-C-), 1166.03 cm^{-1} ve 1092.09 cm^{-1} (burulma titreşimi, -CH_3).

PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.20'de verildi.



Şekil 4.20 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu

PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) (Şekil 4.20) δ: 7.41 ppm (1H, N-H) (i), 3.41 ppm (3H, CH_3) (h), 2.79 ppm (2H, C-H) (g), 2.35 ppm (2H, CH_2) (f), 2.16 ppm (1H, C-H) (e), 2.00 ppm (2H, CH_2) (d), 1.73 ppm (1H, C-H) (c), 1.20 ppm (2H, CH_2) (b), 0.80 ppm (6H, CH_3) (a).

Şekil 4.20'de (g) ve (i) ile işaretli protonların integral alanları üzerinden yola çıkarak Pregabalin ilaç aktif maddesinin PMVEMA polimerine bağlanma miktarı %24 olarak bulunur. Buna göre her 100 tekrar eden birime 24 ilaç molekülü bağlanmıştır.

$$g=2.00\ (2H),\ 2.00/2=1.00\ (1H) \text{ ve } i=0.24\ (1H)$$

$$\%Bağlanma\ Miktarı = \frac{0.24}{1.00} x100 = \%24$$

Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 158.154 $g.mol^{-1}$ ve tekrar eden birim ilaç bağlı halka molekül ağırlığı 315.364 $g.mol^{-1}$ olduğuna göre ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığı;

$$M_2 = \frac{(24x315.364)+(76x158.154)}{100} = 195.8844\ g/mol$$

olarak hesaplandı.

Deneysel işlemlerde sadece halka açılması gerçekleşti ve polimerizasyon derecesi değişmedi. Buna göre, PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin DP_n, DP_w ve hesaplanan yeni tekrar eden birim molekül ağırlığı üzerinden yeni $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ aşağıda hesaplandı.

$$\overline{M_n} = DP_n x M_2 = 512.36x195.8844 = 100363.13 \text{ g/mol}$$

$$\overline{M_w} = DP_w x M_2 = 1344.95x195.8844 = 263454.19 \text{ g/mol}$$

4.4.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli farklı pH değerlerinde incelendi. Farklı pH değerlerine ulaşmak için farklı normalite derişimlerinde asit ve baz çözeltileri kullanıldı. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi. Sonuçlar Tablo 4.13'te verilmiştir. Hazırlanan stok çözeltinin pH değeri 5 olarak ölçüldü.

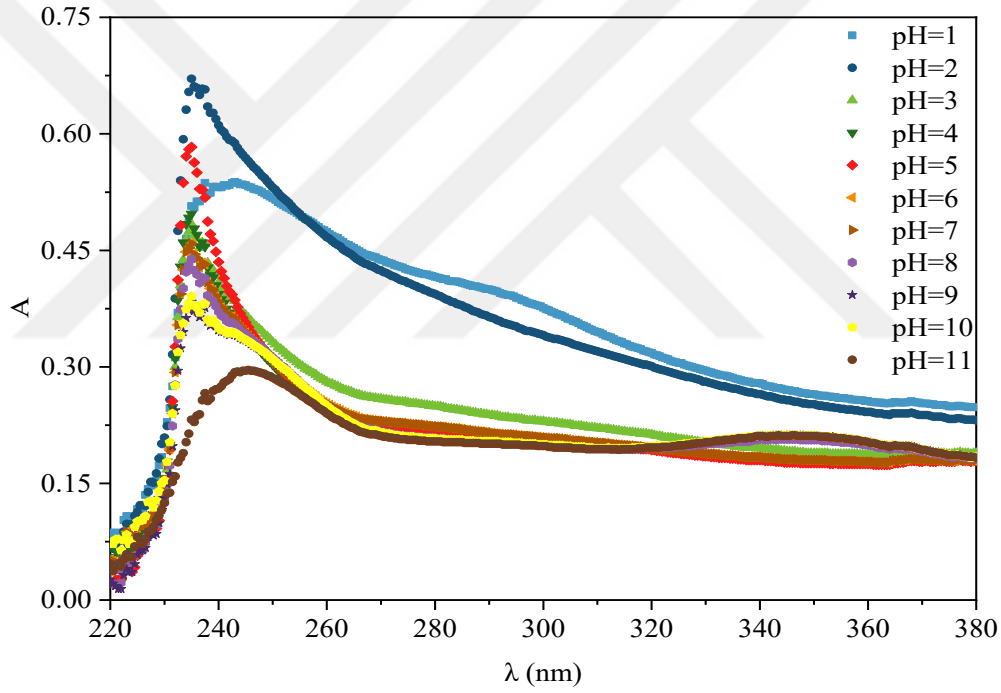
Tablo 4.13 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyel (mV)
1	0.246	1907.0	-0.42	-5.89
2	0.297	4111.4	-0.53	-7.44
3	0.374	198.1	-0.92	-12.92
4	0.418	372.0	-1.52	-21.38
5	0.389	345.8	-1.66	-23.44
6	0.365	450.6	-1.30	-18.32
7	0.401	560.4	-1.91	-26.99
8	0.371	457.8	-2.61	-36.80
9	0.380	567.6	-3.03	-42.65
10	0.405	518.9	-3.07	-43.19
11	0.419	532.8	-2.16	-30.47

Tablo 4.13'te verilen sonuçlara göre PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değeri pH=1'de -5.89 mV, pH=11'de ise -30.47 mV olarak ölçülmüştür. Sonuçlara göre zeta potansiyeli asidik değerlerden bazik değerlere gidildikçe yükselmiştir. Sonuçlara göre maksimum zeta potansiyeli değeri pH=10'da -43.19 mV olarak ölçülmüştür. PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin polidispersite değeri

0.25-0.42 arasında olup, PMVEMA-PRG2 parçacıklarının çalışılan pH aralığında dağılımı monodisperstir. PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değeri bazik değerlerde ortalama 500 nm olarak ölçülmüş, pH=3 değerinden başlamak üzere asidik yöne gidildikçe her bir pH değişiminde artarak devam etmiştir. PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sistemi zeta potansiyel değerlerine göre çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş ve bazik ortama gidildikçe artan zeta potansiyel değerlerine göre kararlılığı da artmıştır.

PMVEMA-PRG2'nin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.21'de verilmiştir.



Şekil 4.21 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.21'de verilen PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre, yaklaşık 235 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermiştir. PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin absorbans sonuçlarına göre maksimum aktiviteyi pH=2'de, minimum aktivitesi pH=11'de göstermiştir.

4.4.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin kararlılığı ve aktivitesi üzerine zamanın etkisi farklı vücut sıvıları içerisinde incelendi. Bu amaçla %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde hazırlanan numunelerin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli analizleri gerçekleştirildi. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi.

4.4.3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin kararlılığı %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.14'te verilmiştir.

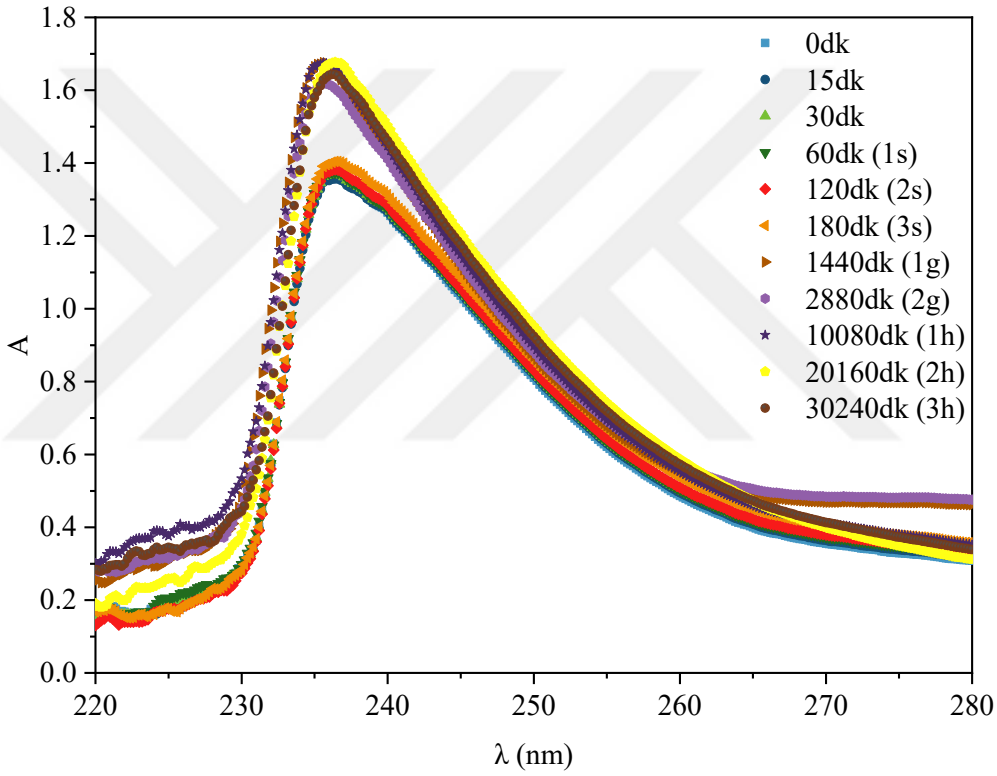
Tablo 4.14 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.615	640.3	-1.91	-26.90
15	0.720	673.7	-2.57	-36.16
30	0.855	899.2	-2.01	-28.33
60 (1s)	0.888	418.6	-2.17	-30.54
120 (2s)	0.656	660.8	-2.38	-33.50
180 (3s)	0.590	650.4	-1.99	-27.99
1440 (1g)	0.505	575.1	-2.69	-37.82
2880 (2g)	0.448	429.6	-1.97	-27.76
10080 (1h)	0.392	562.0	-2.52	-35.42
20160 (2h)	0.729	532.3	-1.46	-20.52
30240 (3h)	0.605	590.4	-1.18	-16.59

Tablo 4.14'te %5'lik Dekstroz çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.39-0.89 arasında olup, PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 419-899 nm

arasında, zeta potansiyeli değeri -17 mV ile -38 mV aralığındadır. PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.22'de verilmiştir.



Şekil 4.22 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.22'de gösterilen PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 236 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz içerisindeki sonuçlarına göre, zamanla absorbansta artma gözlenmiştir ve 3. haftada maksimum absorbansa ulaşılarak maksimum aktiviteye ulaşılmıştır.

4.4.3.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

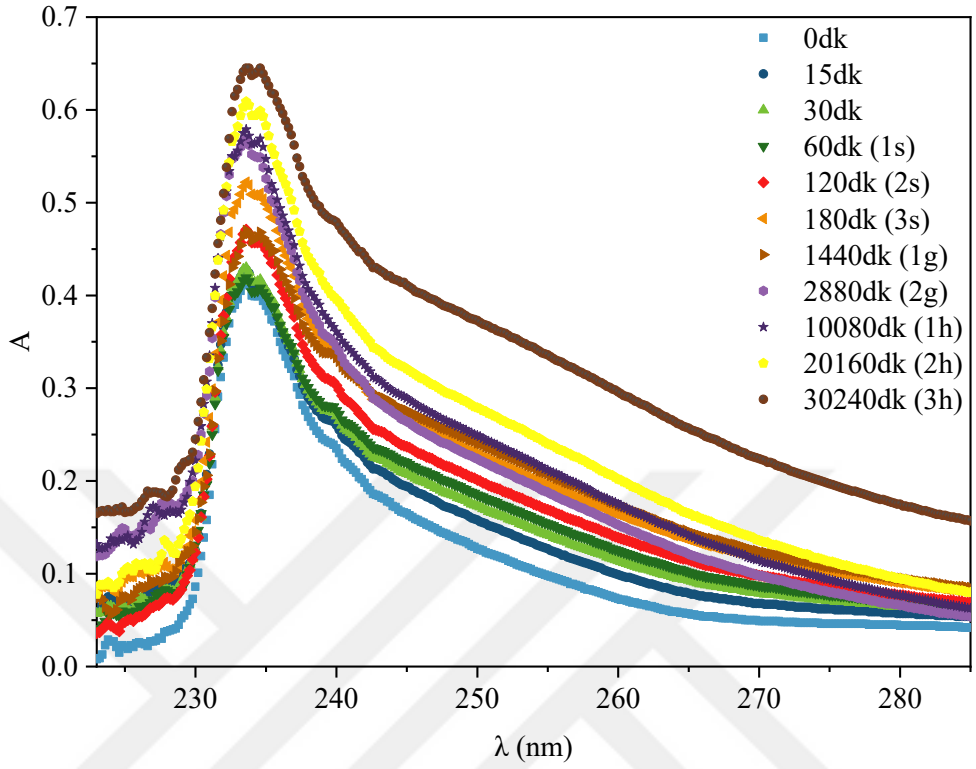
PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin kararlılığı PBS çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.344	569.0	-1.45	-20.35
15	0.474	639.5	-1.12	-15.78
30	0.857	595.2	-1.20	-16.92
60 (1s)	0.854	551.8	-1.13	-15.88
120 (2s)	0.435	620.1	-1.52	-21.38
180 (3s)	0.469	651.2	-1.54	-17.67
1440 (1g)	0.348	669.8	-1.01	-14.16
2880 (2g)	0.394	610.3	-0.90	-12.71
10080 (1h)	0.390	529.0	-1.02	-14.36
20160 (2h)	0.349	513.6	-1.07	-15.10
30240 (3h)	0.526	769.8	-1.63	-18.91

Tablo 4.15'te PBS çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.35-0.86 arasında olup, PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 514-770 nm arasında, zeta potansiyel değerleri -13 mV ile -21 mV arasında değişmektedir. PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.23'te verilmiştir.



Şekil 4.23 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.23'de gösterilen PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 235 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. Sonuçlara göre PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisindeki sonuçlarına göre zamanla absorbansta artma gözlenmiş ve 3. haftada maksimum absorbansa ulaşarak aktivitesini zamanla arttırmıştır.

4.4.3.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

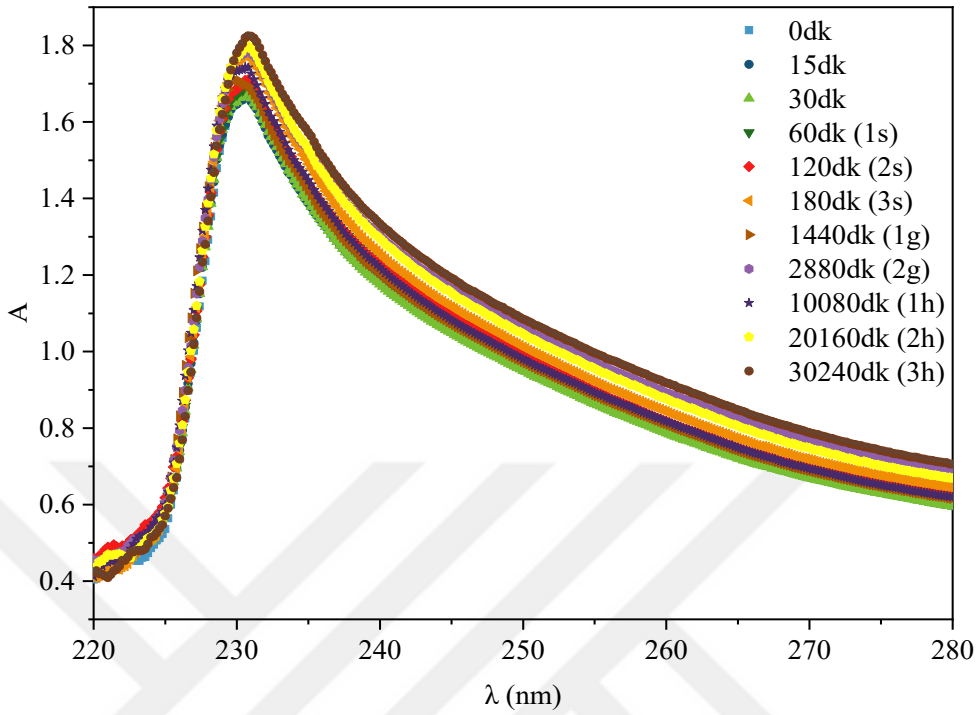
PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin kararlılığı %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.191	229.3	-1.89	-26.61
15	0.161	221.2	-1.29	-18.17
30	0.156	238.4	-1.53	-21.60
60 (1s)	0.144	227.7	-1.50	-21.12
120 (2s)	0.158	241.3	-2.15	-30.26
180 (3s)	0.126	222.7	-1.39	-19.56
1440 (1g)	0.168	223.9	-1.04	-14.63
2880 (2g)	0.146	221.1	-1.96	-27.54
10080 (1h)	0.196	227.1	-1.86	-26.22
20160 (2h)	0.178	230.2	-1.42	-19.98
30240 (3h)	0.126	220.1	-1.56	-22.00

Tablo 4.16'da %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.13-0.20 arasında olup, PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sistemi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 220-241 nm arasında, zeta potansiyeli değeri -15 mV ile -30 mV aralığındadır. PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sistemi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.24'te verilmiştir.



Şekil 4.24 PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

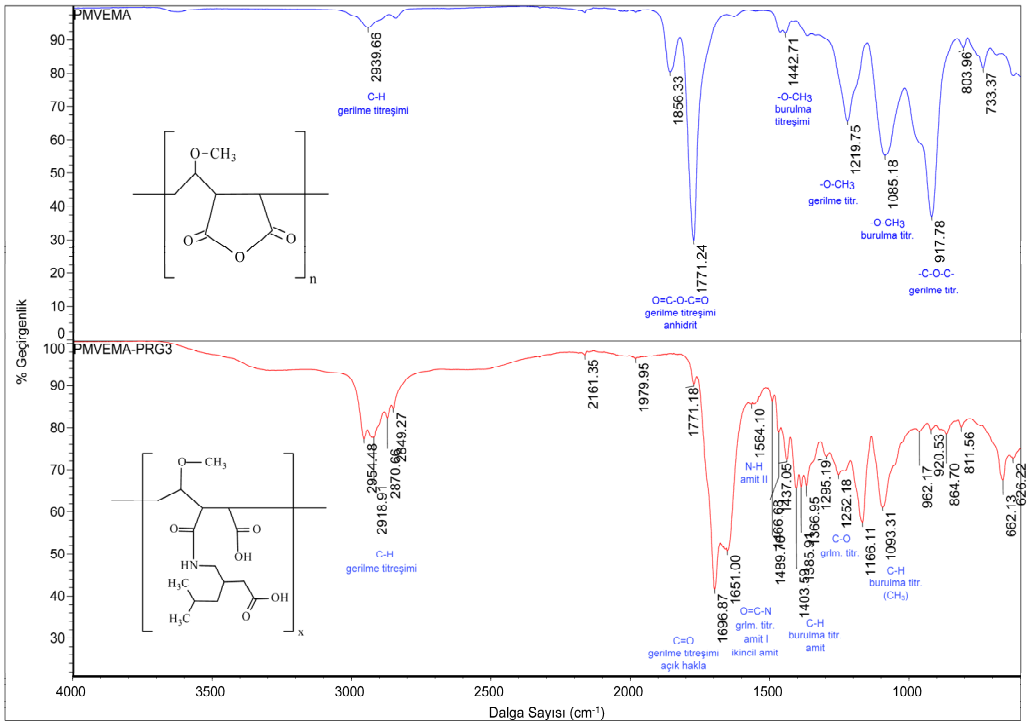
Şekil 4.24'te gösterilen PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 231 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. Sonuçlara göre PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin absorbansı zamanla artarak 3. haftada maksimum aktiviteye ulaşmıştır.

4.5 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu

PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR ve ^{1}H NMR ile yapısal karakterizasyonu yapıldı. Zetasizer analizleri ile kararlı olduğu ve UV/VIS ile aktivitesini koruduğu ortamlar belirlendi.

4.5.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi

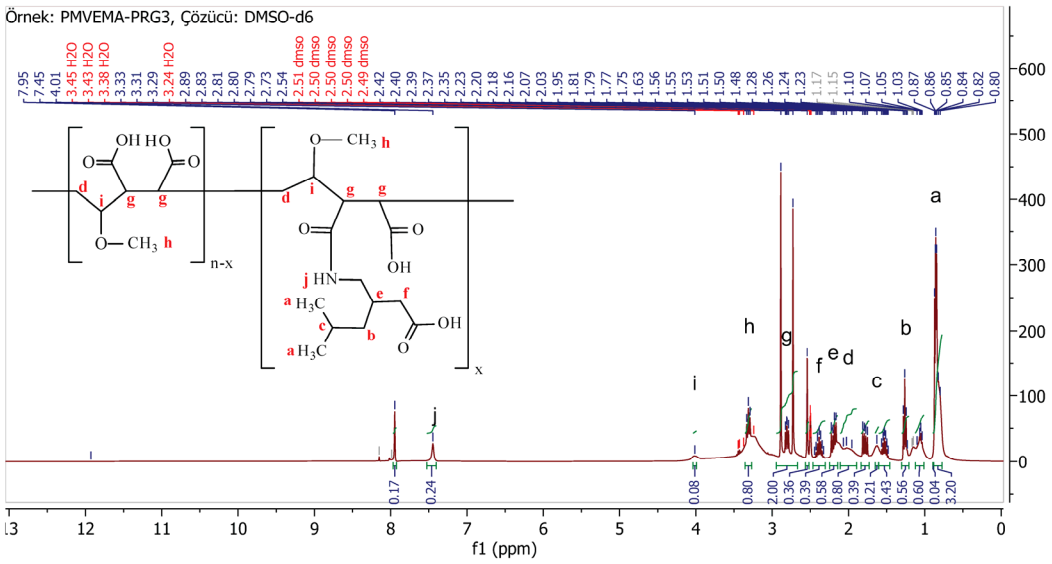
PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.25'te verildi.



Şekil 4.25 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumuna göre (Şekil 4.25) ν= 2954.48 cm^{-1} ile 2849.27 cm^{-1} arası (gerilme titreşimi, C-H), 1771.18 cm^{-1} ve 1696.87 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C=O), 1651.00 cm^{-1} (gerilme titreşimi, O=C-N-), 1564.10 cm^{-1} (-N-H), 1437.05 cm^{-1} (burulma titreşimi, -O-CH_3) 1403.59 cm^{-1} ile 1366.95 cm^{-1} arası (burulma titreşimi, CH_3), 1252.18 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-C-), 1166.11 cm^{-1} ve 1093.31 cm^{-1} (burulma titreşimi, -CH_3).

PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin ^1H NMR spektrumu Şekil 4.26'da verildi.



Şekil 4.26 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu

PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) (Şekil 4.26) δ: 7.45 ppm (1H, N-H) (j), 4.01 ppm (1H, C-H) (i), 3.31 ppm (3H, CH_3) (h), 2.80 ppm (2H, C-H) (g), 2.39 ppm (2H, CH_2) (f), 2.20 ppm (1H, C-H) (e), 2.03 ppm (2H, CH_2) (d), 1.75 ppm (1H, C-H) (c), 1.26 ppm (2H, CH_2) (b), 0.84 ppm (6H, CH_3) (a).

Şekil 4.26'da (g) ve (j) ile işaretli protonların integral alanları üzerinden yola çıkarak Pregabalin ilaç aktif maddesinin PMVEMA polimerine bağlanma miktarı %24 olarak bulunur. Buna göre her 100 tekrar eden birime 24 ilaç molekülü bağlanmıştır.

g=2.00 (2H), 2.00/2=1.00 (1H) ve j=0.24 (1H)

$$\%Bağlanma\ Miktarı = \frac{0.24}{1.00} x100 = \%24$$

Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 158.154 g.mol^{-1} ve tekrar eden birim ilaç bağlı halka molekül ağırlığı 315.364 g.mol^{-1} olduğuna göre ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığı;

$$M_3 = \frac{(24x315.364)+(76x158.154)}{100} = 195.8844\ \text{g/mol}$$

olarak bulundu.

Deneysel işlemlerde sadece halka açılması gerçekleşti ve polimerizasyon derecesi değişmedi. Buna göre, PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin DP_n, DP_w ve hesaplanan yeni tekrar eden birim molekül ağırlığı üzerinden yeni $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ aşağıda hesaplandı.

$$\overline{M_n} = DP_n x M_3 = 512.36x195.8844 = 100363.13 \text{ g/mol}$$

$$\overline{M_w} = DP_w x M_3 = 1344.95x195.8844 = 263454.19 \text{ g/mol}$$

4.5.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli farklı pH değerlerinde incelendi. Farklı pH değerlerine ulaşmak için farklı normalite derişimlerinde asit ve baz çözeltileri kullanıldı. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi. Sonuçlar Tablo 4.17'de verilmiştir. Hazırlanan stok çözeltinin pH değeri 6 olarak ölçüldü.

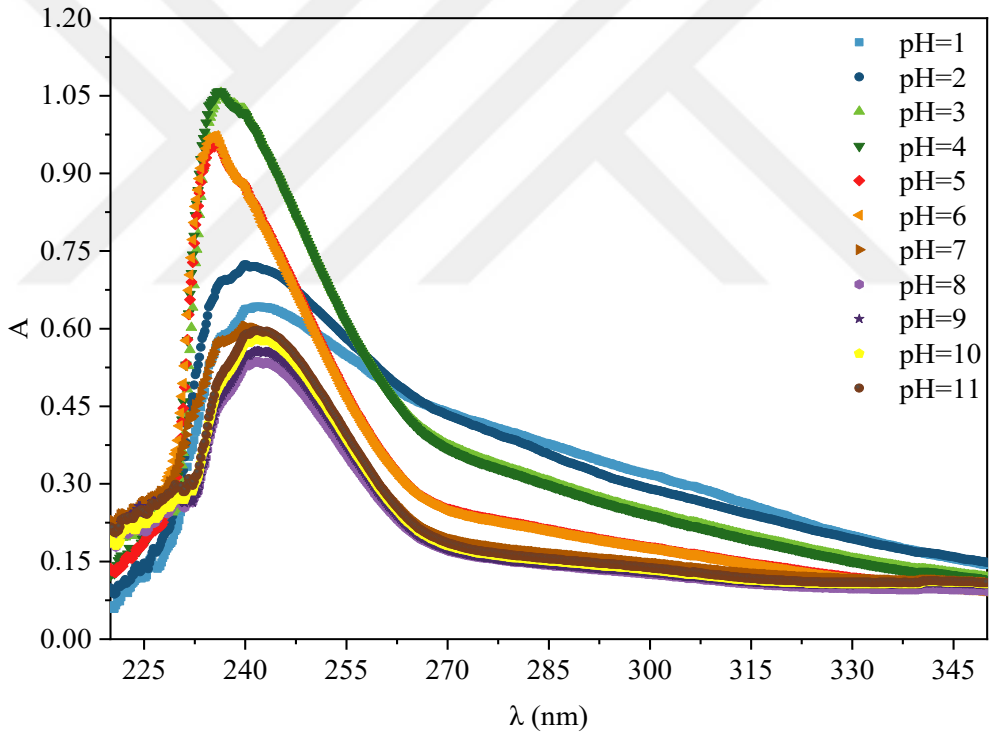
Tablo 4.17 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyel (mV)
1	0.332	1516.4	-0.30	-4.19
2	0.407	1766.7	-0.31	-4.41
3	0.406	540.7	-1.59	-22.13
4	0.407	531.0	-1.90	-26.82
5	0.654	672.9	-4.23	-59.50
6	0.650	731.1	-4.61	-64.95
7	0.590	642.0	-3.91	-55.01
8	0.595	650.4	-2.76	-38.90
9	0.623	680.2	-2.84	-39.93
10	0.760	706.4	-2.83	-39.86
11	0.810	787.2	-2.72	-38.35

Tablo 4.17'de verilen sonuçlara göre PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değeri pH=1'de -4.19 mV, pH=11'de ise -38.35 mV olarak ölçülmüştür. Sonuçlara göre zeta potansiyeli asidik değerlerden bazik değerlere gidildikçe yükselmiştir. PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin maksimum zeta potansiyeli değeri pH=6'da -64.95 mV olarak ölçülmüştür. PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma

sisteminin polidispersite değeri 0.33-0.81 arasında değişmekte olup, PMVEMA-PRG3 parçacıklarının dağılımı çalışılan pH aralığında monodisperstir. PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değeri bazik değerlerde ortalama 600 nm olarak ölçülmüş, pH=2 değerinden başlamak üzere asidik yöne gidildikçe artmıştır. PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sistemi zeta potansiyel değerlerine göre çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş ve bazik ortama gidildikçe artan zeta potansiyel değerlerine göre kararlılığı da artmıştır.

PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.27'de verilmiştir.



Şekil 4.27 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.27'de verilen PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre, yaklaşık 236 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermiştir. Sonuçlara göre pH=1 ve pH=2 değerleri dışarıda

tutulursa, maksimum aktiviteyi pH=4'de minimum aktiviteyi ise pH=8 değerinde göstermiştir.

4.5.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin kararlılığı ve aktivitesi üzerine zamanın etkisi farklı vücut sıvıları içerisinde incelendi. Bu amaçla %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde hazırlanan numunelerin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli analizleri gerçekleştirildi. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi.

4.5.3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin kararlılığı %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.18'de verilmiştir.

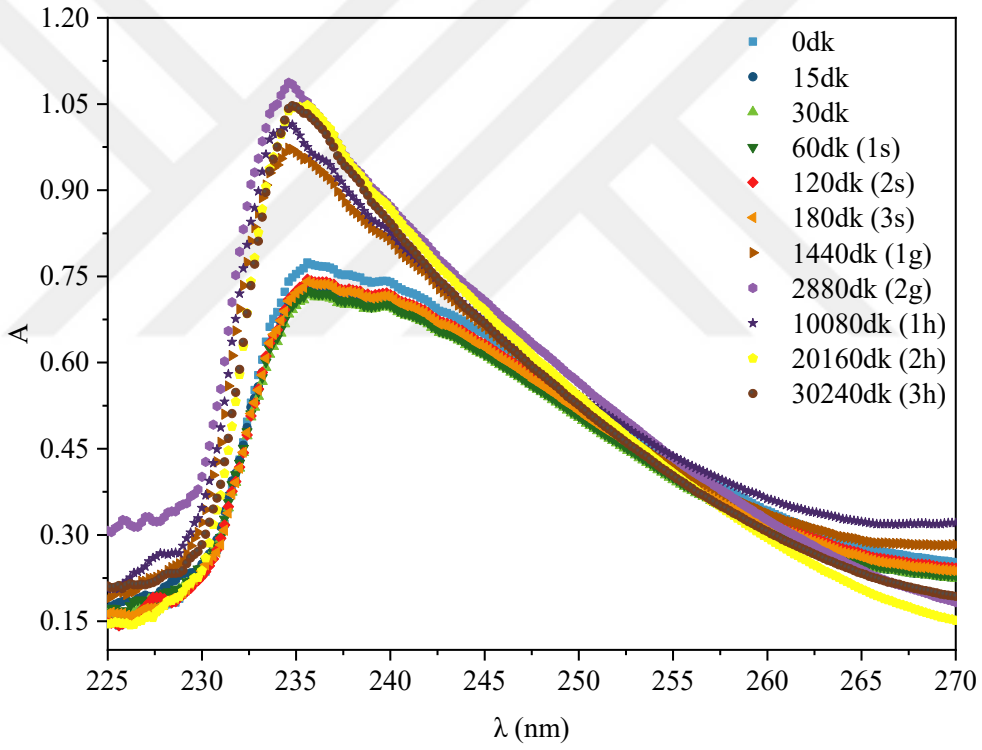
Tablo 4.18 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.755	2963.9	-3.37	-47.50
15	0.784	1069.0	-3.07	-43.24
30	0.702	960.4	-2.84	-39.97
60 (1s)	0.760	903.2	-2.55	-35.90
120 (2s)	0.831	942.7	-1.74	-24.55
180 (3s)	0.850	935.6	-2.12	-29.88
1440 (1g)	0.805	980.4	-2.80	-39.39
2880 (2g)	0.847	926.2	-4.29	-60.35
10080 (1h)	0.814	265.5	-1.56	-22.00
20160 (2h)	0.808	496.2	-1.30	-18.35
30240 (3h)	0.638	451.5	-1.51	-21.20

Tablo 4.18'de %5'lik Dekstroz çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.64-0.85 arasında olup, PMVEMA-PRG3 ilaç

taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu zaman ilerledikçe küçülerek ortalama 450 nm değerine ulaşmış, zeta potansiyeli değeri -18 mV ile -60 mV aralığında ölçülmüştür. PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.28'de verilmiştir.



Şekil 4.28 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.28'de gösterilen PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 235 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. Sonuçlara göre PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin aktivitesi başlangıçtan 1. saate kadar düşmüş, 2. saatten sonra zamanla artarak 2. günde maksimum aktivite göstermiş ve daha sonra zamanla aktivitesi düşmüştür.

4.5.3.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

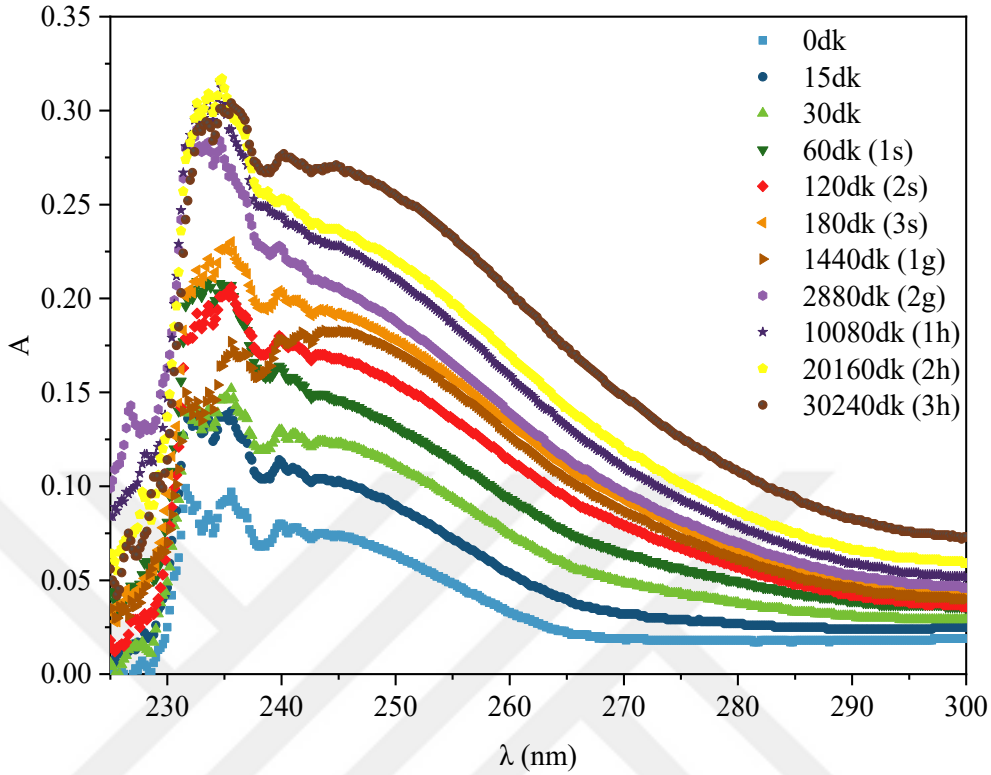
PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin kararlılığı PBS çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4.19 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.317	884.6	-1.42	-19.93
15	0.560	850.3	-0.84	-11.77
30	0.680	806.4	-1.82	-25.68
60 (1s)	0.726	720.8	-1.68	-19.54
120 (2s)	0.531	750.9	-1.22	-17.21
180 (3s)	0.321	797.3	-1.41	-19.79
1440 (1g)	0.756	952.2	-1.09	-15.31
2880 (2g)	0.740	865.4	-1.35	-18.95
10080 (1h)	0.785	843.3	-1.44	-20.28
20160 (2h)	0.655	800.9	-1.03	-14.56
30240 (3h)	0.690	750.6	-0.96	-13.48

Tablo 4.19'da PBS çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.32-0.79 arasında olup, PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 721-952 nm arasında, zeta potansiyel değerleri -12 mV ile -26 mV arasında değişmektedir. PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.29'da verilmiştir.



Şekil 4.29 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.29'da gösterilen PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 235 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisindeki sonuçlarına göre zamanla absorbansı artmış, 2. haftada maksimum aktiviteye ulaşmıştır.

4.5.3.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

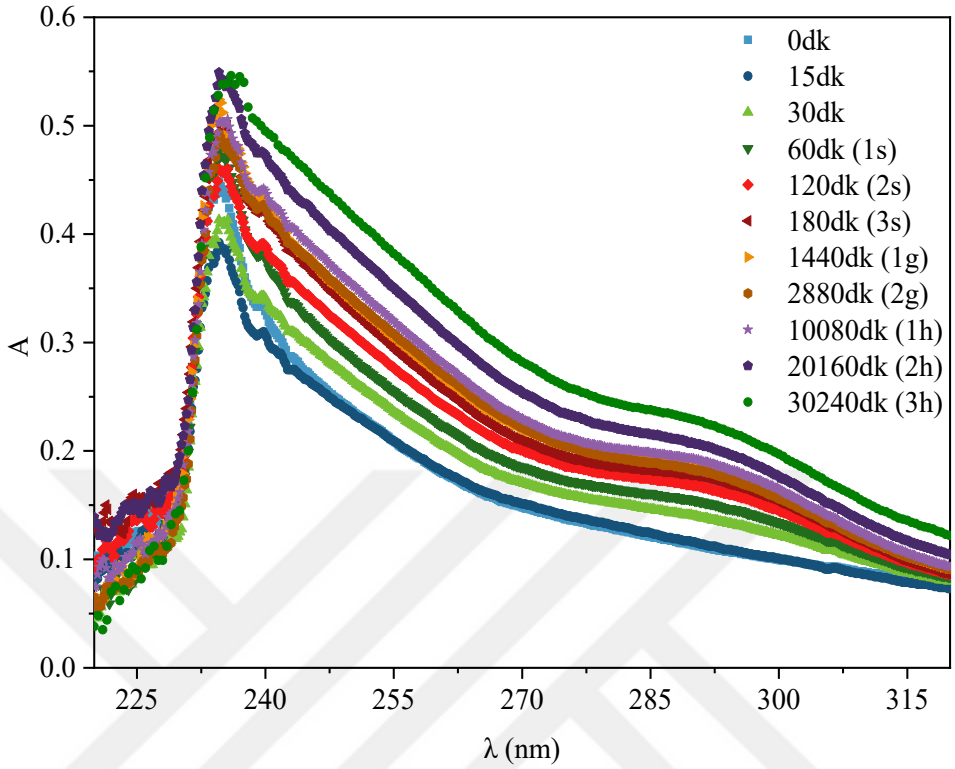
PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin kararlılığı %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.20'de verilmiştir.

Tablo 4.20 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.313	189.3	-1.80	-25.39
15	0.327	256.8	-1.61	-22.67
30	0.392	335.9	-1.28	-18.04
60 (1s)	0.427	199.0	-1.81	-25.42
120 (2s)	0.348	261.1	-1.77	-24.94
180 (3s)	0.413	322.4	-1.13	-15.85
1440 (1g)	0.402	449.7	-1.41	-19.85
2880 (2g)	0.392	374.1	-1.13	-15.87
10080 (1h)	0.387	449.8	-1.75	-24.65
20160 (2h)	0.337	254.2	-1.07	-15.09
30240 (3h)	0.371	538.9	-0.99	-13.98

Tablo 4.20'de %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.32-0.43 arasında olup, PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sistemi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 189-539 nm arasında, zeta potansiyeli değeri -14 mV ile -25 mV aralığındadır. PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sistemi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.30'da verilmiştir.



Şekil 4.30 PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

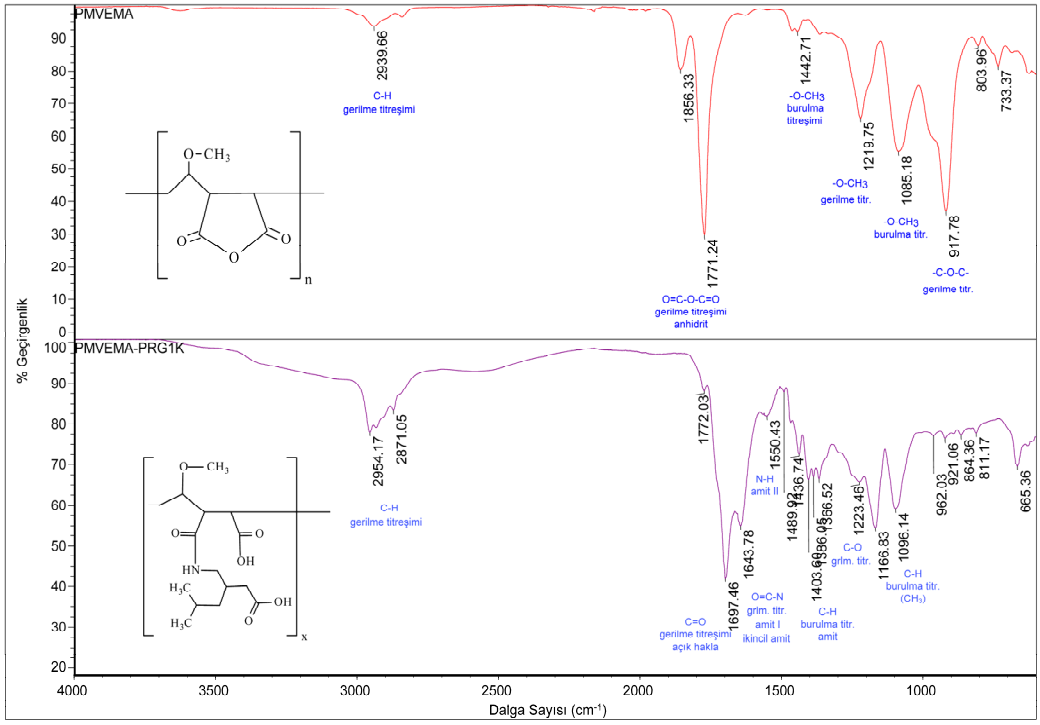
Şekil 4.30'da gösterilen PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 236 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki sonuçlarına göre zamanla absorbansı artmış, 3. haftada maksimum aktivite ulaşmıştır.

4.6 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu

PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR ve ^{1}H NMR ile yapısal karakterizasyonu yapıldı. Zetasizer analizleri ile kararlı olduğu ve UV/VIS ile aktivitesini koruduğu ortamlar belirlendi.

4.6.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi

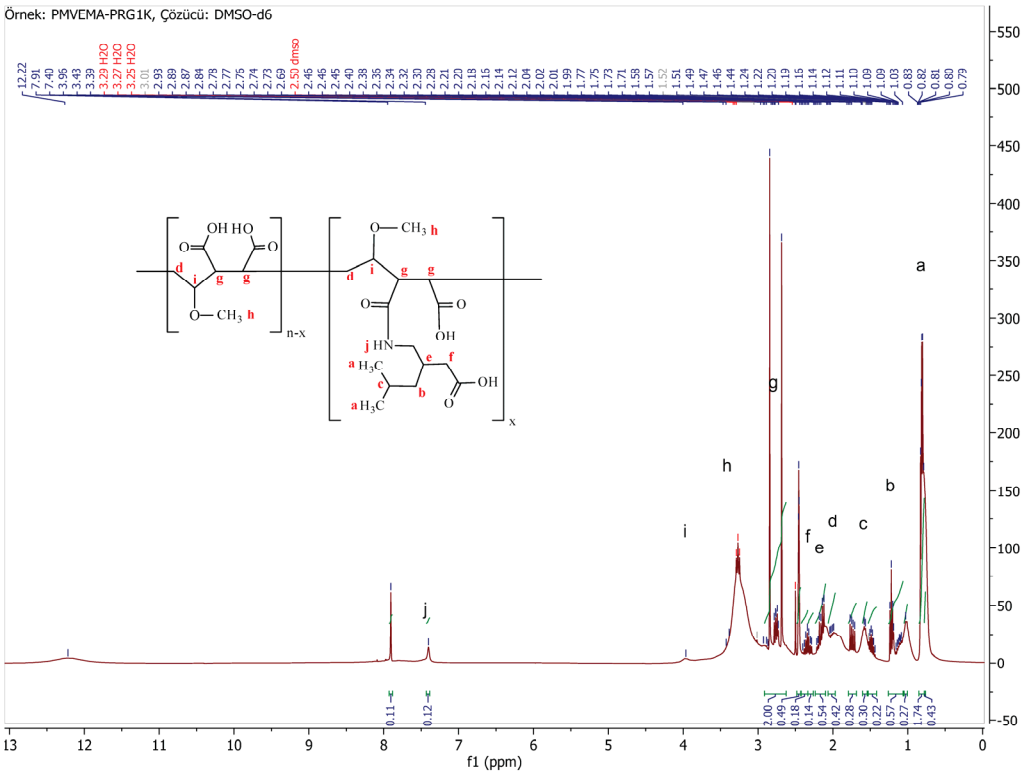
PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.31'de verildi.



Şekil 4.31 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumuna göre (Şekil 4.31) ν= 2954.17 cm^{-1} ve 2871.05 cm^{-1} (gerilme titreşimi, C-H), 1772.03 cm^{-1} ve 1697.49 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C=O), 1643.78 cm^{-1} (gerilme titreşimi, O=C-N-), 1550.43 cm^{-1} (-N-H), 1436.74 cm^{-1} (burulma titreşimi, -O-CH_3) 1403.60 cm^{-1} ile 1366.52 cm^{-1} arası (burulma titreşimi, CH_3), 1223.46 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-C-), 1166.83 cm^{-1} ve 1096.14 cm^{-1} (burulma titreşimi, -CH_3).

PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.32'de verildi.



Şekil 4.32 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu

PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) (Şekil 4.32) δ: 7.40 ppm (1H, N-H) (j), 3.96 ppm (1H, C-H) (i), 3.39 ppm (3H, CH_3) (h), 2.84 ppm (2H, C-H) (g), 2.45 ppm (2H, CH_2) (f), 2.20 ppm (1H, C-H) (e), 2.01 ppm (2H, CH_2) (d), 1.71 ppm (1H, C-H) (c), 1.20 ppm (2H, CH_2) (b), 0.80 ppm (6H, CH_3) (a).

Şekil 4.32'de (g) ve (j) ile işaretli protonların integral alanları üzerinden yola çıkarak Pregabalin ilaç aktif maddesinin PMVEMA polimerine bağlanma miktarı %12 olarak bulunur. Buna göre her 100 tekrar eden birime 12 ilaç molekülü bağlanmıştır.

g=2.00 (2H), 2.00/2=1.00 (1H) ve j=0.12 (1H)

$$\%Bağlanma\ Miktarı = \frac{0.12}{1.00} x100 = \%12$$

Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 158.154 g.mol^{-1} ve tekrar eden birim ilaç bağlı halka molekül ağırlığı 315.364 g.mol^{-1} olduğuna göre ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığı;

$$M_{1K} = \frac{(12x315.364)+(88x158.154)}{100} = 177.0192 \text{ g/mol}$$

olarak bulunur.

Deneysel işlemlerde sadece halka açılması gerçekleşti ve polimerizasyon derecesi değişmedi. Buna göre, DP_n, DP_w ve hesaplanan yeni tekrar eden birim molekül ağırlığı üzerinden yeni $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ aşağıda hesaplandı.

$$\overline{M_n} = DP_n x M_{1K} = 512.36x177.0192 = 90697.56 \text{ g/mol}$$

$$\overline{M_w} = DP_w x M_{1K} = 1344.95x177.0192 = 238081.97 \text{ g/mol}$$

4.6.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli farklı pH değerlerinde incelendi. Farklı pH değerlerine ulaşmak için farklı normalite derişimlerinde asit ve baz çözeltileri kullanıldı. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi. Sonuçlar Tablo 4.21'de verilmiştir. Hazırlanan stok çözeltinin pH değeri 5 olarak ölçüldü.

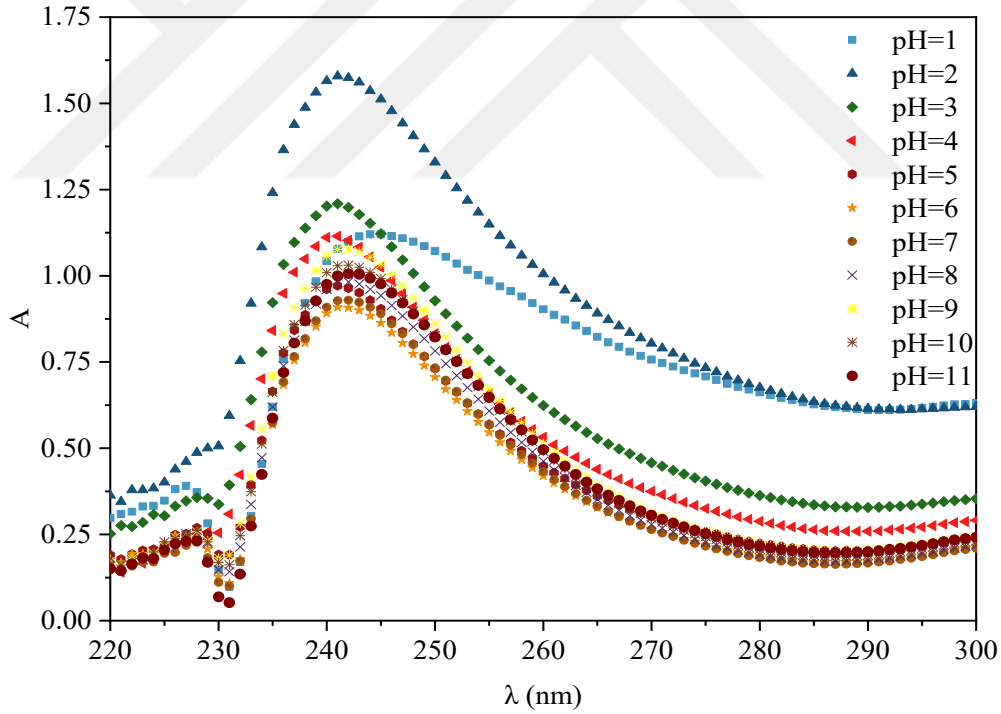
Tablo 4.21 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyel (mV)
1	0.377	3170	-0.43	-6.09
2	0.375	535.6	-0.53	-7.52
3	0.389	324.9	-1.81	-25.54
4	0.550	565.2	-3.09	-43.52
5	0.626	776.2	-3.12	-43.94
6	0.652	626.3	-2.21	-31.19
7	0.590	855.4	-1.72	-24.25
8	0.609	2854.4	-2.42	-34.09
9	0.580	2550.5	-2.23	-31.40
10	0.476	2029.1	-2.44	-34.41
11	0.455	2250.6	-1.70	-23.93

Tablo 4.21'de verilen sonuçlara göre PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değeri pH=1'de -6.09 mV, pH=11'de ise -23.93 mV olarak ölçülmüştür.

Sonuçlara göre zeta potansiyeli asidik değerlerden bazik değerlere gidildikçe negatif alanda yükselmiştir. Sonuçlara göre maksimum zeta potansiyeli değeri pH=5'te -43.94 mV olarak ölçülmüştür. PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin polidispersite değeri 0.38-0.65 arasında değişmekte olup, PMVEMA-PRG1K parçacıklarının dağılımı çalışılan pH aralığında monodisperstir. PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu pH=1'de 3170, pH=2 ve pH=7 aralığında ortalama 500 nm ve pH=8 ve pH=11 arasında ortalama 2200 nm'dir. PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemi zeta potansiyel değerlerine göre çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş, herhangi bir çökelme göstermemiş ve kararlıdır.

PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.33'te verilmiştir.



Şekil 4.33 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.33'te verilen PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre, yaklaşık 242 nm dalga boyunda

maksimum absorbans vermiştir. Sonuçlara göre maksimum aktiviteyi pH=2'de, minimum aktiviteyi pH=6'da göstermiştir.

4.6.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin kararlılığı ve aktivitesi üzerine zamanın etkisi farklı vücut sıvıları içerisinde incelendi. Bu amaçla %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde hazırlanan numunelerin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli analizleri gerçekleştirildi. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi.

4.6.3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

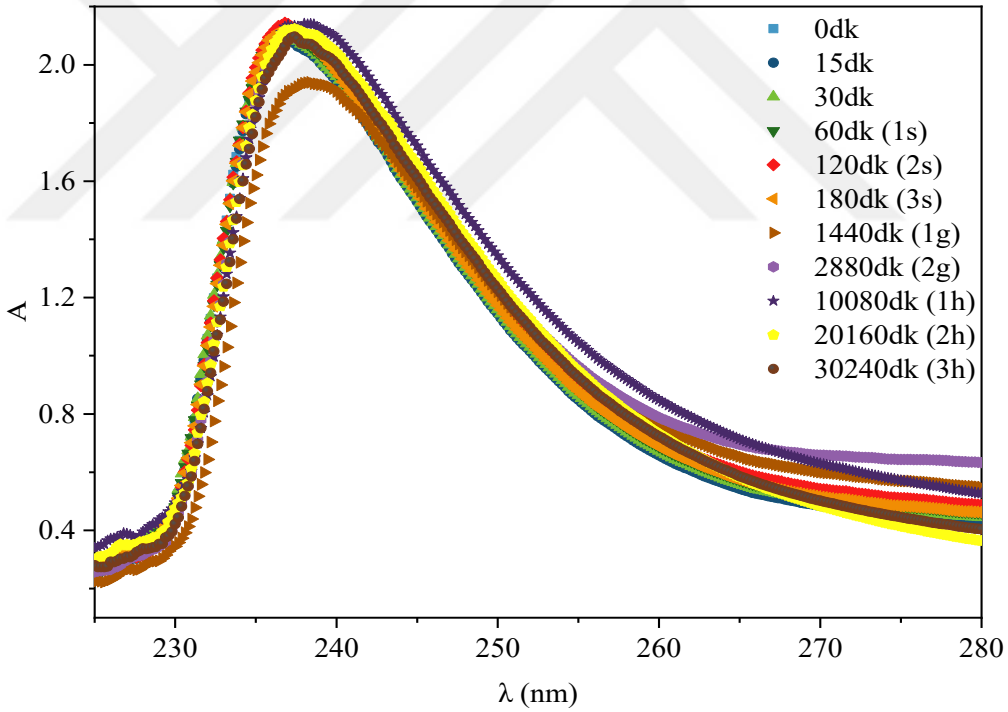
PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin kararlılığı %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.22'de verilmiştir.

Tablo 4.22 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.281	662.0	-3.18	-44.84
15	0.558	510.1	-3.07	-43.27
30	0.485	438.8	-2.50	-35.27
60 (1s)	0.444	517.4	-2.84	-39.97
120 (2s)	0.460	626.9	-2.89	-40.72
180 (3s)	0.436	623.4	-2.89	-40.72
1440 (1g)	0.532	322.7	-2.47	-34.76
2880 (2g)	0.605	228.2	-2.96	-41.62
10080 (1h)	0.371	176.6	-4.56	-64.21
20160 (2h)	0.376	172.3	-3.46	-48.65
30240 (3h)	0.344	183.7	-2.51	-35.32

Tablo 4.22'de %5'lik Dekstroz çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.28-0.61 arasında olup, PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 172-662 nm arasında, zeta potansiyeli değeri -35 mV ile -64 mV aralığındadır. PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.34'te verilmiştir.



Şekil 4.34 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.34'te gösterilen PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 238 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz içerisindeki sonuçlarına göre başlangıçta maksimum absorbans göstermiş, 1. Günde

absorbansta az miktarda azalma gözlenmiş fakat daha sonra tekrar artarak maksimum aktiviteye tekrar ulaşmıştır.

4.6.3.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

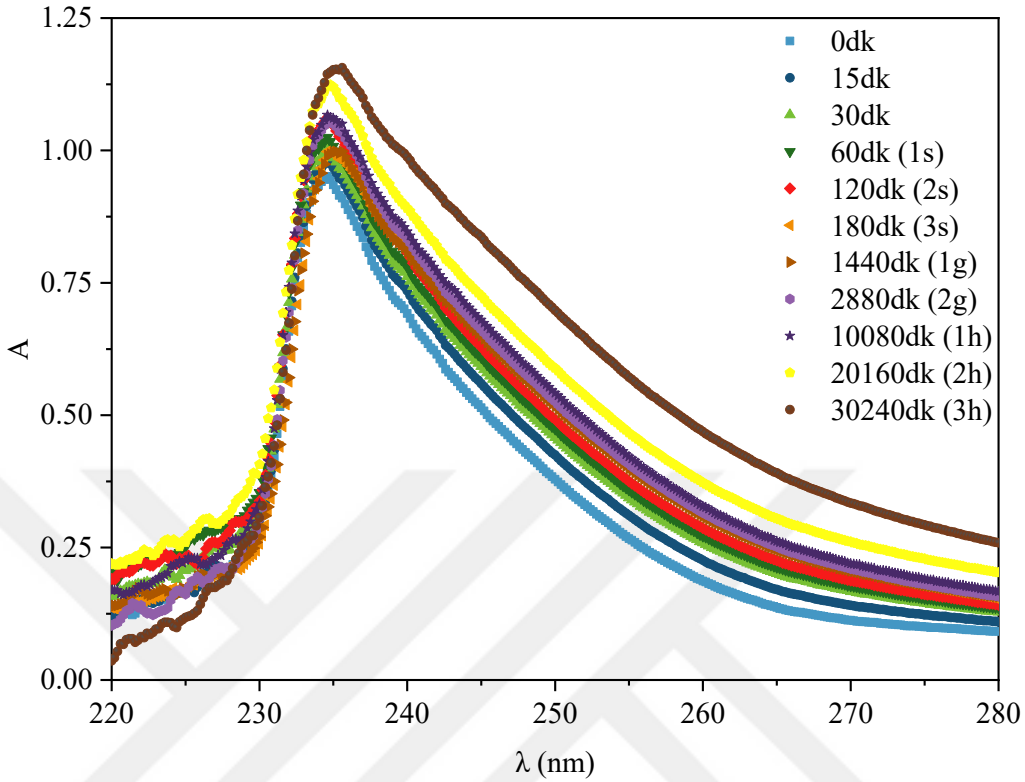
PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin kararlılığı PBS çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.23'te verilmiştir.

Tablo 4.23 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.333	742.0	-1.50	-21.15
15	0.302	666.2	-1.22	-17.12
30	0.374	707.2	-1.53	-21.60
60 (1s)	0.380	690.4	-1.42	-19.95
120 (2s)	0.553	604.1	-1.31	-18.46
180 (3s)	0.822	635.3	-0.87	-12.29
1440 (1g)	0.556	650.2	-0.98	-13.85
2880 (2g)	0.365	727.0	-1.66	-23.22
10080 (1h)	0.781	631.5	-1.33	-18.72
20160 (2h)	0.521	722.7	-1.47	-20.27
30240 (3h)	0.650	890.2	-1.12	-15.71

Tablo 4.23'te PBS çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.30-0.78 arasında olup, PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 604-890 nm arasında, zeta potansiyel değerleri -12 mV ile -23 mV arasında değişmektedir. PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.35'te verilmiştir.



Şekil 4.35 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.35'te gösterilen PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 236 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisindeki sonuçlarına göre, absorbansı zamanla artarak 3. haftada maksimum aktiviteye ulaşmıştır.

4.6.3.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

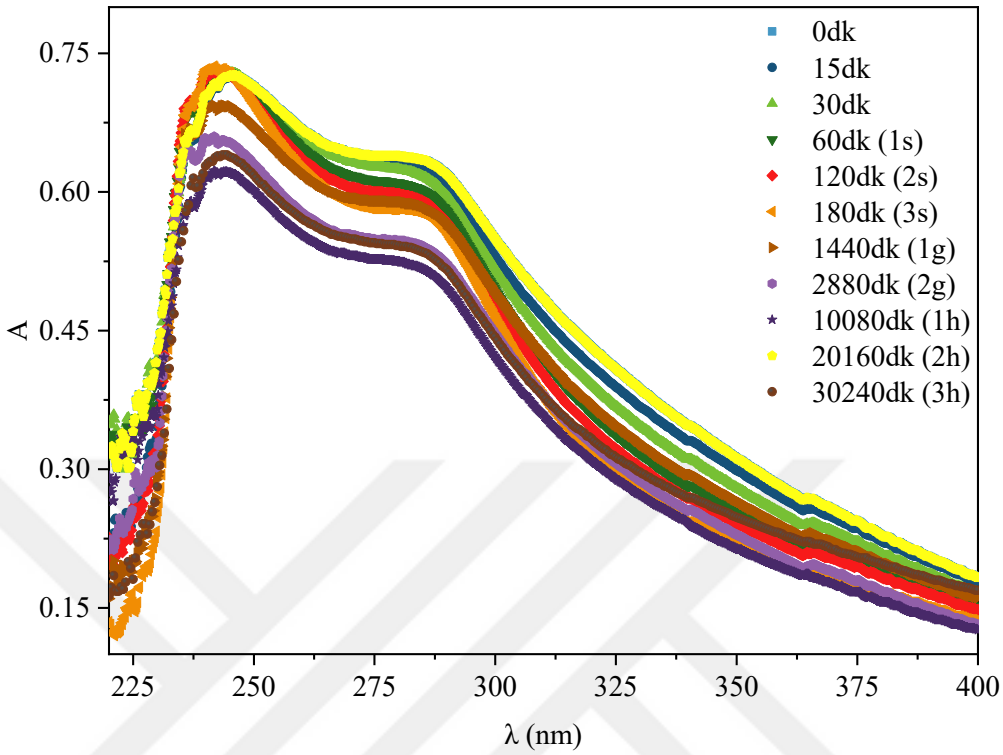
PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin kararlılığı %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.24'te verilmiştir.

Tablo 4.24 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.147	475.5	-1.57	-22.15
15	0.106	484.6	-1.36	-19.22
30	0.125	413.4	-1.05	-14.72
60 (1s)	0.140	503.4	-1.08	-15.14
120 (2s)	0.261	452.3	-1.73	-24.31
180 (3s)	0.209	400.3	-1.34	-18.84
1440 (1g)	0.198	433.6	-1.49	-21.01
2880 (2g)	0.231	446.4	-1.54	-21.75
10080 (1h)	0.151	491.5	-2.12	-29.90
20160 (2h)	0.238	444.3	-1.35	-18.97
30240 (3h)	0.125	431.8	-1.60	-22.54

Tablo 4.24'te %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.11-0.26 arasında olup, PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 400-503 nm arasında, zeta potansiyeli değeri -15 mV ile -30 mV aralığındadır. PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme meydana gelmemiştir.

PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.36'da verilmiştir.



Şekil 4.36 PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

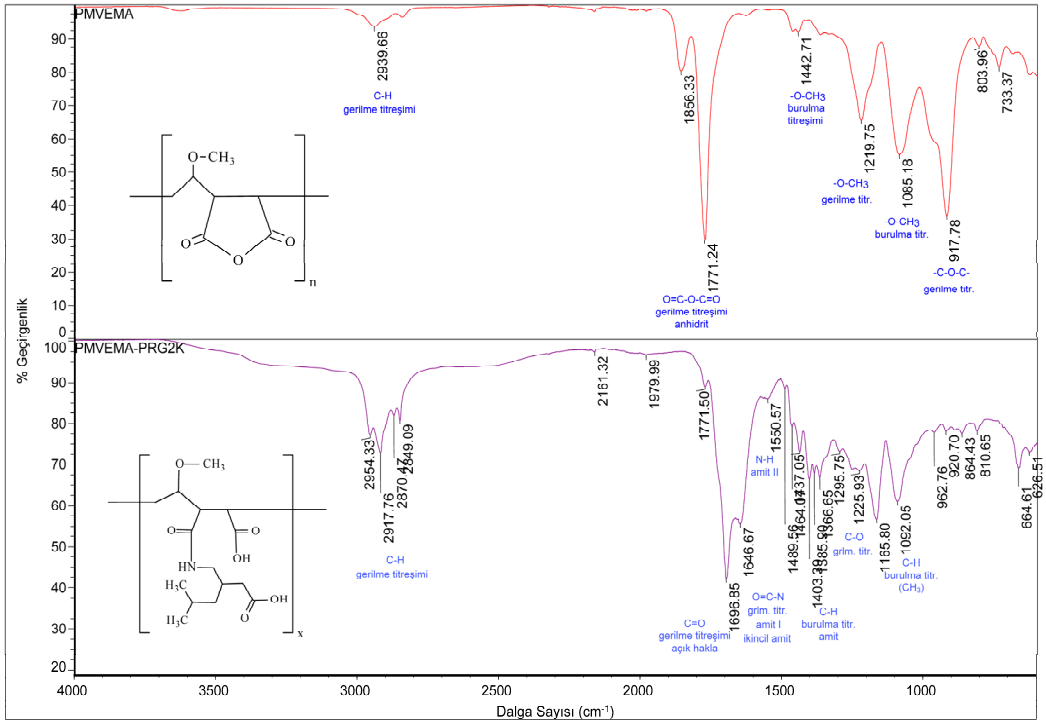
Şekil 4.36'da gösterilen PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre 242 nm dalga boyunda maksimum absorbans göstermiştir. PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki sonuçlarına göre 3. saatte maksimum aktivite göstermiş, zamanla aktivitede azalma gözlenmiştir.

4.7 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu

PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR ve ^{1}H NMR ile yapısal karakterizasyonu yapıldı. Zetasizer analizleri ile kararlı olduğu ve UV/VIS ile aktivitesini koruduğu ortamlar belirlendi.

4.7.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi

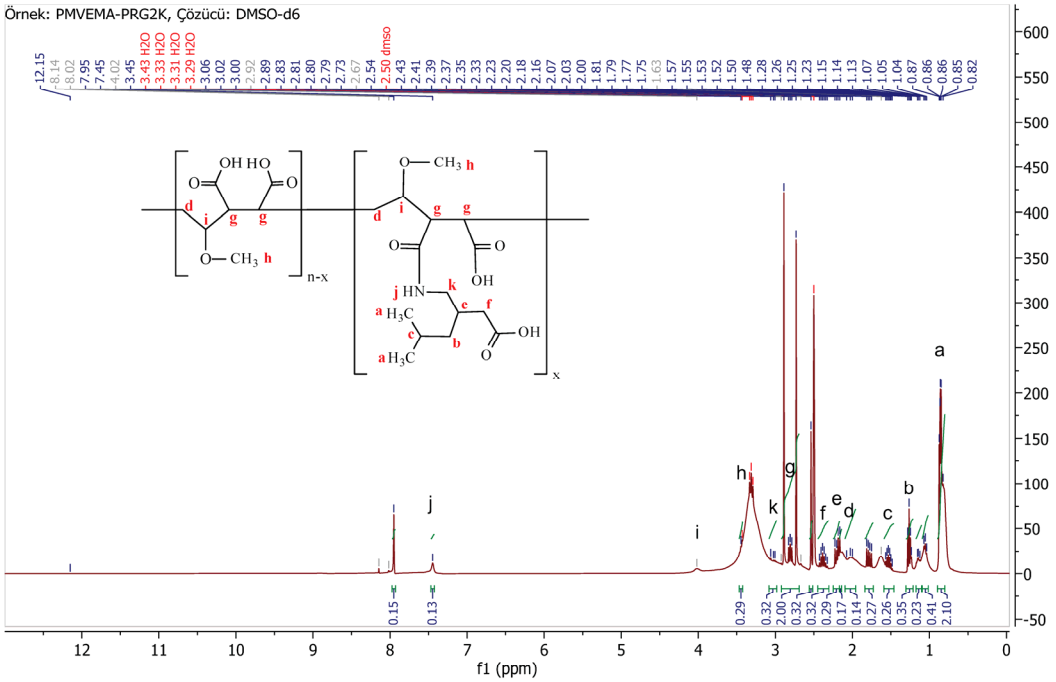
PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.37'de verildi.



Şekil 4.37 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumuna göre (Şekil 4.37) ν= 2954.33 cm^{-1} ile 2849.09 cm^{-1} arası (gerilme titreşimi, C-H), 1771.50 cm^{-1} ve 1696.85 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C=O), 1646.67 cm^{-1} (gerilme titreşimi, O=C-N-), 1550.57 cm^{-1} (-N-H), 1437.05 cm^{-1} (burulma titreşimi, -O-CH_3) 1403.39 cm^{-1} ile 1366.65 cm^{-1} arası (burulma titreşimi, CH_3), 1225.93 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-C-), 1165.80 cm^{-1} ve 1092.05 cm^{-1} (burulma titreşimi, -CH_3).

PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.38'de verildi.



Şekil 4.38 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu

PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) (Şekil 4.38) δ: 7.45 ppm (1H, N-H) (j), 4.02 ppm (1H, C-H) (i), 3.45 ppm (3H, CH_3) (h), 3.02 ppm (2H, CH_2) (k), 2.80 ppm (2H, C-H) (g), 2.39 ppm (2H, CH_2) (f), 2.20 ppm (1H, C-H) (e), 2.03 ppm (2H, CH_2) (d), 1.77 ppm (1H, C-H) (c), 1.26 ppm (2H, CH_2) (b), 0.86 ppm (6H, CH_3) (a).

Şekil 4.38'de (g) ve (j) ile işaretli protonların integral alanları üzerinden yola çıkarak Pregabalin ilaç aktif maddesinin PMVEMA polimerine bağlanma miktarı %13 olarak bulunur. Buna göre her 100 tekrar eden birime 13 ilaç molekülü bağlanmıştır.

g=2.00 (2H), 2.00/2=1.00 (1H) ve j=0.13 (1H)

$$\%Bağlanma\ Miktarı = \frac{0.13}{1.00} x100 = \%13$$

Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 158.154 g.mol^{-1} ve tekrar eden birim ilaç bağlı halka molekül ağırlığı 315.364 g.mol^{-1} olduğuna göre ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığı;

$$M_{2K} = \frac{(13x315.364)+(87x158.154)}{100} = 178.5913 \text{ g/mol}$$

olarak bulundu.

Deneysel işlemlerde sadece halka açılması gerçekleşti ve polimerizasyon derecesi değişmedi. Buna göre, DP_n, DP_w ve hesaplanan yeni tekrar eden birim molekül ağırlığı üzerinden yeni $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ aşağıda hesaplandı.

$$\overline{M_n} = DP_n x M_{2K} = 512.36x178.5913 = 91503.04 \text{ g/mol}$$

$$\overline{M_w} = DP_w x M_{2K} = 1344.95x178.5913 = 240196.37 \text{ g/mol}$$

4.7.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli farklı pH değerlerinde incelendi. Farklı pH değerlerine ulaşmak için farklı normalite derişimlerinde asit ve baz çözeltileri kullanıldı. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi. Sonuçlar Tablo 4.25'te verilmiştir. Hazırlanan stok çözeltinin pH değeri 5 olarak ölçüldü.

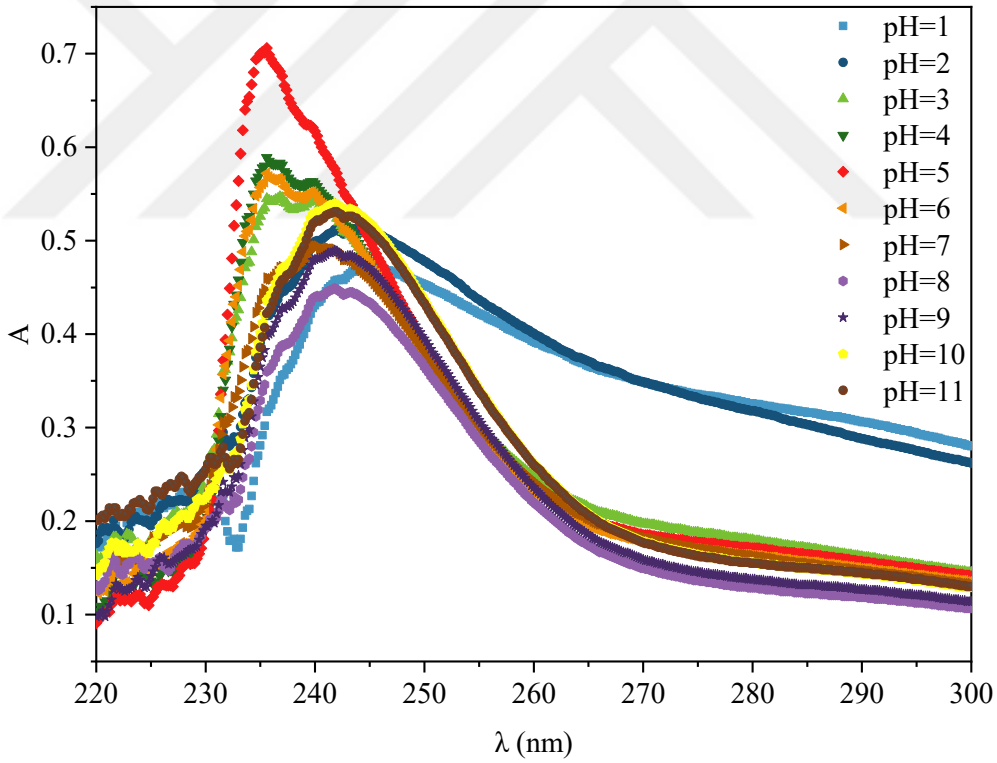
Tablo 4.25 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyel (mV)
1	0.274	1553.7	-0.40	-5.63
2	0.306	1696.2	-0.49	-6.90
3	0.301	644.4	-2.42	-34.03
4	0.415	510.5	-3.54	-49.91
5	0.519	673.8	-5.46	-76.93
6	0.540	868.7	-3.63	-51.16
7	0.786	903.5	-3.44	-48.40
8	0.654	860.4	-2.54	-35.72
9	0.680	890.3	-2.06	-28.96
10	0.636	841.2	-2.28	-32.16
11	0.621	875.6	-2.11	-29.64

Tablo 4.25'te verilen sonuçlara göre PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değeri pH=1'de -5.63 mV, pH=11'de ise -29.64 mV olarak ölçülmüştür. Sonuçlara göre zeta potansiyeli asidik değerlerden bazik değerlere gidildikçe negatif

alanda yükselmiştir. Sonuçlara göre maksimum zeta potansiyeli değeri pH=5'te -76.93 mV olarak ölçülmüştür. PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin polidispersite değeri 0.27-0.79 arasında değişmekte olup, PMVEMA-PRG2K parçacıklarının dağılımı çalışılan pH aralığında monodisperstir. PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değeri bazik değerlerde ortalama 800 nm olarak ölçülmüş, pH=2 değerinden başlamak üzere asidik yöne gidildikçe artmıştır. PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemi zeta potansiyel değerlerine göre çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş ve bazik ortama gidildikçe artan zeta potansiyel değerlerine göre kararlılığı da artmıştır.

PMVEMA-PRG2K'in farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.39'da verilmiştir.



Şekil 4.39 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.39'da verilen PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre, yaklaşık 236 nm dalga

boyunda maksimum absorbans vermiştir. Sonuçlara göre maksimum aktivite pH=5'te, minimum aktivite pH=8'de görülmüştür.

4.7.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin kararlılığı ve aktivitesi üzerine zamanın etkisi farklı vücut sıvıları içerisinde incelendi. Bu amaçla %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde hazırlanan numunelerin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli analizleri gerçekleştirildi. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi.

4.7.3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

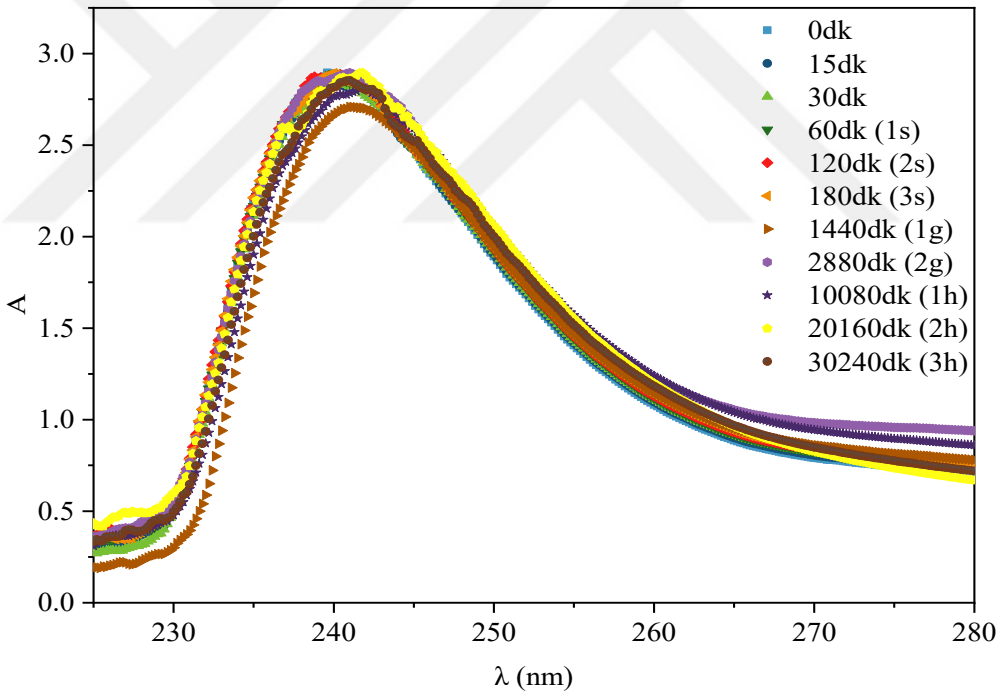
PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin kararlılığı %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.26'da verilmiştir.

Tablo 4.26 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.345	104.4	-3.85	-54.20
15	0.373	127.4	-3.43	-48.24
30	0.437	114.3	-3.78	-53.17
60 (1s)	0.609	122.1	-4.00	-56.28
120 (2s)	0.404	147.1	-3.42	-48.20
180 (3s)	0.705	130.9	-1.12	-15.78
1440 (1g)	0.488	114.3	-2.54	-35.80
2880 (2g)	0.369	141.7	-2.70	-38.00
10080 (1h)	0.350	113.8	-3.19	-44.91
20160 (2h)	0.370	121.3	-1.43	-20.18
30240 (3h)	0.540	99.1	-1.42	-19.96

Tablo 4.26'da %5'lik Dekstroz çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.35-0.71 arasında olup, PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 99-147 nm arasında, zeta potansiyeli -16 mV ile -56 mV aralığındadır. PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.40'ta verilmiştir.



Şekil 4.40 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.40'ta gösterilen PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 241 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz

çözeltisi içerisindeki sonuçlarına göre başlangıçta maksimum absorbans göstermiş, aktivitede azalma gözlenmemiştir.

4.7.3.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

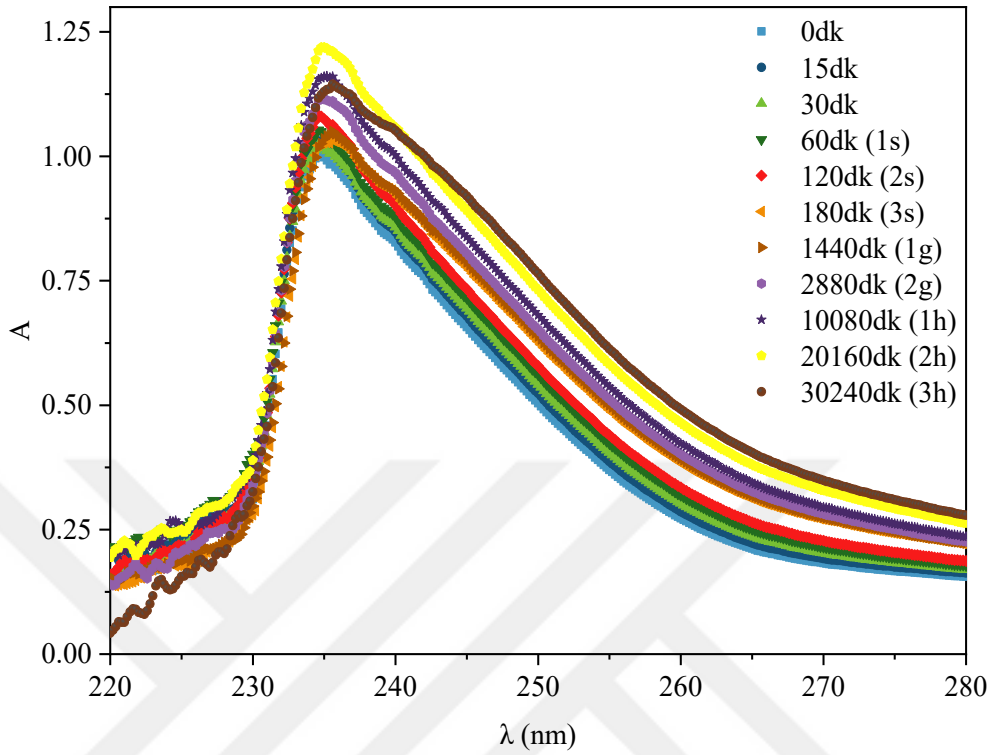
PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin kararlılığı PBS çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.27'de verilmiştir.

Tablo 4.27 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.377	894.7	-1.93	-27.18
15	0.431	948.9	-1.38	-19.40
30	0.193	868.7	-1.03	-14.50
60 (1s)	0.415	867.8	-1.93	-27.21
120 (2s)	0.367	711.3	-1.85	-26.10
180 (3s)	0.311	702.3	-1.42	-19.93
1440 (1g)	0.411	861.1	-1.38	-19.46
2880 (2g)	0.113	886.9	-1.56	-21.99
10080 (1h)	0.409	852.9	-1.27	-17.82
20160 (2h)	0.795	600.1	-1.35	-19.03
30240 (3h)	0.350	650.2	-1.45	-20.37

Tablo 4.27'de PBS çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.11-0.80 arasında olup, PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 600-949 nm arasında, zeta potansiyel değerleri -15 mV ile -27 mV arasında değişmektedir. PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.41'de verilmiştir.



Şekil 4.41 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.41'de gösterilen PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 235 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisindeki sonuçlarına göre 2. haftada maksimum absorbans göstermiş, zamanla aktivitede artma gözlenmiştir.

4.7.3.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

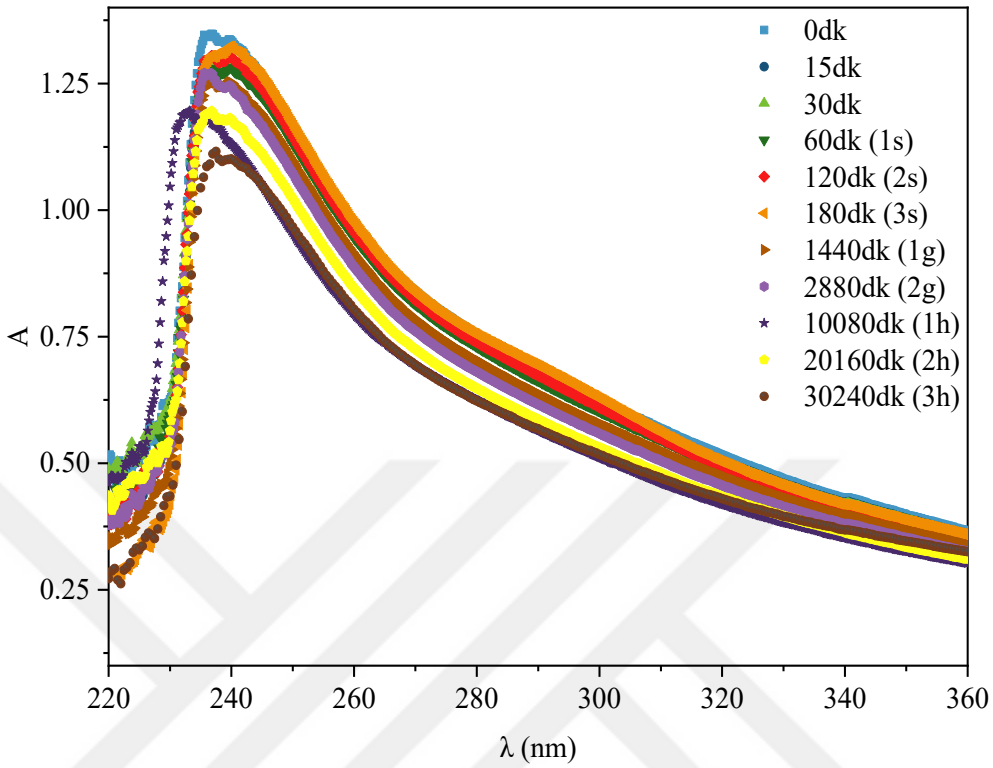
PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin kararlılığı %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.28'de verilmiştir.

Tablo 4.28 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.132	207.7	-1.32	-18.65
15	0.085	229.5	-1.82	-25.70
30	0.199	220.9	-2.07	-29.18
60 (1s)	0.113	224.9	-1.31	-18.48
120 (2s)	0.134	222.9	-1.14	-16.06
180 (3s)	0.171	223.4	-1.52	-21.41
1440 (1g)	0.148	210.1	-2.15	-30.23
2880 (2g)	0.142	222.5	-1.09	-15.32
10080 (1h)	0.117	217.7	-1.34	-18.86
20160 (2h)	0.146	224.5	-1.11	-15.63
30240 (3h)	0.159	218.3	-2.77	-39.05

Tablo 4.28'de %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.09-0.20 arasında olup, PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 208-230 nm arasında, zeta potansiyeli değeri -15 mV ile -39 mV aralığındadır. PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.42'de verilmiştir.



Şekil 4.42 PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

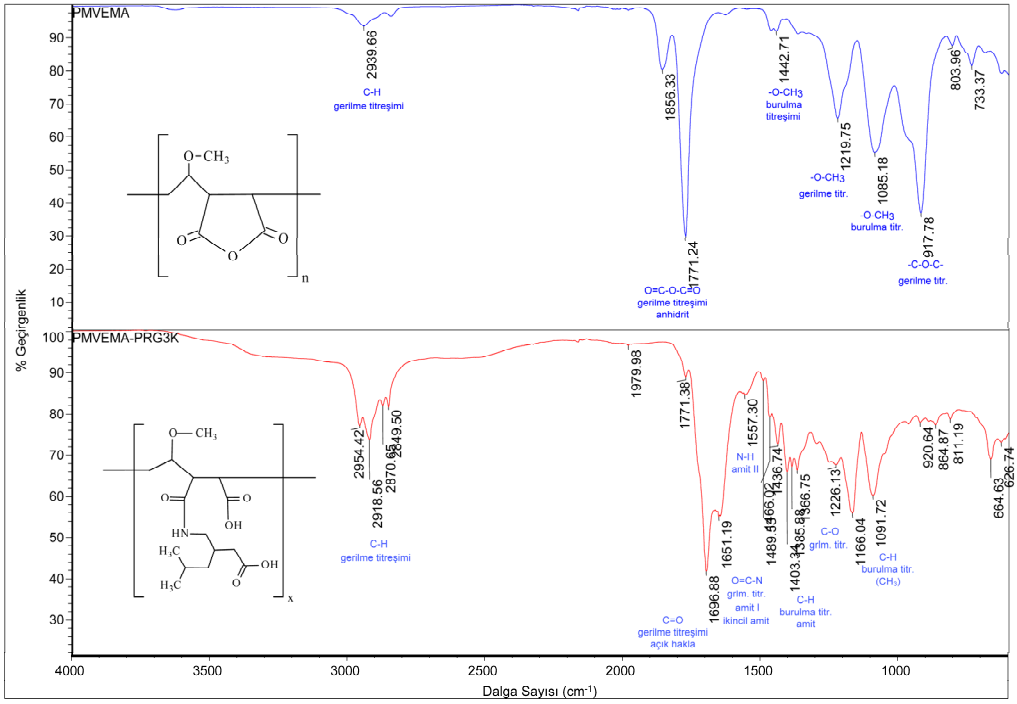
Şekil 4.42'de gösterilen PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 236 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki sonuçlarına göre başlangıçta maksimum absorbans göstermiş, zamanla aktivitede az miktarda azalma gözlenmiştir.

4.8 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Karakterizasyonu

PMVEMA-PRG-3K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR ve ^{1}H NMR ile yapısal karakterizasyonu yapıldı. Zetasizer analizleri ile kararlı olduğu ve UV/VIS ile aktivitesini koruduğu ortamlar belirlendi.

4.8.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Spektroskopik Analizi

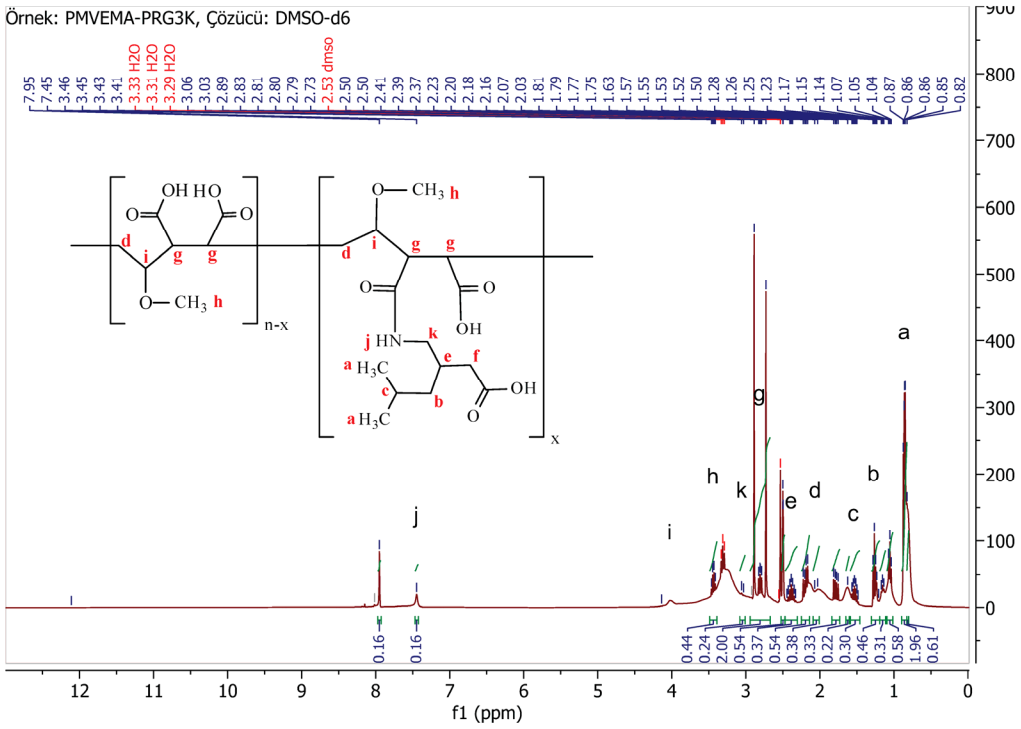
PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.43'te verildi.



Şekil 4.43 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumuna göre (Şekil 4.43) ν= 2954.42 cm^{-1} ile 2849.50 cm^{-1} arası (gerilme titreşimi, C-H), 1771.38 cm^{-1} ve 1696.88 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C=O), 1651.19 cm^{-1} (gerilme titreşimi, O=C-N-), 1557.30 cm^{-1} (-N-H), 1436.74 cm^{-1} (burulma titreşimi, -O-CH_3) 1403.34 cm^{-1} ile 1366.75 cm^{-1} arası (burulma titreşimi, CH_3), 1226.13 cm^{-1} (gerilme titreşimi, -C-O-C-), 1166.04 cm^{-1} ve 1091.72 cm^{-1} (burulma titreşimi, -CH_3).

PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.44'te verildi.



Şekil 4.44 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR spektrumu

PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) (Şekil 4.44) δ: 7.45 ppm (1H, N-H) (j), 4.02 ppm (1H, C-H) (i), 3.45 ppm (3H, CH_3) (h), 2.80 ppm (2H, C-H) (k), 2.39 ppm (2H, CH_2) (g), 2.20 ppm (1H, C-H) (e), 2.07 ppm (2H, CH_2) (d), 1.75 ppm (1H, C-H) (c), 1.25 ppm (2H, CH_2) (b), 0.86 ppm (6H, CH_3) (a).

Şekil 4.44'te (g) ve (j) ile işaretli protonların integral alanları üzerinden yola çıkarak Pregabalin ilaç aktif maddesinin PMVEMA polimerine bağlanma miktarı %16 olarak bulunur. Buna göre her 100 tekrar eden birime 16 ilaç molekülü bağlanmıştır.

g=2.00 (2H), 2.00/2=1.00 (1H) ve j=0.16 (1H)

$$\%Bağlanma\ Miktarı = \frac{0.16}{1.00} x100 = \%16$$

Birim açık halka tekrar eden birim molekül ağırlığı 158.154 g.mol^{-1} ve tekrar eden birim ilaç bağlı halka molekül ağırlığı 315.364 g.mol^{-1} olduğuna göre ortalama tekrar eden birim molekül ağırlığı;

$$M_{3K} = \frac{(16x315.364)+(84x158.154)}{100} = 183.3076\ \text{g/mol}$$

Deneysel işlemlerde sadece halka açılması gerçekleşti ve polimerizasyon derecesi değişmedi. Buna göre, DP_n, DP_w ve hesaplanan yeni tekrar eden birim molekül ağırlığı üzerinden yeni $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ aşağıda hesaplandı.

$$\overline{M_n} = DP_n x M_{3K} = 512.36x183.3076 = 93919.48 \text{ g/mol}$$

$$\overline{M_w} = DP_w x M_{3K} = 1344.95x183.3076 = 246539.56 \text{ g/mol}$$

4.8.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi

PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli farklı pH değerlerinde incelendi. Farklı pH değerlerine ulaşmak için farklı normalite derişimlerinde asit ve baz çözeltileri kullanıldı. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi. Sonuçlar Tablo 4.29'da verilmiştir. Hazırlanan stok çözeltinin pH değeri 5 olarak ölçüldü.

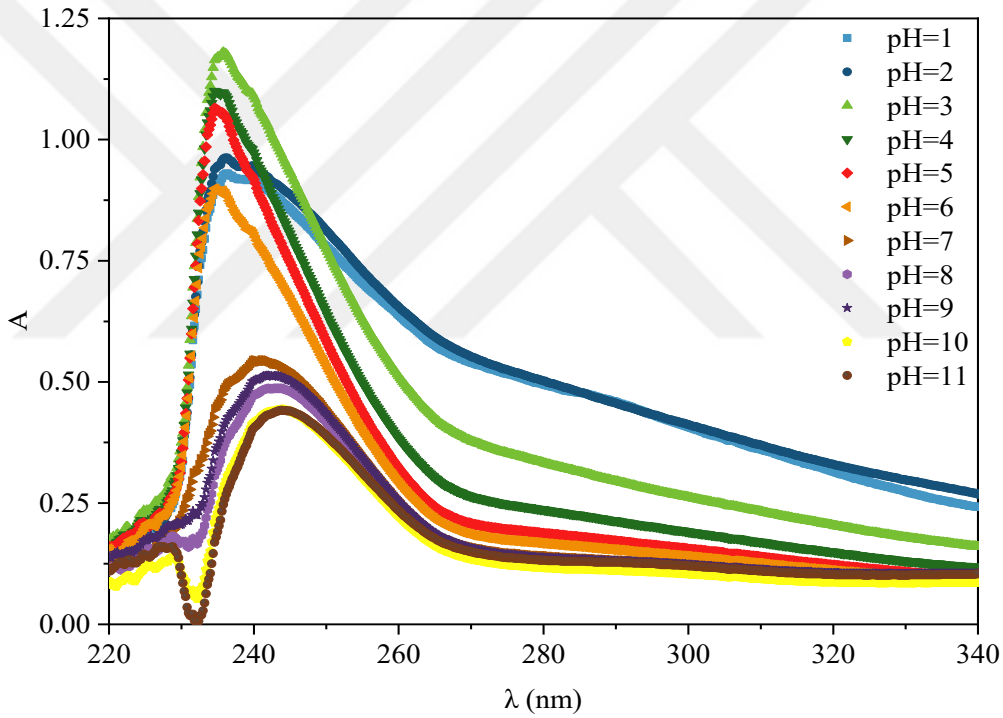
Tablo 4.29 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

pH	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyel (mV)
1	0.142	1544.6	-0.48	-6.73
2	0.450	2664.0	-0.29	-4.15
3	0.436	320.4	-1.52	-21.47
4	0.410	351.4	-2.85	-40.11
5	0.580	506.9	-4.41	-62.15
6	0.596	560.3	-6.05	-85.18
7	0.543	542.9	-4.62	-65.07
8	0.459	486.5	-2.81	-39.62
9	0.542	595.6	-2.73	-38.41
10	0.533	605.4	-3.46	-48.66
11	0.589	632.6	-3.25	-45.71

Tablo 4.29'da verilen sonuçlara göre PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değeri pH=1'de -6.73 mV, pH=11'de ise -45.71 mV olarak ölçülmüştür. Sonuçlara göre zeta potansiyeli asidik değerlerden bazik değerlere gidildikçe negatif alanda yükselmiştir. Sonuçlara göre maksimum zeta potansiyeli değeri pH=6'da -85.18 mV olarak ölçülmüştür. PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin

polidispersite değeri 0.14 ile 0.60 arasında değişmekte olup, PMVEMA-PRG3K parçacıklarının dağılımı çalışılan pH aralığında monodisperstir. PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu değeri bazik değerlerde ortalama 500 nm olarak ölçülmüş, pH=2 değerinden başlamak üzere asidik yöne gidildikçe artmıştır. PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemi zeta potansiyel değerlerine göre çalışılan pH aralığında negatif yüklenmiş ve bazik ortama gidildikçe artan zeta potansiyel değerlerine göre kararlılığı da artmıştır.

PMVEMA-PRG3K'nın farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.45'te verilmiştir.



Şekil 4.45 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerinde aktivitesindeki değişim

Şekil 4.45'te verilen PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin farklı pH değerlerindeki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre, yaklaşık 240 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermiştir. Sonuçlara göre maksimum aktivite pH=3'te, minimum aktivite pH=11'de görülmüştür.

4.8.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin kararlılığı ve aktivitesi üzerine zamanın etkisi farklı vücut sıvıları içerisinde incelendi. Bu amaçla %5'lik Dekstroz çözeltisi, PBS çözeltisi ve %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde hazırlanan numunelerin polidispersite, partikül boyutu, mobilite değeri ve zeta potansiyeli analizleri gerçekleştirildi. Ölçümler Zetasizer cihazı ile gerçekleştirildi.

4.8.3.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin %5'lik Dekstroz Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin kararlılığı %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.30'da verilmiştir.

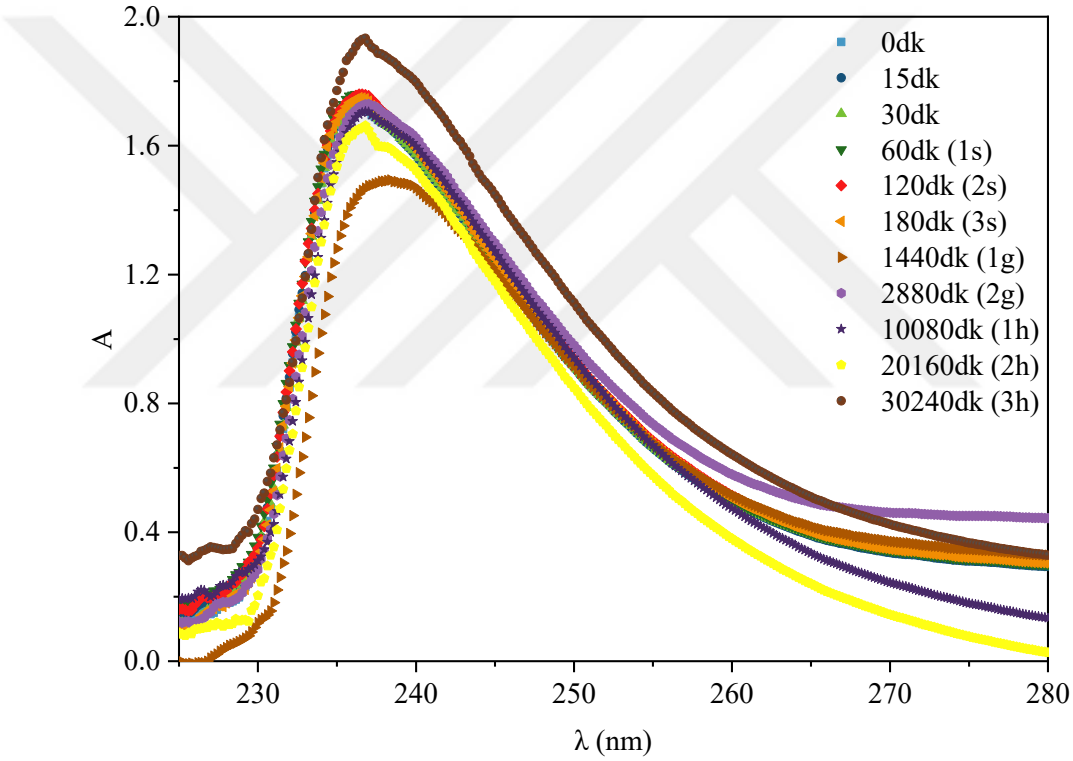
Tablo 4.30 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.369	470.5	-3.14	-44.22
15	0.377	502.8	-3.13	-44.08
30	0.476	391.3	-3.03	-42.71
60 (1s)	0.398	334.8	-3.30	-46.47
120 (2s)	0.385	508.9	-2.63	-37.06
180 (3s)	0.431	616.2	-2.99	-42.09
1440 (1g)	0.422	570.6	-2.73	-38.46
2880 (2g)	0.346	326.7	-2.63	-36.99
10080 (1h)	0.404	400.1	-2.34	-32.91
20160 (2h)	0.447	324.7	-1.73	-24.20
30240 (3h)	0.374	251.4	-2.13	-29.96

Tablo 4.30'da %5'lik Dekstroz çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.35-0.48 arasında olup, PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde monodispers dağılım

göstermektedir. PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 251-616 nm arasında, zeta potansiyeli değeri -24 mV ile -46 mV aralığındadır. PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.46'da verilmiştir.



Şekil 4.46 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.34'te gösterilen PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 237 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %5'lik Dekstroz içerisindeki sonuçlarına göre, 3. haftada maksimum absorbans göstermiş, zamanla aktivitede artma gözlenmiştir.

4.8.3.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin PBS Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

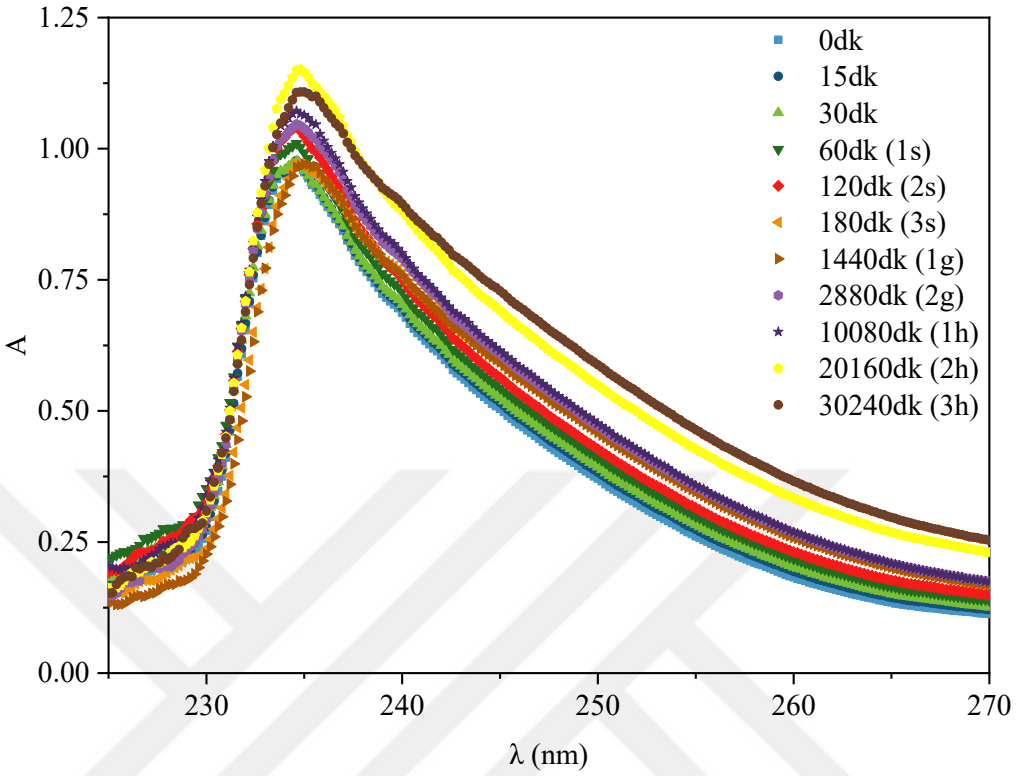
PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin kararlılığı PBS çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.31'de verilmiştir.

Tablo 4.31 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.429	552.8	-1.90	-26.77
15	0.444	782.1	-1.65	-23.22
30	0.357	763.5	-1.56	-22.00
60 (1s)	0.354	768.2	-1.65	-23.28
120 (2s)	0.385	780.6	-1.57	-22.13
180 (3s)	0.471	858.1	-1.69	-23.86
1440 (1g)	0.362	675.8	-1.06	-14.87
2880 (2g)	0.888	894.8	-1.36	-19.10
10080 (1h)	0.544	855.5	-1.26	-17.77
20160 (2h)	0.650	805.6	-1.05	-14.81
30240 (3h)	0.680	811.2	-1.02	-14.35

Tablo 4.31'de PBS çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.35-0.89 arasında olup, PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 553-895 nm arasında, zeta potansiyel değerleri -14 mV ile -27 mV arasında değişmektedir. PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme göstermemiştir.

PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.47'de verilmiştir.



Şekil 4.47 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.47'de gösterilen PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 235 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin PBS çözeltisi içerisindeki sonuçlarına göre absorbans artarak 2. haftada maksimum aktiviteye ulaşan ilaç taşıma sisteminin absorbansı 2. haftadan sonra azalma eğilimi göstermiştir.

4.8.3.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Oranında Katalizörlü Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl Çözeltisi İçerisinde Kararlılığı ve Aktivitesi Üzerine Zaman Etkisinin İncelenmesi

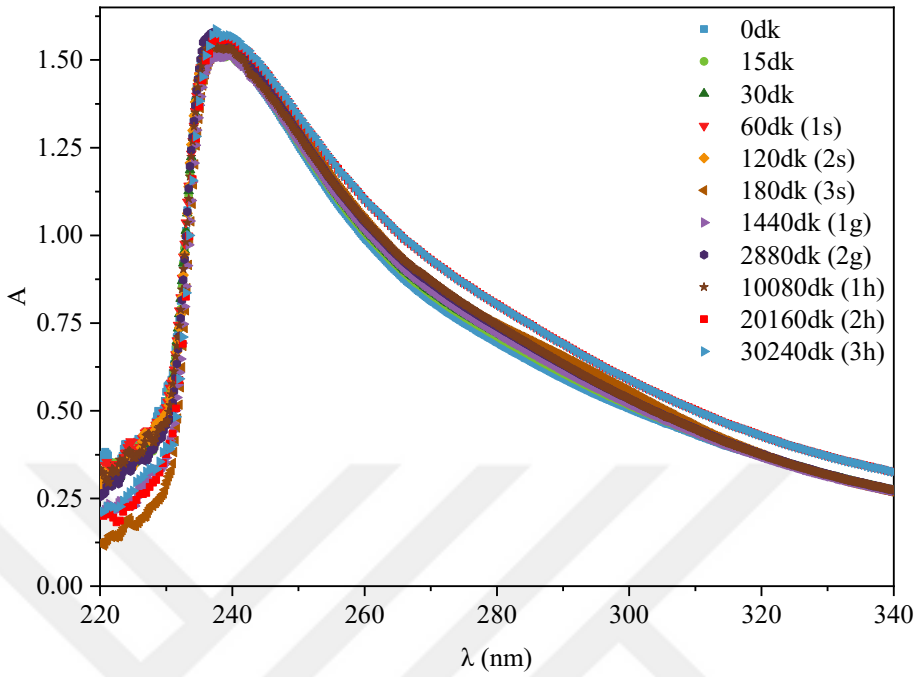
PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin kararlılığı %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde Zetasizer cihazı kullanılarak zamana göre incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.32'de verilmiştir.

Tablo 4.32 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeli sonuçları

Zaman (dk)	Polidispersite	Partikül Boyutu (nm)	Mobilite	Zeta Potansiyeli (mV)
0	0.142	182.2	-1.71	-24.02
15	0.074	189.3	-1.48	-20.85
30	0.128	186.0	-1.27	-17.95
60 (1s)	0.149	189.4	-1.12	-15.81
120 (2s)	0.164	187.1	-1.24	-17.48
180 (3s)	0.097	193.4	2.32	-32.64
1440 (1g)	0.049	202.8	-1.46	-20.53
2880 (2g)	0.097	192.1	-1.45	-20.47
10080 (1h)	0.079	194.0	-1.58	-22.30
20160 (2h)	0.105	194.5	-2.05	-28.87
30240 (3h)	0.098	202.9	-1.55	-21.84

Tablo 4.32'de %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içindeki PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri 0.05-0.15 arasında olup, PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde monodispers dağılım göstermektedir. PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu 182-203 nm arasında, zeta potansiyeli değeri -16 mV ile -33 mV aralığındadır. PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemi %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde negatif yüklenmiş olup, çalışılan zaman aralığında kararlılığını koruyarak çözeltide herhangi bir çökelme gözlenmemiştir.

PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içinde aktivitesindeki değişim UV/VIS spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 4.48'de verilmiştir.



Şekil 4.48 PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre aktivitesindeki değişim

Şekil 4.48'de gösterilen PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamana göre olan sonuçlarına göre, 238 nm dalga boyunda maksimum absorbans gözlenmiştir. PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki sonuçlarına göre absorbans zamanla değişmemiş, aktivitesini korumuştur.

5
SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu bölümde katalizörlü ve katalizörsüz ortamda sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemleri önce % ilaç bağlanma ve ortalama molekül ağırlıkları açısından karşılaştırılacak, daha sonra sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin partikül boyutu ve zeta potansiyeli karşılaştırmaları mide özsuyu (gastrik sıvı, pH=1.5-3.5) ve bağırsak ortamı (pH=6-8) pH değerleri göz önüne alınarak yapılacaktır[188–190]. Polimer-ilaç taşıma sistemlerinin partikül boyutu ve zeta potansiyel değerleri bu sistemlerin biyoyararlanım, çözünme ve immünotoksisite gibi özelliklerini doğrudan etkilemektedir. Partikül boyutu, suda çözünürlüğü az olan ilaç etken maddeleri için yarılanma ömrü, kararlılık, absorpsiyon gibi tedavi performansını etkileyen özellikleri kontrol etmek açısından önemlidir[191]. Partikül boyutu küçüldükçe çözünürlük artar fakat daha hızlı çözünürlük konsantrasyon kontrolü zorluğu, aşırı dozlama veya kısa yarı-ömür ihtimalini de beraberinde getirir[192]. Bu nedenle boyut karşılaştırmalarında çözünürlük hızları açısından göz önünde bulundurulacaktır.

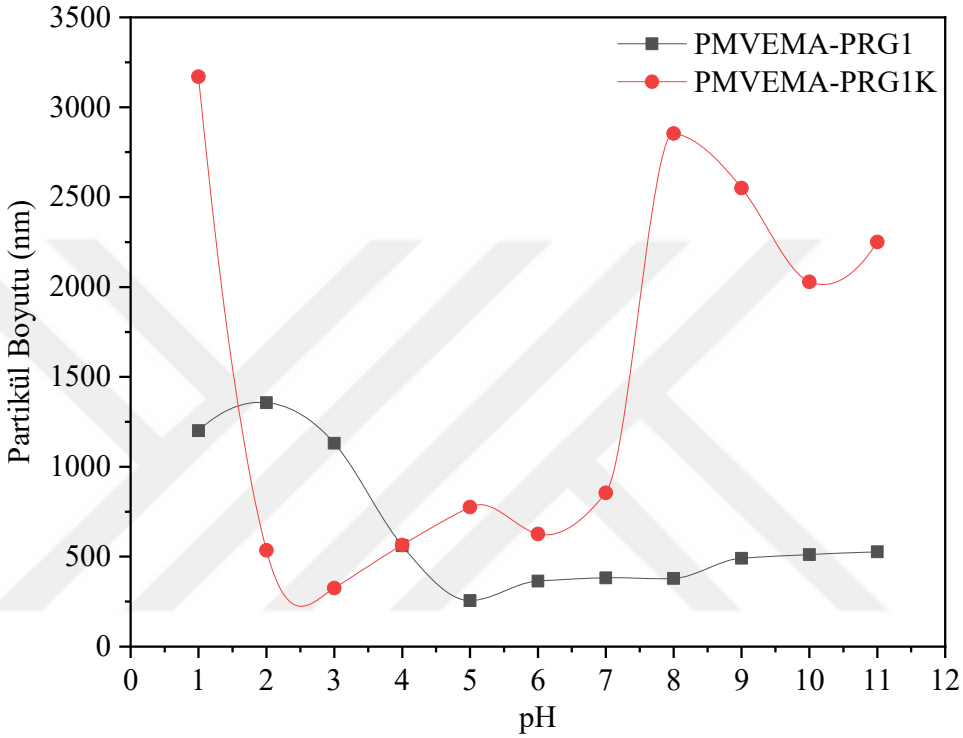
5.1 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ile Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü İlaç Taşıma Sistemlerinin İlaç Bağlanma Miktarı, Ortalama Molekül Ağırlığı, Boyut ve Kararlılık Karşılaştırması

PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin % ilaç bağlanma oranları Bölüm 4'te sırasıyla %6 ve %12 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemi %50 oranında daha fazla ilaç etken maddesi içermektedir.

PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ değerleri sırasıyla 85864.67 ve 225395.60 olarak hesaplandı. PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ değerleri sırasıyla 90697.56 ve 238081.97 olarak hesaplandı. Buna göre,

PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ değerleri %5.33 oranında daha yüksektir.

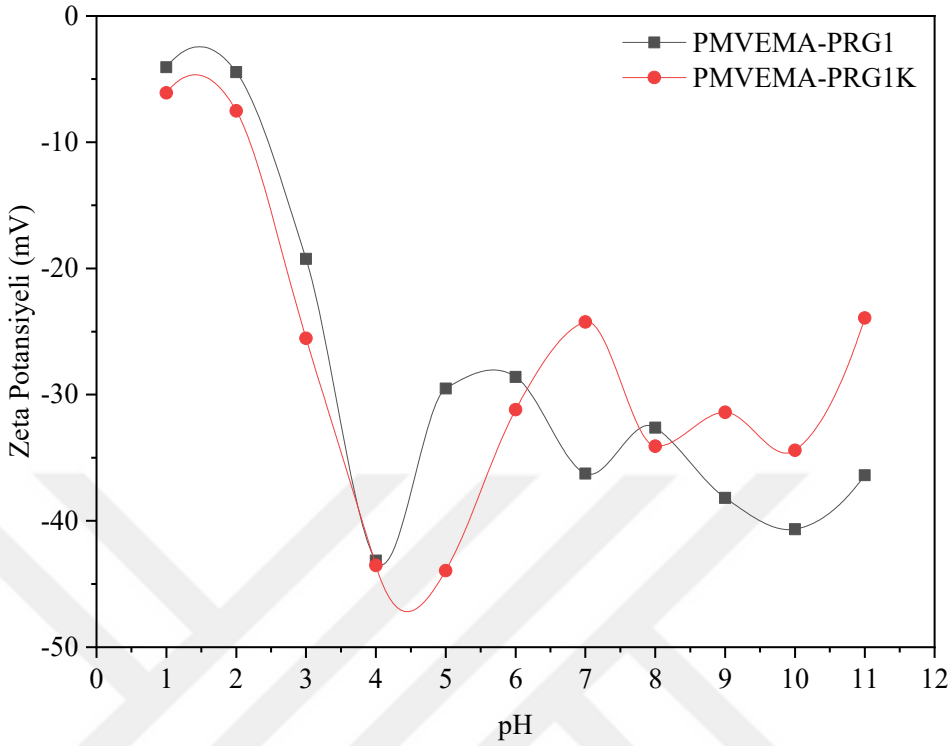
Sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak boyut değişimleri Şekil 5.1'de gösterilmiştir.



Şekil 5.1 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin pH'ın fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimi karşılaştırması

Şekil 5.1'de verilen karşılaştırmaya göre gastrik pH değerlerinde PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemi daha düşük boyuta sahiptir, yani çözünürlüğü daha fazladır. Fakat bağırsak pH değerlerine bakıldığı zaman PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sistemi daha düşük boyuta sahiptir, yani çözünürlüğü daha yüksektir.

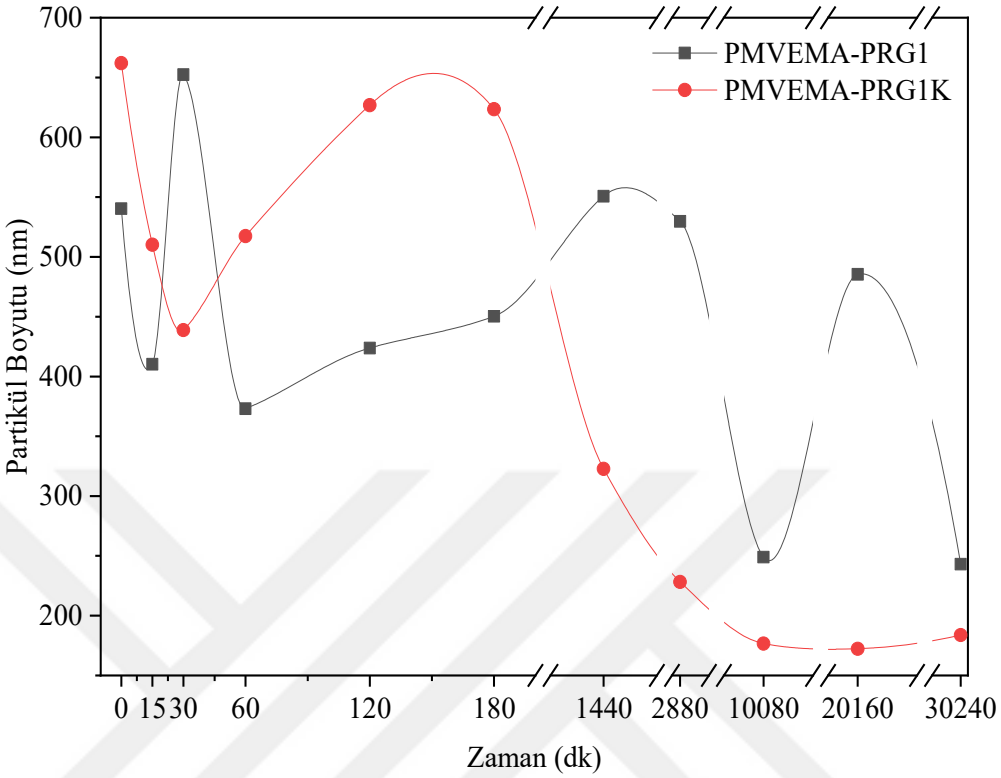
Sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırması Şekil 5.2'de gösterilmiştir.



Şekil 5.2 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin pH'ın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimi karşılaştırması

Şekil 5.2'de verilen karşılaştırmaya göre gastrik pH değerlerinde PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin her ikisi de ortalama -5 mV zeta potansiyeli değerine sahiptir. Bağırsak pH değerlerine bakıldığı zaman PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sistemi negatif alanda daha yüksek zeta potansiyeli değerine sahiptir, yani daha kararlıdır.

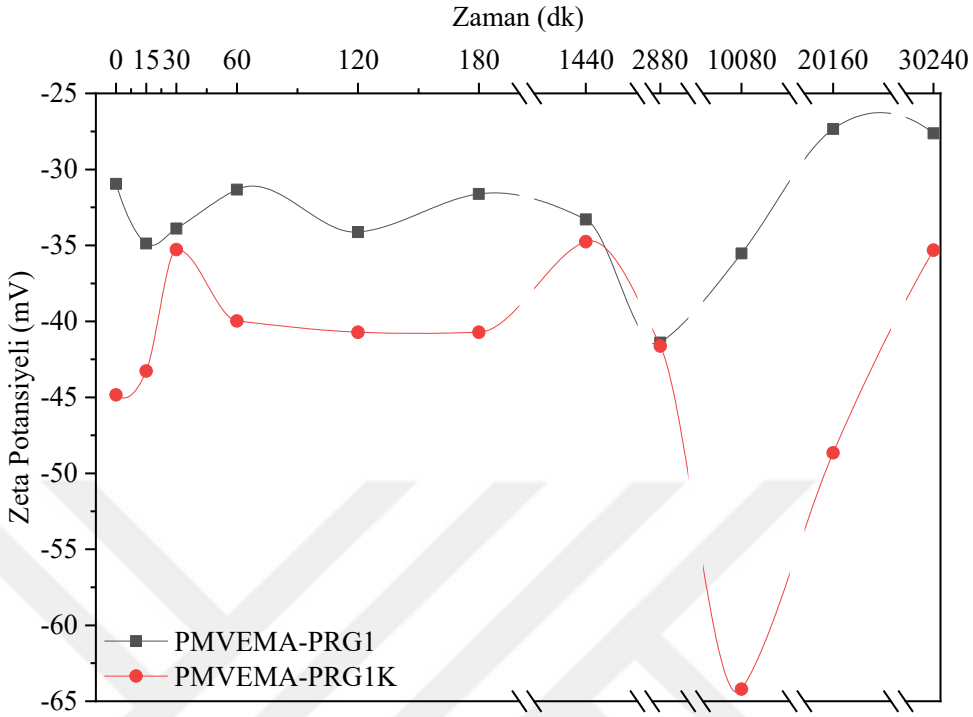
Sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırması Şekil 5.3'te gösterilmiştir.



Şekil 5.3 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.3'te verilen karşılaştırmaya göre, sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki boyutları birbirine yakın olup 200-650 nm aralığında değişmektedir ve çalışılan zaman aralığında çok fazla değişmemektedir.

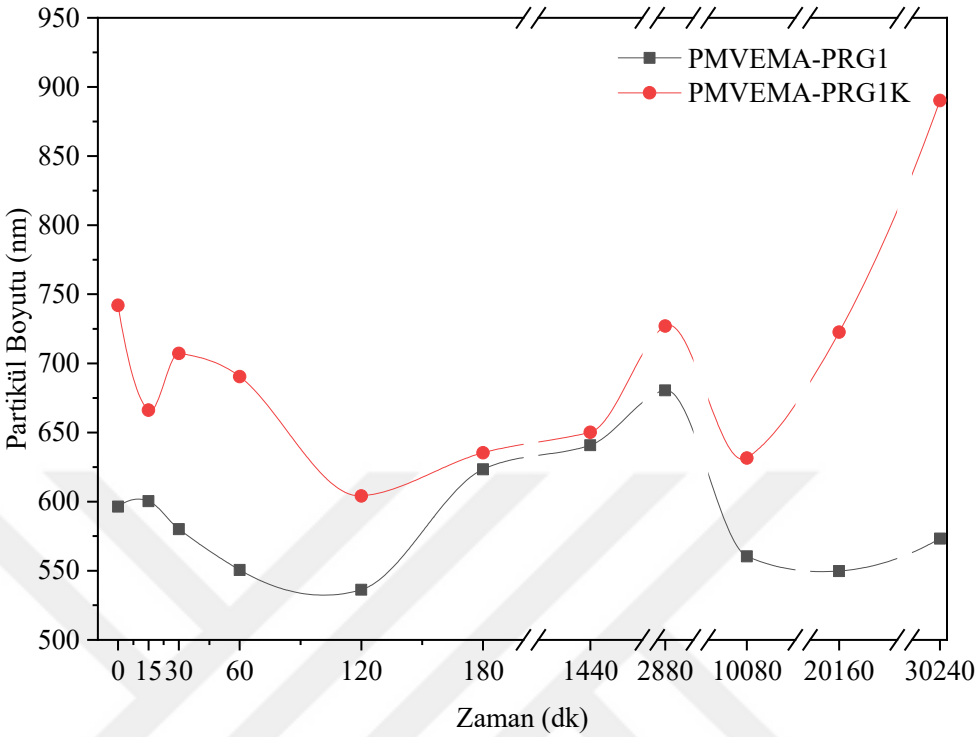
Sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırması Şekil 5.4'te gösterilmiştir.



Şekil 5.4 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.4'te verilen karşılaştırmaya göre, sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisindeki zeta potansiyelleri birbirine yakındır. 2. günden sonra her iki ilaç taşıma sisteminin de zeta potansiyelleri çok az düşmüş ve çalışılan zaman aralığında herhangi bir çökelme, bir araya gelme gözlenmemiş, kararlılıklarını korumuşlardır.

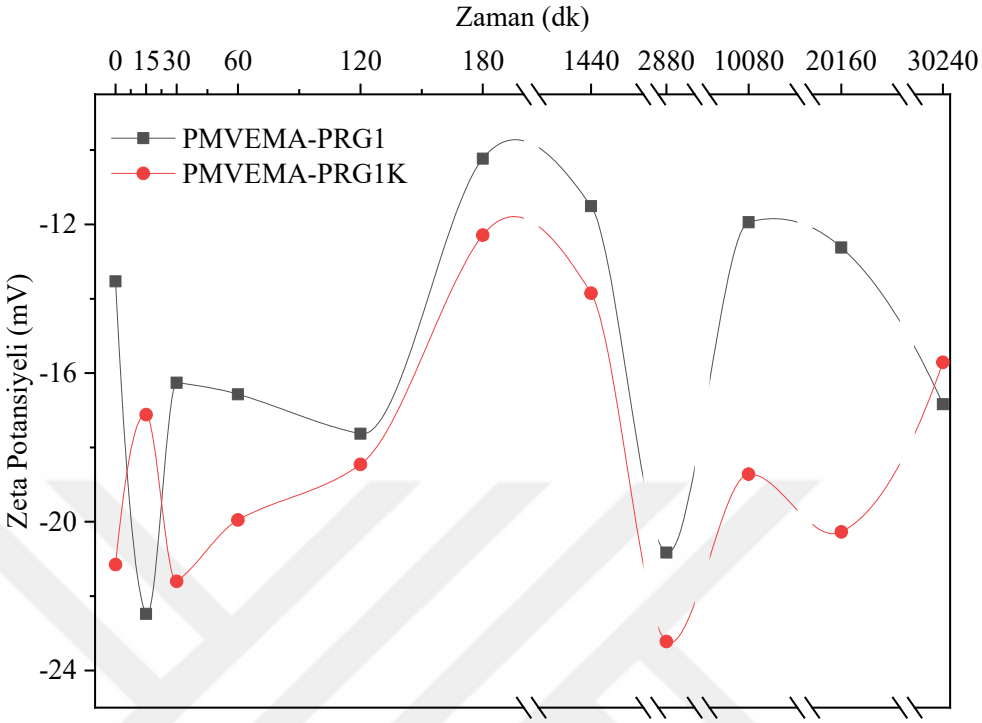
Sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırması Şekil 5.5'te gösterilmiştir.



Şekil 5.5 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.5'te verilen karşılaştırmaya göre, sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisindeki zeta potansiyelleri birbirine yakındır ve zaman değiştikçe fazla değişmemiştir.

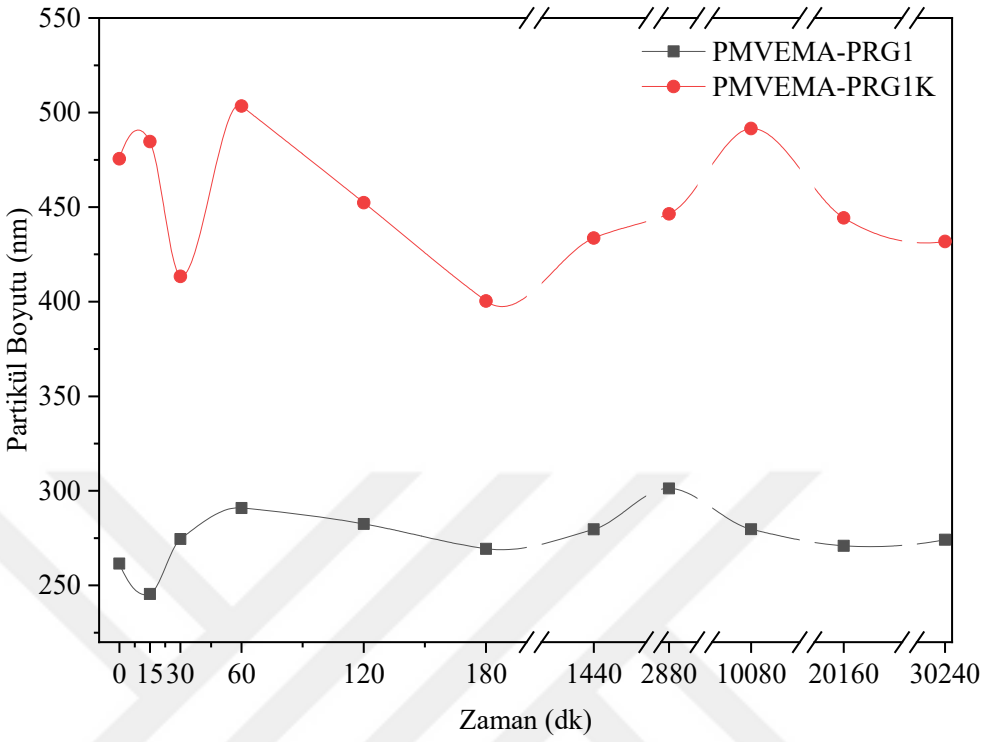
Sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırması Şekil 5.6'da gösterilmiştir.



Şekil 5.6 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.6'da verilen karşılaştırmaya göre, sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisindeki zeta potansiyelleri birbirine yakın olup -10 mV ile -25 mV arasında değişmektedir. Çalışılan zaman aralığında herhangi bir çökelme gözlenmemiş ve kararlılıklarını korumuşlardır.

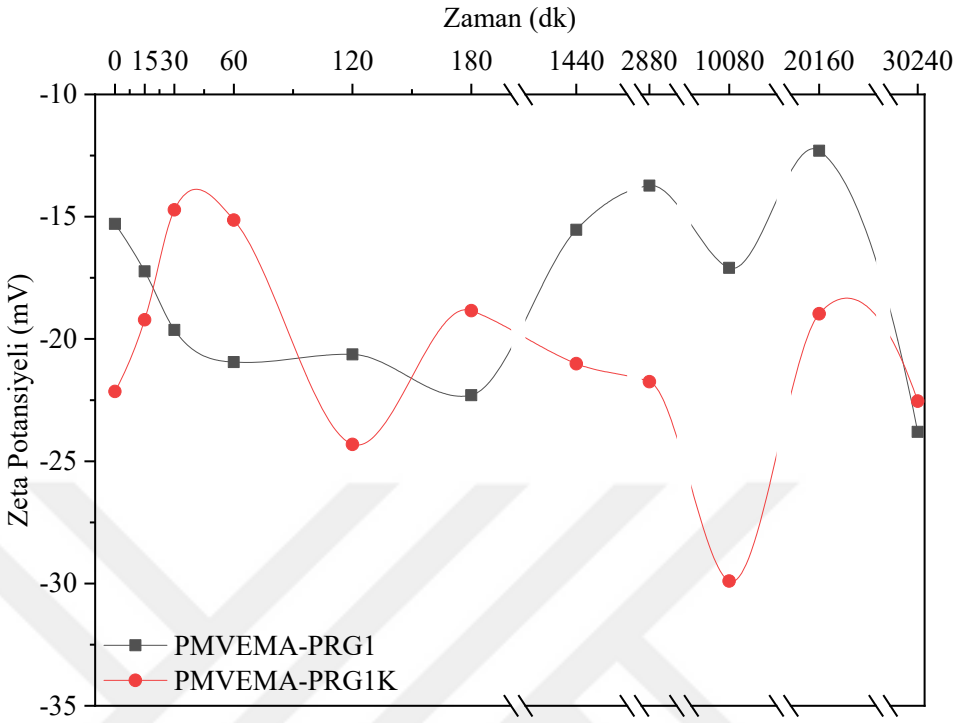
Sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırması Şekil 5.7'de gösterilmiştir.



Şekil 5.7 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.7'de verilen karşılaştırmaya göre, sentezlenen PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki partikül boyutu PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sistemine göre yaklaşık %50 oranında daha fazladır. Bu sonuca göre sentezlenen PMVEMA-PRG1 ilaç taşıma sisteminin çözünürlüğü %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde sentezlenen PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sisteminden daha fazladır.

Sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırması Şekil 5.8'de gösterilmiştir.



Şekil 5.8 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:1) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması

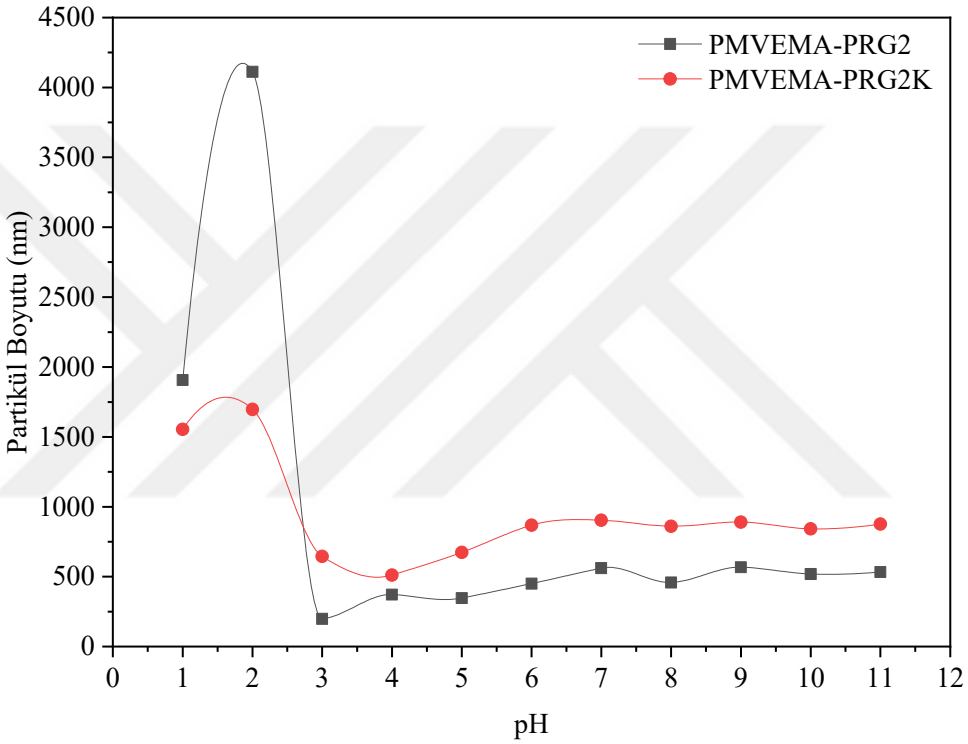
Şekil 5.8'de verilen karşılaştırmaya göre, sentezlenen PMVEMA-PRG1 ve PMVEMA-PRG1K ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki zeta potansiyeli değerleri birbirine yakındır ve zaman değiştikçe fazla değişmemiştir.

5.2 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ile Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü İlaç Taşıma Sistemlerinin İlaç Bağlanma Miktarı, Ortalama Molekül Ağırlığı, Boyut ve Kararlılık Karşılaştırması

PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin % ilaç bağlanma oranları Bölüm 4'te sırasıyla %24 ve %13 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sistemi %45.83 oranında daha fazla ilaç etken maddesi içermektedir.

PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ değerleri sırasıyla 100363.13 ve 263454.19 olarak hesaplandı. PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ değerleri sırasıyla 91503.04 ve 240196.37 olarak hesaplandı. Buna göre, PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ değerleri %8.83 oranında daha yüksektir.

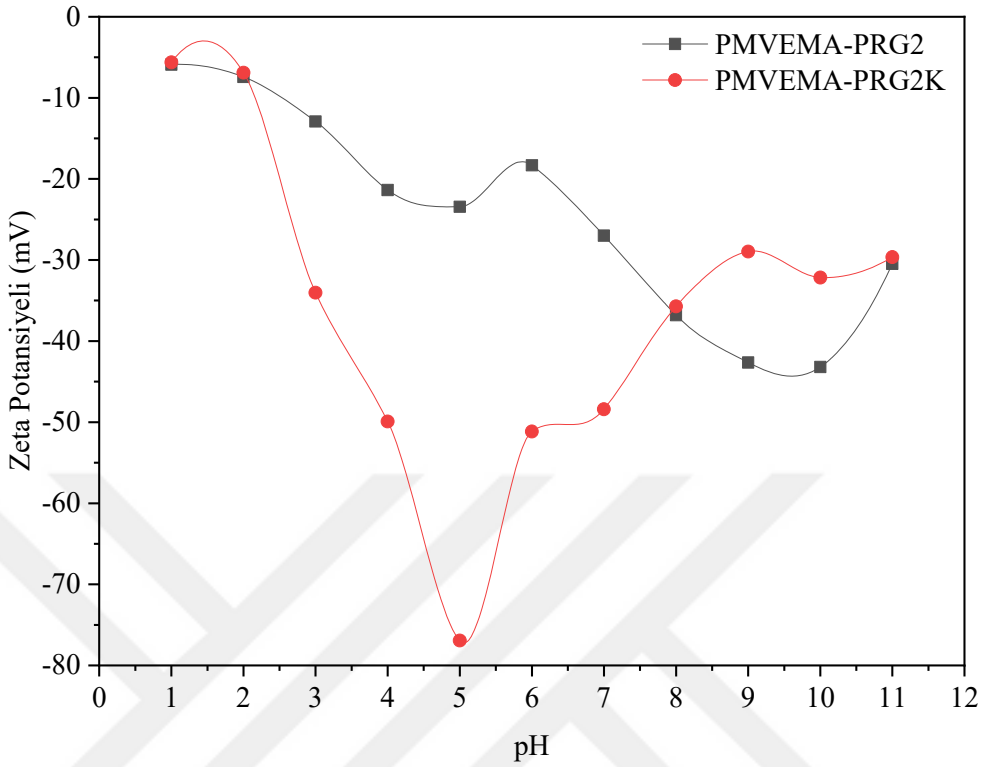
Sentezlenen PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak boyut değişimleri Şekil 5.8'de gösterilmiştir.



Şekil 5.9 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimi karşılaştırması

Şekil 5.9'da verilen karşılaştırmaya göre gastrik pH değerlerinde PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemi daha düşük boyuta sahiptir, yani çözünürlüğü daha fazladır. Fakat bağırsak pH değerlerine bakıldığı zaman PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sistemi daha düşük boyuta sahiptir, yani çözünürlüğü daha yüksektir.

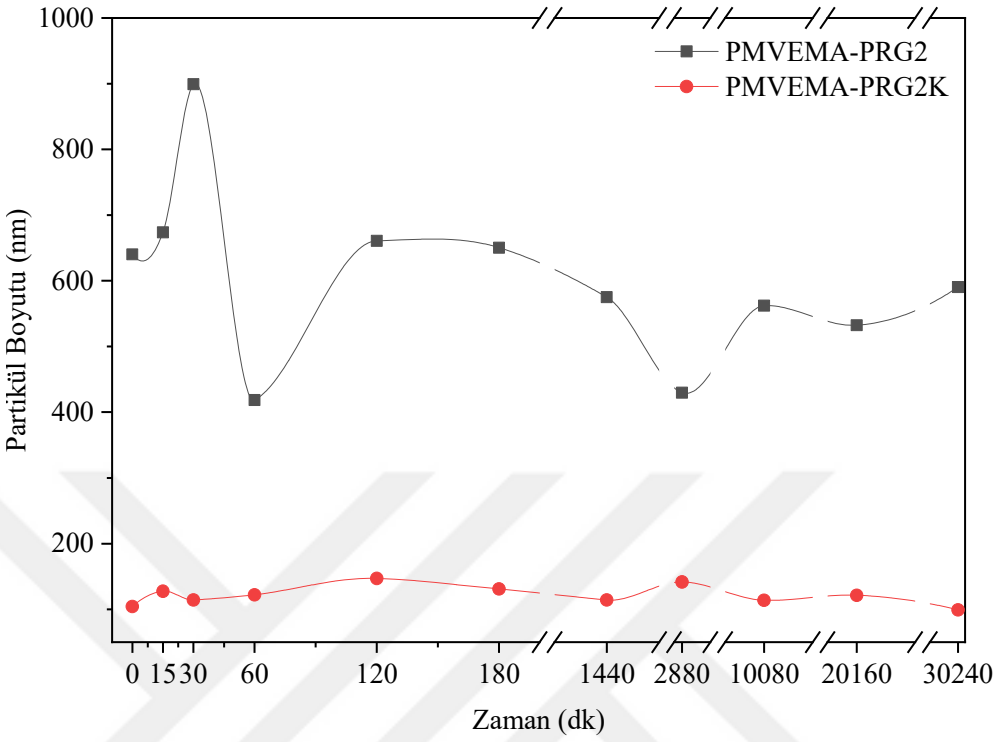
Sentezlenen PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri Şekil 5.10'da gösterilmiştir.



Şekil 5.10 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimi karşılaştırması

Şekil 5.10'da verilen karşılaştırmaya göre gastrik pH değerlerinde PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin her ikisi de ortalama -5 mV zeta potansiyeli değerine sahiptir. Bağırsak pH değerlerine bakıldığı zaman PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemi negatif alanda çok daha yüksek zeta potansiyeli değerine sahiptir, yani daha kararlıdır.

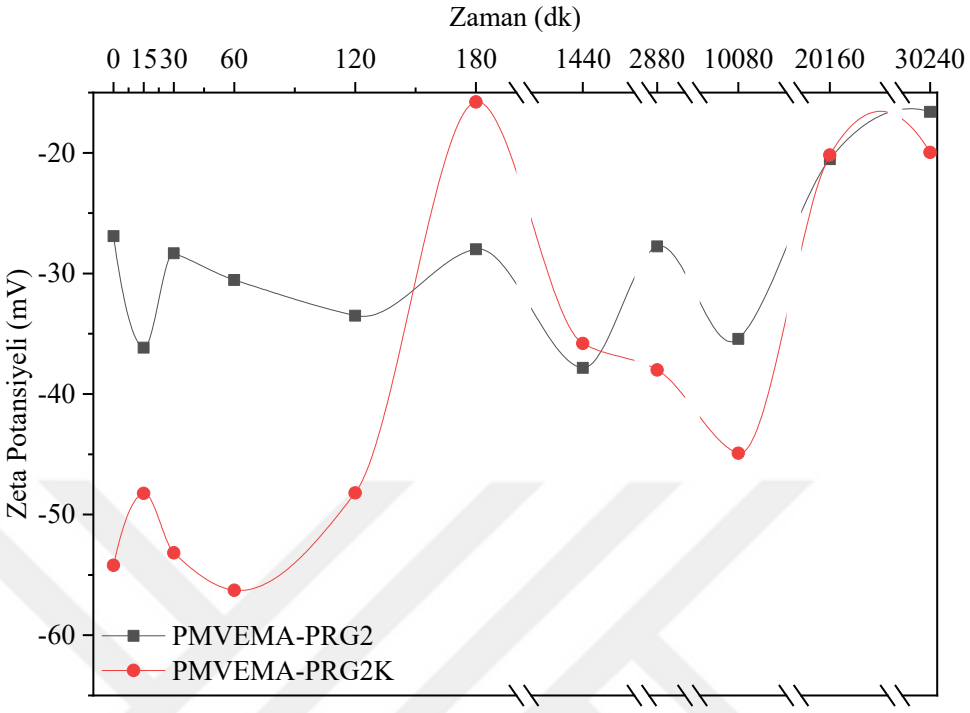
Sentezlenen PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırması Şekil 5.11'de gösterilmiştir.



Şekil 5.11 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.11'de verilen karşılaştırmaya göre, sentezlenen PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sistemi %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde sentezlenen PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma siteminden %80 oranında daha büyük partikül boyutuna sahiptir. Bu sonuca göre PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin çözünürlüğü %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminden daha fazladır.

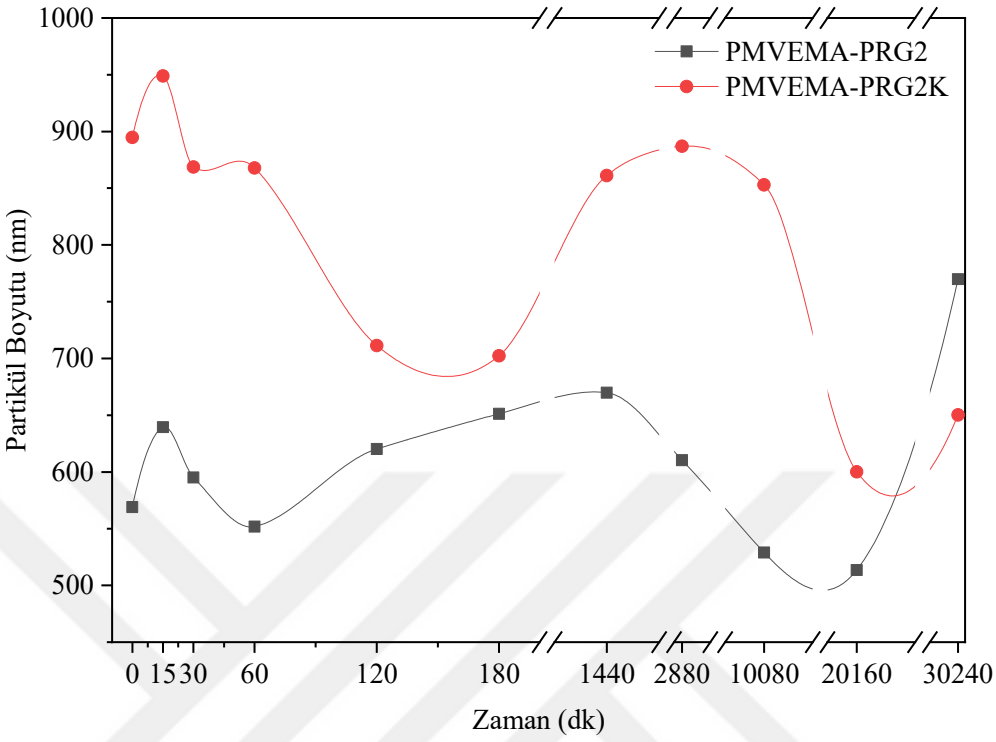
Sentezlenen PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırması Şekil 5.12'de gösterilmiştir.



Şekil 5.12 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.12'de verilen karşılaştırmaya göre %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde alınan ilk analizlerde, sentezlenen PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerleri PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminden daha fazla iken, zaman geçtikçe değerler birbirine yaklaşmıştır.

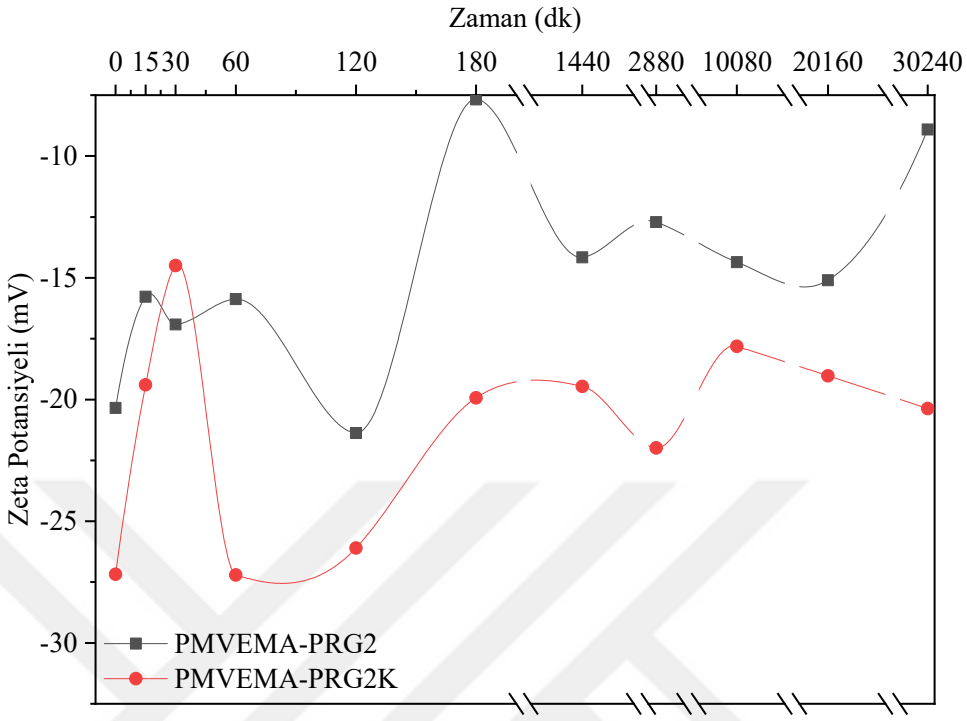
Sentezlenen PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırması Şekil 5.13'te gösterilmiştir.



Şekil 5.13 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.13'te verilen karşılaştırmaya göre, sentezlenen PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemi PBS çözeltisi içerisinde sentezlenen PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma siteminden %25 oranında daha büyük partikül boyutuna sahiptir. Bu sonuca göre PMVEMA-PRG2 ilaç taşıma sisteminin çözünürlüğü %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sisteminden daha fazladır.

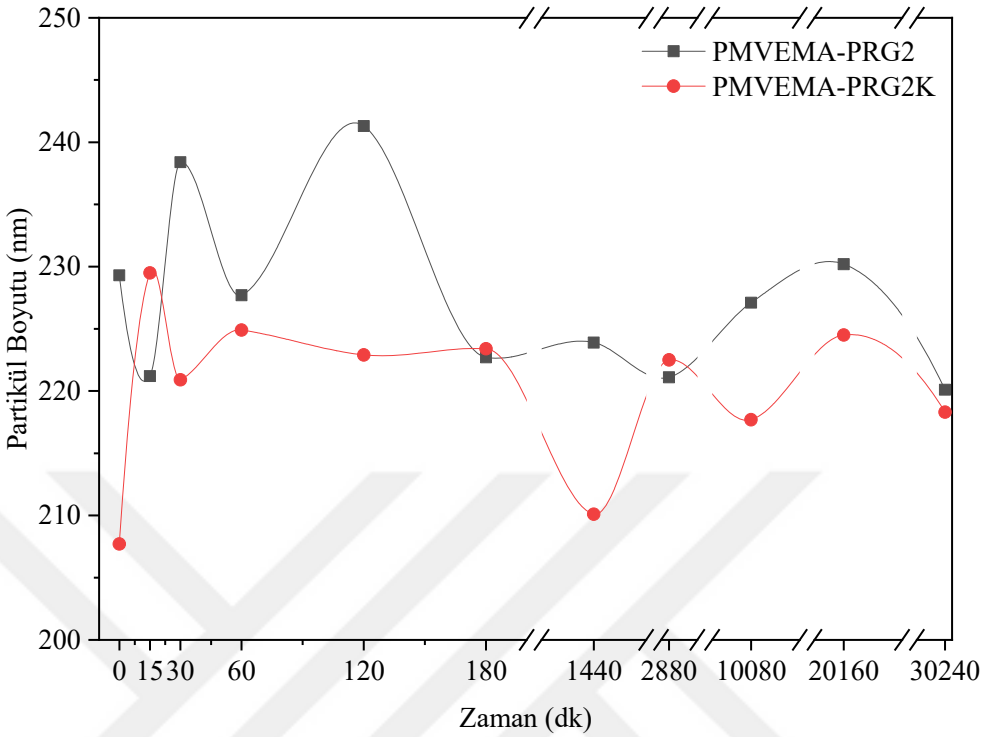
Sentezlenen PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırması Şekil 5.14'te gösterilmiştir.



Şekil 5.14 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.14'te verilen karşılaştırmaya göre, sentezlenen PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisindeki zeta potansiyelleri birbirine yakındır ve zaman değiştikçe fazla değişmemiştir.

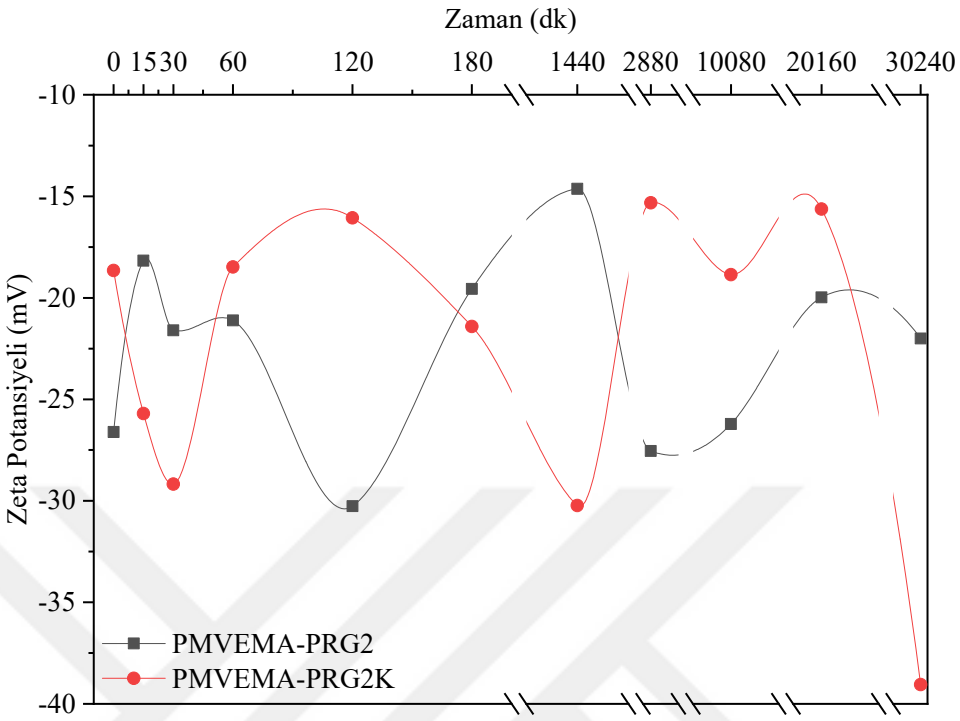
Sentezlenen PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırması Şekil 5.15'te gösterilmiştir.



Şekil 5.15 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.15'te verilen karşılaştırmaya göre, sentezlenen PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki partikül boyutu değerleri birbirlerine yakındır ve zamanda fazla değişime uğramamışlardır.

Sentezlenen PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırması Şekil 5.16'da gösterilmiştir.



Şekil 5.16 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması

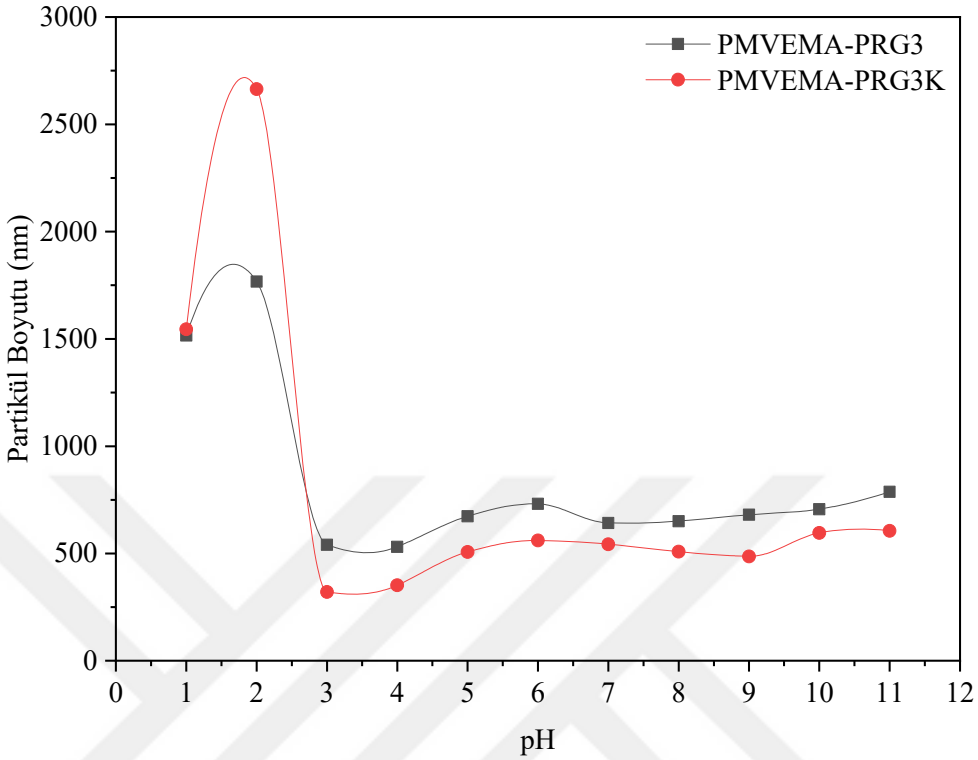
Şekil 5.16'da verilen karşılaştırmaya göre, sentezlenen PMVEMA-PRG2 ve PMVEMA-PRG2K ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki zeta potansiyeli değerleri birbirine yakındır ve zaman değiştikçe fazla değişmemiştir.

5.3 Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ile Poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü İlaç Taşıma Sistemlerinin İlaç Bağlanma Miktarı, Ortalama Molekül Ağırlığı, Boyut ve Kararlılık Karşılaştırması

PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin % ilaç bağlanma oranları Bölüm 4'te sırasıyla %24 ve %16 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sistemi %33.33 oranında daha fazla ilaç etken maddesi içermektedir.

PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ değerleri sırasıyla 100363.13 ve 263454.19 olarak hesaplandı. PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ değerleri sırasıyla 93919.48 ve 246539.56 olarak hesaplandı. Buna göre, PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin $\overline{M_n}$ ve $\overline{M_w}$ değerleri %6.42 oranında daha yüksektir.

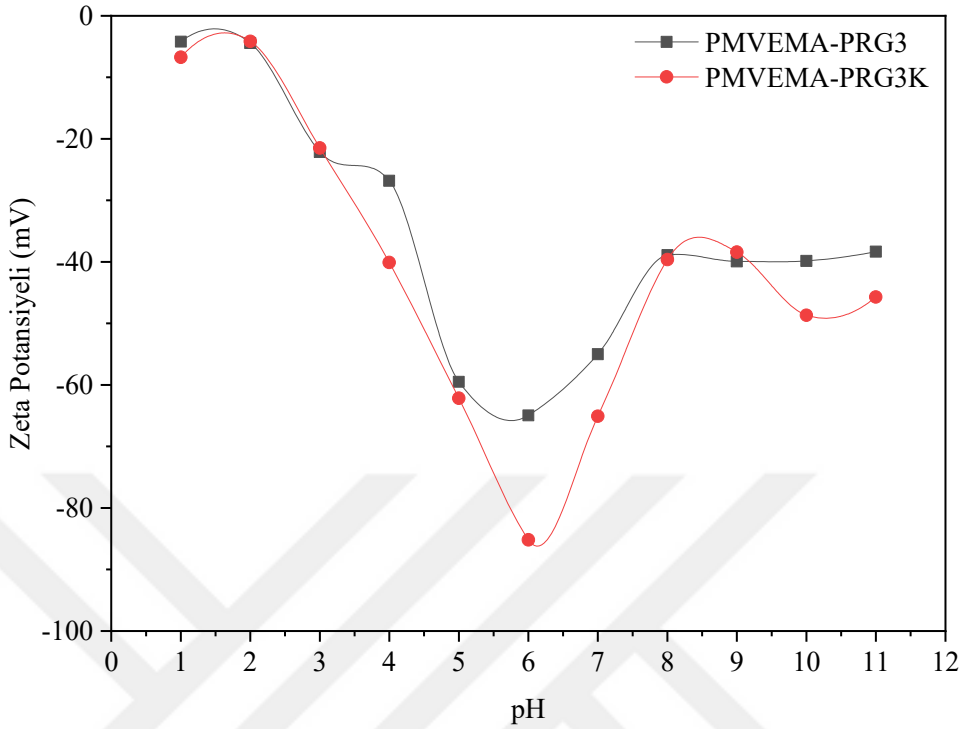
Sentezlenen PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak boyut değişimleri Şekil 5.17'de gösterilmiştir.



Şekil 5.17 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimi karşılaştırması.

Şekil 5.17'de verilen karşılaştırmaya göre gastrik pH değerlerinde PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sistemi daha düşük boyuta sahiptir, yani çözünürlüğü daha fazladır. Fakat bağırsak pH değerlerine bakıldığı zaman PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemi daha düşük boyuta sahiptir, yani çözünürlüğü daha yüksektir

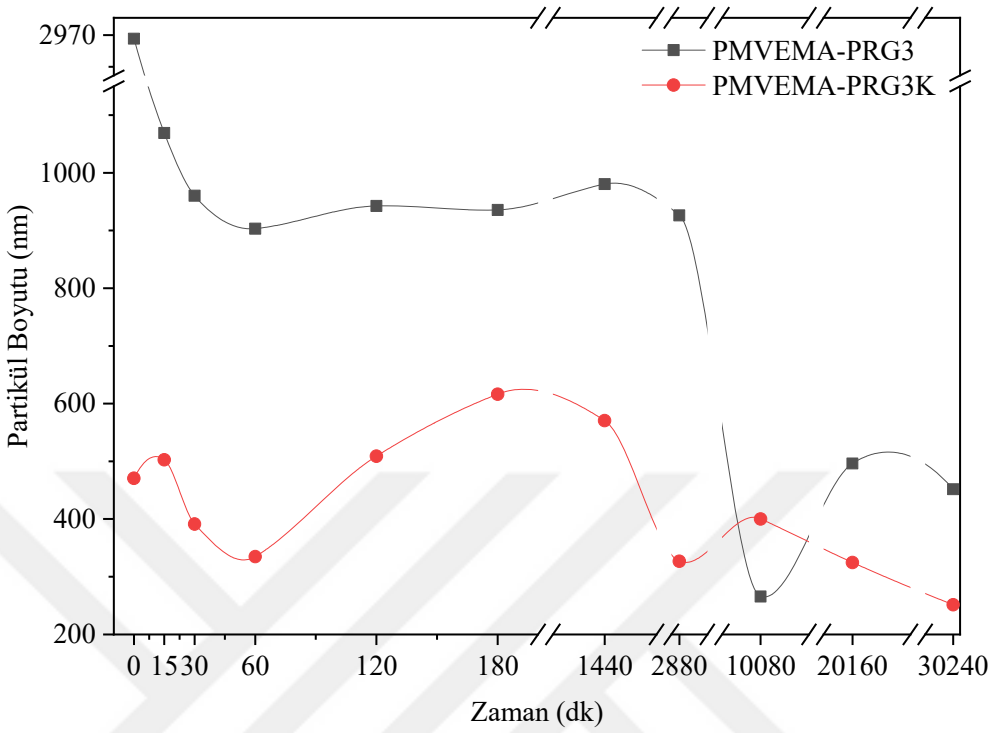
Sentezlenen PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri Şekil 5.18'de gösterilmiştir.



Şekil 5.18 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin pH fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimi karşılaştırması

Şekil 5.18'de verilen karşılaştırmaya göre gastrik pH değerlerinde PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin her ikisi de ortalama -5 mV zeta potansiyeli değerine sahiptir. Bağırsak pH değerlerine bakıldığı zaman PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemi negatif alanda daha yüksek zeta potansiyeli değerine sahiptir, yani daha kararlıdır.

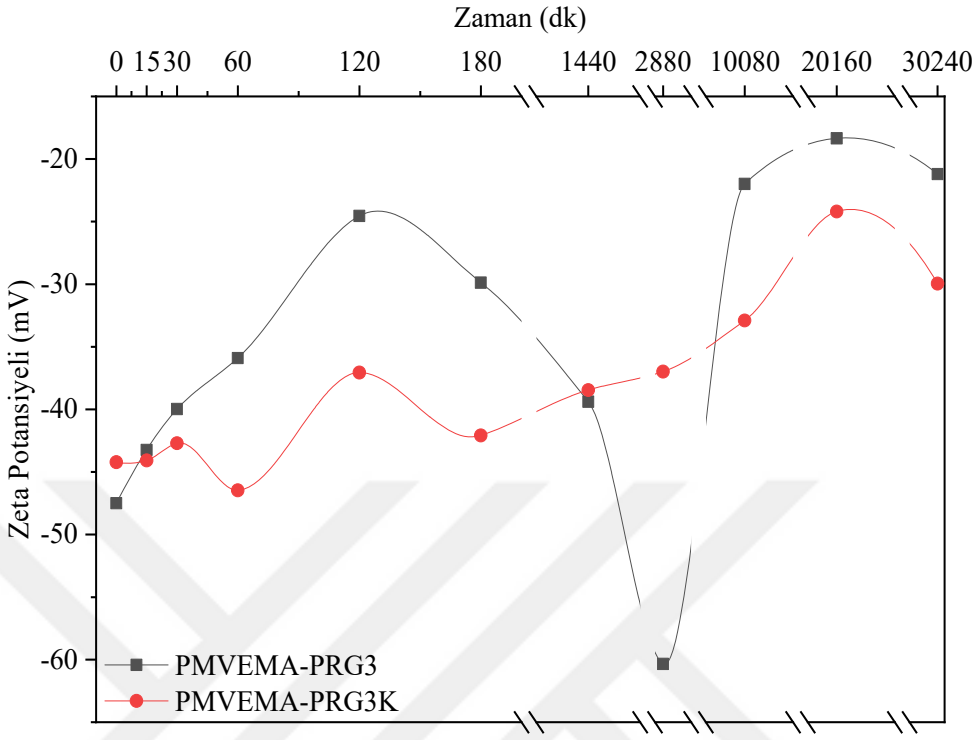
Sentezlenen PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırması Şekil 5.19'da gösterilmiştir.



Şekil 5.19 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.19'da verilen karşılaştırmaya göre %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde, sentezlenen PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin partikül boyutu ilk zamanlarda PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminden oldukça büyük olarak ölçüldü, fakat birinci haftadan itibaren boyut düşerek PMVEMA-PRG3K seviyesine gerilemiştir.

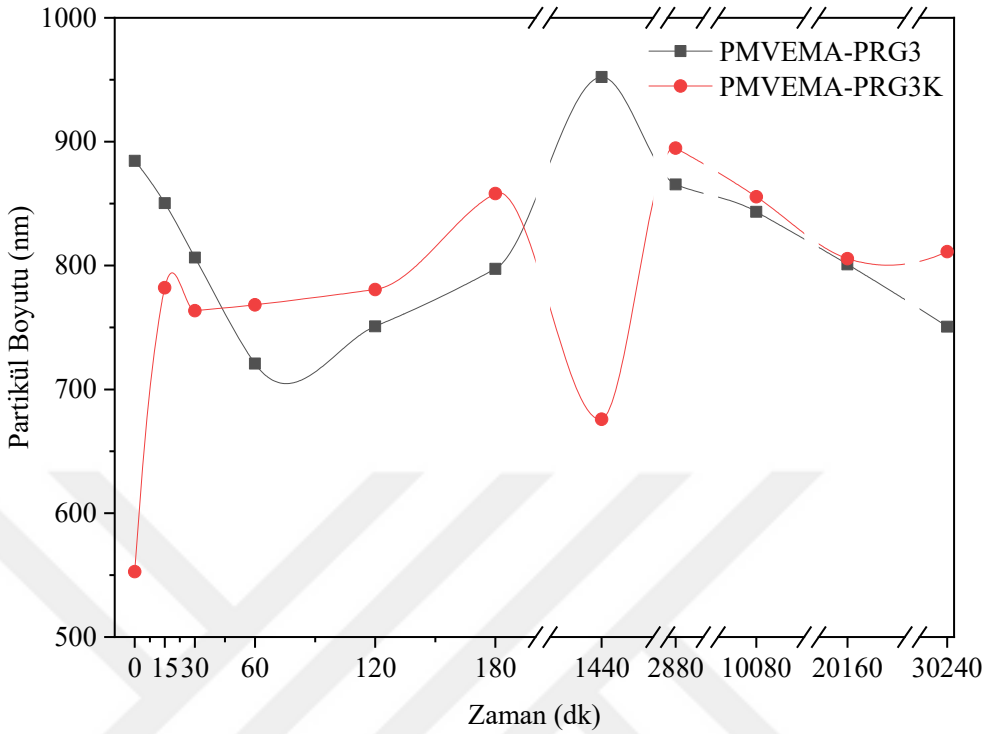
Sentezlenen PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırması Şekil 5.20'de gösterilmiştir.



Şekil 5.20 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.20'de verilen karşılaştırmaya göre %5'lik Dekstroz çözeltisi içerisinde alınan ilk analizlerde, sentezlenen PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin zeta potansiyelleri birbirine yakındır. Sentezlenen iki taşıma sisteminin zeta potansiyeli değerlerinde de zaman geçtikçe hafifçe azalma gözlemlenmiştir.

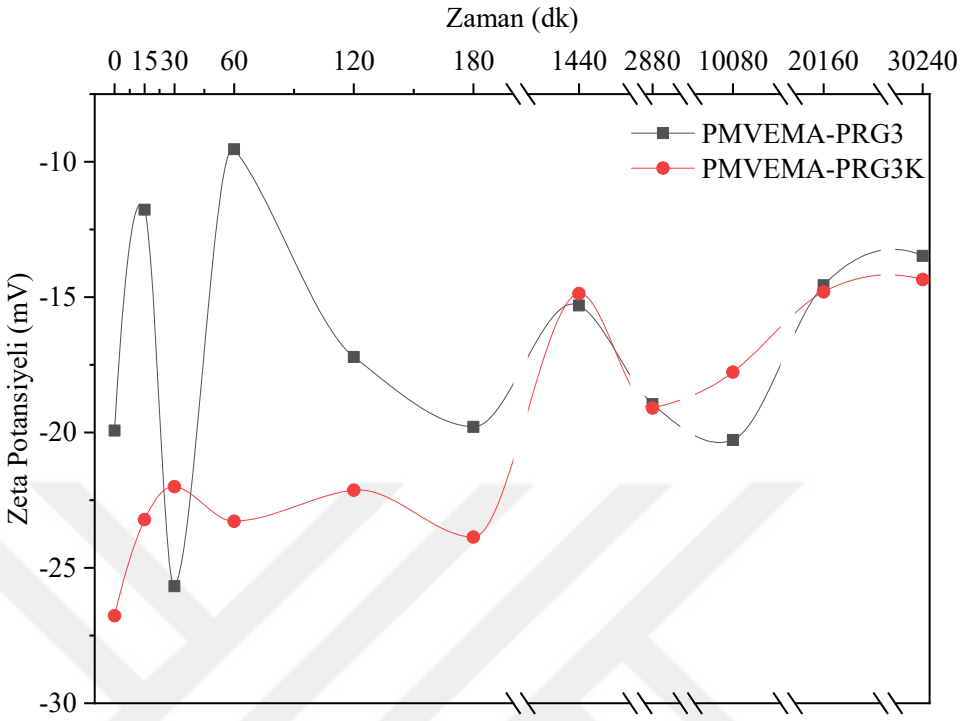
Sentezlenen PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırması Şekil 5.21'de gösterilmiştir.



Şekil 5.21 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.21'de verilen karşılaştırmaya göre PBS çözeltisi içerisinde, sentezlenen PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin boyutları birbirlerine yakındır.

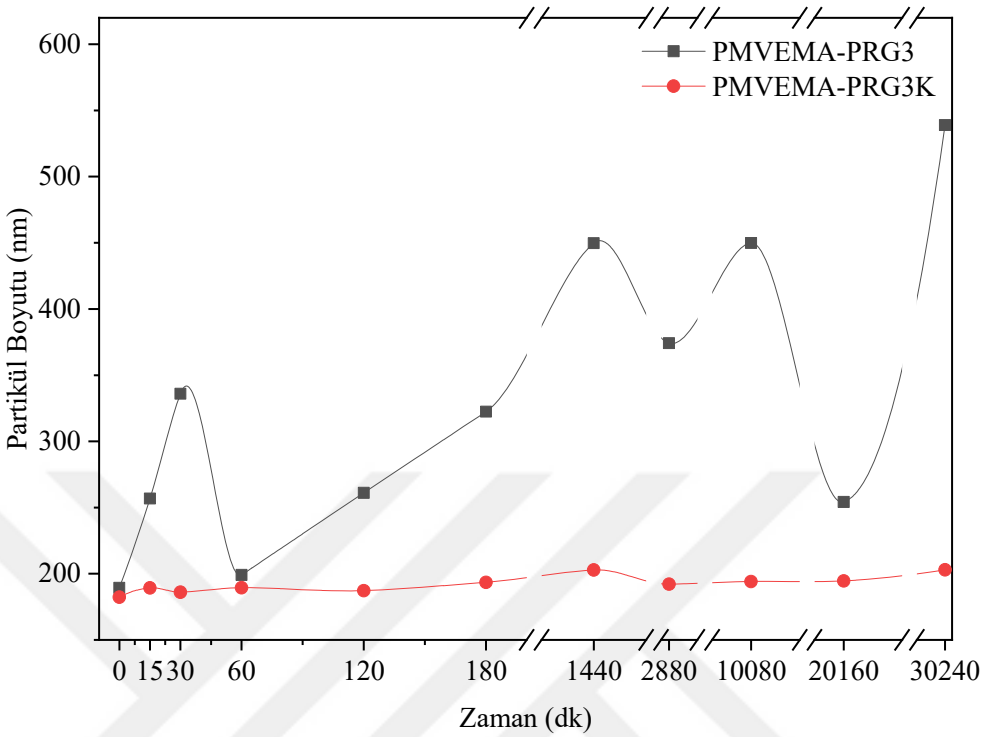
Sentezlenen PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırması Şekil 5.22'de gösterilmiştir.



Şekil 5.22 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin PBS çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.22'de verilen karşılaştırmaya göre PBS çözeltisi içerisinde, sentezlenen PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin zeta potansiyeli değeri daha yüksek olarak ölçüldü. Fakat birinci haftadan itibaren zeta potansiyel değerleri birbirine yaklaşmıştır.

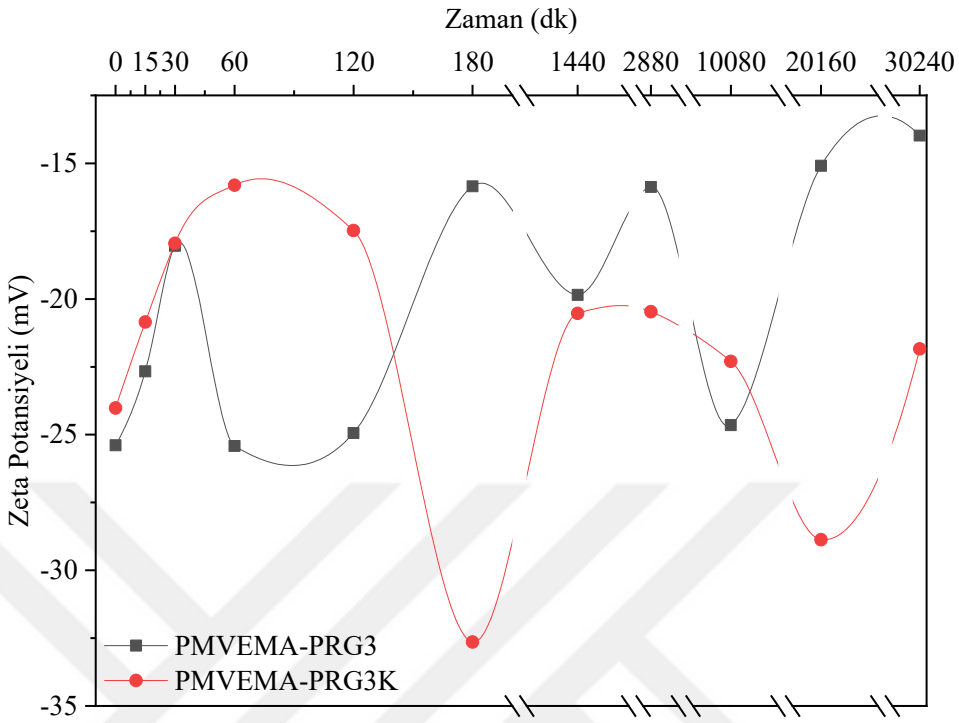
Sentezlenen PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırması Şekil 5.23'te gösterilmiştir.



Şekil 5.23 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak partikül boyutu değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.23'te verilen karşılaştırmaya göre %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde, sentezlenen PMVEMA-PRG3 ilaç taşıma sisteminin boyutu PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin boyutundan ortalama %50 oranında daha büyüktür. Sonuçlara göre boyut farkı zamanla fazla değişmemiştir. Buna göre %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde Sonuçlara göre PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sisteminin çözünürlüğü daha fazladır.

Sentezlenen PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zamanın fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırması Şekil 5.24'te gösterilmiştir.



Şekil 5.24 Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) ve Poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit)-Pregabalin (1:3) Katalizörlü ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisinde zaman fonksiyonu olarak zeta potansiyeli değişimleri karşılaştırılması

Şekil 5.24'te verilen karşılaştırmaya göre, sentezlenen PMVEMA-PRG3 ve PMVEMA-PRG3K ilaç taşıma sistemlerinin %0.9'luk İzotonik NaCl çözeltisi içerisindeki zeta potansiyeli değerleri birbirine yakındır ve zaman değiştikçe fazla değişmemiştir.

Bu çalışmada amaç, çözünürlüğü, kararlılığı ve yarılanma zamanı düşük olan Pregabalin ilaç etken maddesini poli(metil vinil eter-alt maleik anhidrit) kopolimerine çeşitli oranlarda kovalent bağ ile bağlayarak daha gelişmiş bir tedavi sağlamasına yardımcı olmaktır. Buna göre, Pregabalin ilaç etken maddesinin gastrik (pH=1.5-3.5) ortam şartlarında korunması ve kolon (bağırsak) (pH=6-8) şartlarında ise son derece çözünür, aktif ve kararlı olması amaçlandı. Literatüre göre, poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit) kopolimeri sahip olduğu biyo-uyumluluk ve düşük toksisite özellikleriyle beraber, bu çalışmada yapılan farklı pH değerleri ve simüle edilmiş vücut sıvıları testlerinde uygun bir kopolimer olduğunu kanıtlamıştır. Ayrıca literatürde de yer alan muko-yapışkan özelliği sayesinde Pregabalin ilaç aktif maddesinin yarılanma ömrü arttırıldı. Buna ek olarak PMVEMA kopolimerinin

gastrik şartlarda kararlılığı sayesinde Pregabalin ilaç aktif maddesinin buradan gelen etkilere karşı daha dayanıklı olması da sağlanmıştır. Sentezlenen polimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerleri, %5'lik Dekstroz, PBS ve %0.9'luk İzotonik NaCl şartlarındaki boyut (çözünürlük), zeta potansiyeli (kararlılık) ve aktivite sonuçlarına ve % ilaç bağlanma miktarına göre, poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-pregabalin (1:2) oranında ilaç taşıma sistemi en uygun sistem olarak seçilmiştir. Analiz sonuçlarına göre poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin (1:2) oranında ilaç taşıma sistemi kolon pH şartlarında ve simüle edilmiş vücut sıvısı ortamlarında yüksek çözünürlük, kararlılık ve aktiviteye ve ayrıca %24 oranında yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahiptir. Sıralanan bu özellikler poli(metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-pregabalin (1:2) oranında sentezlenen polimer-ilaç taşıma sistemi olarak kullanılmak üzere ilaç sanayinde kullanılma yüksek potansiyeline sahip olduğunu kanıtlar.

KAYNAKÇA

[1] J. Heller, J; Feijen, "No Title," *Control. Release*, vol. 1, p. 1, 1984.

[2] W. H. Helfand and D. L. Cowen, "Evolution of pharmaceutical oral dosage forms.," *Pharm. Hist.*, vol. 25, pp. 3–18, 1983.

[3] "The Nobel Prize in Chemistry 1953 - NobelPrize.org." https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1953/summary/. [Erişim Tarihi: 31-Jan-2020].

[4] H. Jatzkewitz, "Peptamin (glycyl-L-leucyl-mescaline) bound to blood plasma expander (polyvinylpyrrolidone) as a new depot form of a biologically active primary amine (mescaline)," *Z. Naturforsch*, vol. 10, pp. 27–31, 1955.

[5] H. Ringsdorf, "Structure and Properties of Pharmacologically Active Polymers," in *J Polym Sci Polym Symp*, 1975.

[6] K. P. Khomyakov, A. D. Virnik, and Z. A. Rogovin, "The Prolongation of the action of Pharmaceutical Preparations by Mixing or Combining Them with Polymers," *Russ. Chem. Rev.*, vol. 33, no. 9, pp. 462–467, 1964.

[7] D. J. Wright, J. T.; Burgess, *Long Acting Injections and Implants*. 2012.

[8] A. Abuchowski, T. Van Es, N. C. Palczuk, and F. F. Davis, "Alteration of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol," *J. Biol. Chem.*, 1977.

[9] A. Abuchowski, J. R. McCoy, N. C. Palczuk, T. van Es, and F. F. Davis, "Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase," *J. Biol. Chem.*, 1977.

[10] I. Ekladious, Y. L. Colson, and M. W. Grinstaff, "Polymer–drug conjugate therapeutics: advances, insights and prospects," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 18, no. 4. Nature Publishing Group, pp. 273–294, 01-Apr-2019.

[11] C. V. Uglea, L. Panaitescu, D. Spridon, D. Ursu, I. Popa, and R. M. Ottenbrite, "Biological activity of maleic anhydride copolymers. I. Biocompatibility and antitumoural effects of maleic anhydride - vinyl acetate, maleic anhydride - methyl methacrylate and maleic anhydride- styrene copolymers," *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, vol. 8, no. 4, pp. 269–280, 1996.

[12] S. Breslow, "Biologically Active Synthetic Polymers," *Pure Appl. Chem.*, vol. 46, no. 2–4, pp. 103–113, 1976.

[13] G. C. Popescu, I; Suflet, D; Pelin, I; Chiţanu, "Biomedical applications of maleic anhydride copolymers," *Rev. Roum. Chim.*, vol. 56, pp. 173–188, 2011.

[14] I. Popescu, "Pharmaceutical Applications of Maleic Anhydride/Acid Copolymers," in *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*, vol. 2, wiley, 2015, pp. 281–309.

[15] X. Duan *et al.*, "Smart pH-sensitive and temporal-controlled polymeric

micelles for effective combination therapy of doxorubicin and disulfiram," *ACS Nano*, vol. 7, no. 7, pp. 5858–5869, 2013.

[16] H. Takashi *et al.*, "Synthesis of the conjugate of superoxide dismutase with the copolymer of divinyl ether and maleic anhydride retaining enzymatic activity," *J. Control. Release*, vol. 28, no. 1–3, pp. 203–209, 1994.

[17] K. Iwai, H. Maeda, and T. Konno, "Use of Oily Contrast Medium for Selective Drug Targeting to Tumor: Enhanced Therapeutic Effect and X-Ray Image," *Cancer Res.*, vol. 44, no. 5, pp. 2115–2121, 1984.

[18] O. Galioğlu Atici, A. Akar, and R. Rahimian, "Modification of poly(maleic anhydride-co-styrene) with hydroxyl containing compounds," *Turkish J. Chem.*, vol. 25, no. 3, pp. 259–266, 2001.

[19] T. Konno, "Targeting chemotherapy for hepatoma: Arterial administration of anticancer drugs dissolved in lipiodol," *Eur. J. Cancer*, vol. 28, no. 2–3, pp. 403–409, 1992.

[20] I. Donati, A. Gamini, A. Vetere, C. Campa, and S. Paoletti, "Synthesis, characterization, and preliminary study of glycoconjugates of poly(styrene-co-maleic acid)," *Biomacromolecules*, vol. 3, no. 4, pp. 805–812, 2002.

[21] D. Luong *et al.*, "Folic acid conjugated polymeric micelles loaded with a curcumin difluorinated analog for targeting cervical and ovarian cancers," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 157, pp. 490–502, 2017.

[22] P. Arbós, M. A. Arangoa, M. A. Campanero, and J. M. Irache, "Quantification of the bioadhesive properties of protein-coated PVM/MA nanoparticles," *Int. J. Pharm.*, vol. 242, no. 1–2, pp. 129–136, 2002.

[23] T. Iglesias, M. Dusinska, N. El Yamani, J. M. Irache, A. Azqueta, and A. López de Cerain, "In vitro evaluation of the genotoxicity of poly(anhydride) nanoparticles designed for oral drug delivery," *Int. J. Pharm.*, vol. 523, no. 1, pp. 418–426, 2017.

[24] C. Ladaviere, T. Delair, A. Domard, C. Pichot, and B. Mandrand, "Covalent Immobilization of Biological Molecules to Maleic Anhydride and Methyl Vinyl Ether Copolymers - A Physico-Chemical Approach," *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 71, no. 6, pp. 927–936, 1999.

[25] G. Ponchel and J. M. Irache, "Specific and non-specific bioadhesive particulate systems for oral delivery to the gastrointestinal tract," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 34, no. 2–3, pp. 191–219, 1998.

[26] P. Ojer, A. L. De Cerain, P. Areses, I. Peñuelas, and J. M. Irache, "Toxicity studies of poly(anhydride) nanoparticles as carriers for oral drug delivery," *Pharm. Res.*, vol. 29, no. 9, pp. 2615–2627, 2012.

[27] P. Arbós, M. Wirth, M. A. Arangoa, F. Gabor, and J. M. Irache, "Gantrez® AN as a new polymer for the preparation of ligand-nanoparticle conjugates," *J. Control. Release*, vol. 83, no. 3, pp. 321–330, 2002.

[28] J. M. Irache, M. Huici, M. Konecny, S. Espuelas, M. A. Campanero, and P. Arbos, "Bioadhesive properties of Gantrez nanoparticles," *Molecules*, 2005.

[29] H. H. Salman, C. Gamazo, P. C. De Smidt, G. Russell-Jones, and J. M. Irache, "Evaluation of bioadhesive capacity and immunoadjuvant properties of vitamin B12-Gantrez nanoparticles," *Pharm. Res.*, vol. 25, no. 12, pp. 2859–2868, 2008.

[30] Y. Li and P. I. Lee, "Controlled nitric oxide delivery platform based on S-nitrosothiol conjugated interpolymer complexes for diabetic wound healing," *Mol. Pharm.*, vol. 7, no. 1, pp. 254–266, 2010.

[31] U. Hoch, C. M. Staschen, R. K. Johnson, and M. A. Eldon, "Nonclinical pharmacokinetics and activity of etirinotecan pegol (NKTR-102), a long-acting topoisomerase 1 inhibitor, in multiple cancer models," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 74, no. 6, pp. 1125–1137, Sep. 2014.

[32] E. Caló, J. Barros, L. Ballamy, and V. V. Khutoryanskiy, "Poly(vinyl alcohol)-Gantrez® AN cryogels for wound care applications," *RSC Adv.*, vol. 6, no. 107, pp. 105487–105494, 2016.

[33] E. Aldemİr *et al.*, "Pregabalin Bağımlılığı: Olgu Sunumu 2," *Türk Psikiyatr. Derg.*, vol. 26, no. 3, pp. 217–220, 2015.

[34] G. Koroglu, "Pregabalin addiction in a case with synthetic cannabinoid use," *J. Psychiatry Neurol. Sci.*, vol. 30, pp. 62–65, 2017.

[35] "Kugler AR, Robbins JL, Strand JC, et al. Pregabalin overview: a novel CNS-active compound with anticonvulsant activity. Poster presented at the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Seattle, Washington, December 6–11, 2002." .

[36] H. N. Jain, P. P. Patel, M. R. Gohel, and U. M. Upadhyay, "Formulation and Evaluation of Pregabalin Sustained Release Tablets," *Indo Am. J. Pharm. Sci.*, vol. 3, no. 11, pp. 1316–1321, 2016.

[37] "Lyrica (Pregabalin): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning." https://www.rxlist.com/lyrica-drug.htm#side_effects. [Erişim Tarihi: 02-Jun-2020].

[38] M. G. Ahmed, "Development and Evaluation of Chitosan Based Oral Controlled Release Matrix Tablets of Pregabalin," *WORLD J. Pharm. Pharm. Sci.*, Jun. 2015.

[39] S. V. Jeyamani, "Design and Development of Pregabalin Loaded Eudragit S100 Nanoparticles," in *Challenges and Opportunities in Green Nano Technology*, 2018.

[40] "Web of Science [v.5.34] - Web of Science Core Collection Result Analysis." http://wcs.webofknowledge.com/RA/analyze.do?product=WOS&SID=E3WSlnfzYewfKboseN5&field=PY_PublicationYear_PublicationYear_en&yearSort=true. [Erişim Tarihi: 15-Feb-2020].

[41] "Drug Delivery | Technology Networks." https://www.technologynetworks.com/drug-discovery/articles/drug-delivery-322035. [Erişim Tarihi: 16-Feb-2020].

[42] B. Homayun, X. Lin, and H. J. Choi, "Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals," *Pharmaceutics*. 2019.

[43] J. Reinholz, K. Landfester, and V. Mailänder, "The challenges of oral drug delivery via nanocarriers," *Drug Deliv.*, vol. 25, no. 1, pp. 1694–1705, 2018.

[44] "Major Advances in Oral Drug Delivery over the Past 15 Years | American Pharmaceutical Review - The Review of American Pharmaceutical Business & Technology." https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/148747-Major-Advances-in-Oral-Drug-Delivery-over-the-Past-15-Years/. [Erişim Tarihi: 16-Feb-2020].

[45] P. Viswanathan, Y. Muralidaran, and G. Ragavan, "Challenges in oral drug delivery: A nano-based strategy to overcome," in *Nanostructures for Oral Medicine*, Elsevier Inc., 2017, pp. 173–201.

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

[47] J. Wang, Y. Tauchi, Y. Deguchi, K. Morimoto, Y. Tabata, and Y. Ikada, "Positively charged gelatin microspheres as gastric mucoadhesive drug delivery system for eradication of H. pylori," *Drug Deliv. J. Deliv. Target. Ther. Agents*, vol. 7, no. 4, pp. 237–243, 2000.

[48] P. Arbós, M. A. Campanero, M. A. Arangoa, M. J. Renedo, and J. M. Irache, "Influence of the surface characteristics of PVM/MA nanoparticles on their bioadhesive properties.," *J. Control. Release*, vol. 89, no. 1, pp. 19–30, Apr. 2003.

[49] H. Takeuchi, J. Thongborisute, Y. Matsui, H. Sugihara, H. Yamamoto, and Y. Kawashima, "Novel mucoadhesion tests for polymers and polymer-coated particles to design optimal mucoadhesive drug delivery systems," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 57, no. 11. Elsevier, pp. 1583–1594, 03-Nov-2005.

[50] C. H. Lee and Y. W. Chien, "Development and evaluation of a mucoadhesive drug delivery system for dual-controlled delivery of Nonoxynol-9," *J. Control. Release*, vol. 39, no. 1, pp. 93–103, Mar. 1996.

[51] A. Ahuja, R. K. Khar, and J. Ali, "Mucoadhesive drug delivery systems," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 23, no. 5, pp. 489–515, 1997.

[52] C. M. Schoellhammer, D. Blankschtein, and R. Langer, "Skin permeabilization for transdermal drug delivery: Recent advances and future prospects," *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 11, no. 3. pp. 393–407, Mar-2014.

[53] "Zomig 5mg Nasal Spray - Patient Information Leaflet (PIL) - (emc)." https://www.medicines.org.uk/emc/product/6712/pil. [Erişim Tarihi: 22-Feb-2020].

[54] N. Sachan, S. Bahadur, and P. K. Sharma, "Recent Advances and Novel Approaches for Nose to Brain Drug Delivery for Treatment of Migraine," *Drug Deliv. Lett.*, vol. 9, no. 3, pp. 182–198, Aug. 2019.

[55] S. Türker, E. Onur, and Y. Özer, "Nasal route and drug delivery systems," *Pharmacy World and Science*, vol. 26, no. 3. Springer Netherlands, pp. 137–142, 2004.

[56] U. Bertram and R. Bodmeier, “In situ gelling, bioadhesive nasal inserts for extended drug delivery: In vitro characterization of a new nasal dosage form,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 27, no. 1, pp. 62–71, Jan. 2006.

[57] L. Illum, H. Jørgensen, H. Bisgaard, O. Krogsgaard, and N. Rossing, “Bioadhesive microspheres as a potential nasal drug delivery system,” *Int. J. Pharm.*, vol. 39, no. 3, pp. 189–199, Oct. 1987.

[58] K. Jadhav, M. Gambhire, I. Shaikh, V. Kadam, and S. Pisal, “Nasal Drug Delivery System-Factors Affecting and Applications,” *Curr. Drug ther.*, vol. 2, no. 1, pp. 27–38, Jan. 2007.

[59] H. A. E. Benson and A. C. Watkinson, *Topical and Transdermal Drug Delivery Principles and Practice*. John Wiley & Sons, 2011.

[60] G. K. Menon, “New insights into skin structure: Scratching the surface,” in *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2002, vol. 54, no. SUPPL., p. S3.

[61] X. Liu, P. Kruger, H. Maibach, P. B. Colditz, and M. S. Roberts, “Using skin for drug delivery and diagnosis in the critically ill,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 77. Elsevier, pp. 40–49, 20-Nov-2014.

[62] A. C. Williams and B. W. Barry, “Penetration enhancers,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, no. SUPPL. Elsevier, pp. 128–137, 01-Dec-2012.

[63] D. Brambilla, P. Luciani, and J. C. Leroux, “Breakthrough discoveries in drug delivery technologies: The next 30 years,” *Journal of Controlled Release*, vol. 190. Elsevier, pp. 9–14, 28-Sep-2014.

[64] T. Han and D. B. Das, “Potential of combined ultrasound and microneedles for enhanced transdermal drug permeation: A review,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 89. Elsevier, pp. 312–328, Jan-2015.

[65] S. Wiedersberg and R. H. Guy, “Transdermal drug delivery: 30 + years of war and still fighting!,” *Journal of Controlled Release*, vol. 190. Elsevier B.V., pp. 150–156, 28-Sep-2014.

[66] R. F. Donnelly *et al.*, “Hydrogel-forming microneedle arrays for enhanced transdermal drug delivery,” *Adv. Funct. Mater.*, vol. 22, no. 23, pp. 4879–4890, Dec. 2012.

[67] A. Arora, M. R. Prausnitz, and S. Mitragotri, “Micro-scale devices for transdermal drug delivery,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 364, no. 2. pp. 227–236, 08-Dec-2008.

[68] T. M. Tuan-Mahmood *et al.*, “Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 50, no. 5. pp. 623–637, 18-Dec-2013.

[69] K. Van Der Maaden, W. Jiskoot, and J. Bouwstra, “Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery,” *Journal of Controlled Release*, vol. 161, no. 2. pp. 645–655, 20-Jul-2012.

[70] R. F. Donnelly, T. R. R. Singh, D. Morrow, and A. D. Woolfson, *Microneedle-mediated Transdermal and Intradermal Drug Delivery*. John Wiley & Sons,

2012.

[71] J. Escobar-Chavez *et al.*, "Nanocarriers for transdermal drug delivery," *Res. Reports Transdermal Drug Deliv.*, p. 3, Nov. 2012.

[72] V. H. L. Lee and J. R. Robinson, "Topical Ocular Drug Delivery: Recent Developments and Future Challenges," *J. Ocul. Pharmacol.*, vol. 2, no. 1, pp. 67–108, 1986.

[73] A. L. Hennessy *et al.*, "A video study of drop instillation in both glaucoma and retina patients with visual impairment," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 152, no. 6, pp. 982–988, Dec. 2011.

[74] R. Gaudana, H. K. Ananthula, A. Parenky, and A. K. Mitra, "Ocular drug delivery.," *The AAPS journal*, vol. 12, no. 3. Springer, pp. 348–360, Sep-2010.

[75] V. Gote, S. Sikder, J. Sicotte, and D. Pal, "Ocular drug delivery: Present innovations and future challenges," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 370, no. 3. American Society for Pharmacology and Experimental Therapy, pp. 602–624, 09-May-2019.

[76] S. Sapino *et al.*, "Ocular drug delivery: A special focus on the thermosensitive approach," *Nanomaterials*, vol. 9, no. 6. MDPI AG, 01-Jun-2019.

[77] J. S. Patil and S. Sarasija, "Pulmonary drug delivery strategies: A concise, systematic review," *Lung India*, vol. 29, no. 1. Wolters Kluwer -- Medknow Publications, pp. 44–49, Jan-2012.

[78] A. Yurdasiper, M. Arıcı, and M. Ozyazici, "Nanopharmaceuticals," in *Emerging Nanotechnologies in Immunology*, Elsevier, 2018, pp. 165–201.

[79] P. G. Gibson, J. Denburg, J. Dolovich, E. H. Ramsdale, and F. E. Hargreave, "Chronic Cough: Eosinophilic Bronchitis Without Asthma," *Lancet*, vol. 333, no. 8651, pp. 1346–1348, Jun. 1989.

[80] J. S. Patton, "Mechanisms of macromolecule absorption by the lungs," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 19, no. 1. Elsevier Science B.V., pp. 3–36, 30-Apr-1996.

[81] R. B. (Richard B. Cole, *Essentials of respiratory disease*. Lippincott, 1975.

[82] R. K. Wolff, "Safety of inhaled proteins for therapeutic use," *Journal of Aerosol Medicine: Deposition, Clearance, and Effects in the Lung*, vol. 11, no. 4. Mary Ann Liebert Inc., pp. 197–219, 1998.

[83] P. R. Byron and J. S. Patton, "Drug Delivery via the Respiratory Tract," *J. Aerosol Med. Depos. Clear. Eff. Lung*, vol. 7, no. 1, pp. 49–75, 1994.

[84] N. R. Labiris and M. B. Dolovich, "Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications," *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 56, no. 6. Wiley-Blackwell, pp. 588–599, Dec-2003.

[85] "Discussion on Novel Vaginal Drug Delivery Systems - A Recent Review | PharmaTutor." https://www.pharmatutor.org/articles/discussion-novel-vaginal-drug-delivery-systems-recent-review. [Erişim Tarihi: 23-Feb-2020].

[86] A. Hussain and F. Ahsan, "The vagina as a route for systemic drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 103, no. 2. pp. 301–313, 21-Mar-2005.

[87] K. Vermani and S. Garg, "The scope and potential of vaginal drug delivery," *Pharmaceutical Science and Technology Today*, vol. 3, no. 10. Elsevier Current Trends, pp. 359–364, 01-Oct-2000.

[88] T. J. Purohit, S. M. Hanning, and Z. Wu, "Advances in rectal drug delivery systems," *Pharmaceutical Development and Technology*, vol. 23, no. 10. Taylor and Francis Ltd, pp. 942–952, 26-Nov-2018.

[89] J. J. Cereghino, J. C. Cloyd, and R. I. Kuzniecky, "Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures in adults," *Arch. Neurol.*, vol. 59, no. 12, pp. 1915–1920, Dec. 2002.

[90] U. G. Jadhav, R. J. Dias, K. K. Mali, and V. D. Havaldar, "Development of in situ-gelling and mucoadhesive liquid suppository of ondansetron," *Int. J. ChemTech Res.*, vol. 1, no. 4, pp. 953–961, 2009.

[91] E. Ban and C. K. Kim, "Design and evaluation of ondansetron liquid suppository for the treatment of emesis," *Arch. Pharm. Res.*, vol. 36, no. 5, pp. 586–592, May 2013.

[92] M. O. Yun, H. G. Choi, J. H. Jung, and C. K. Kim, "Development of a thermo-reversible insulin liquid suppository with bioavailability enhancement," *Int. J. Pharm.*, vol. 189, no. 2, pp. 137–145, Nov. 1999.

[93] A. G. De Boer, D. D. Breimer, and H. Mattie, "Rectal bioavailability of lidocaine from a suppository and a slow release preparation in man," *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.*, vol. 1, no. 1, pp. 944–950, Dec. 1979.

[94] I. Özgüney, A. Kardhiqi, G. YIldIz, and G. Ertan, "In vitro-in vivo evaluation of in situ gelling and thermosensitive ketoprofen liquid suppositories," *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 39, no. 4, pp. 283–291, Oct. 2014.

[95] M. A. Borawake, Dhanashri Devendra; Pande, Vishal Vijay; Giri, "Mesoporous Silica Nanoparticles as Theranostic Platform for Smart Drug Delivery: A Review," *Nanomedicine Nanosci. Researc*, vol. 2017, pp. 1–11, 2017.

[96] R. Singh and J. W. Lillard, "Nanoparticle-based targeted drug delivery," *Experimental and Molecular Pathology*, vol. 86, no. 3. pp. 215–223, Jun-2009.

[97] S. Bamrungsap *et al.*, "Nanotechnology in therapeutics: A focus on nanoparticles as a drug delivery system," *Nanomedicine*, vol. 7, no. 8. Future Medicine Ltd London, UK, pp. 1253–1271, 30-Aug-2012.

[98] X. Pu, J. Sun, M. Li, and Z. He, "Formulation of Nanosuspensions as a New Approach for the Delivery of Poorly Soluble Drugs," *Curr. Nanosci.*, 2012.

[99] E. Merisko-Liversidge, G. G. Liversidge, and E. R. Cooper, "Nanosizing: A formulation approach for poorly-water-soluble compounds," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 18, no. 2. Elsevier, pp. 113–120, 01-Feb-2003.

[100] V. Kharb, M. Bhatia, H. Dureja, and D. Kaushik, "Nanoparticle technology for the delivery of poorly water-soluble drugs," *Pharmaceutical Technology*.

2006.

[101] "Sporanox Injection (Itraconazole Injection): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning." https://www.rxlist.com/sporanox-injection-drug.htm#description. [Erişim Tarihi: 01-Mar-2020].

[102] C. Jacobs and R. H. Müller, "Production and characterization of a budesonide nanosuspension for pulmonary administration," *Pharm. Res.*, vol. 19, no. 2, pp. 189–194, 2002.

[103] C. Jacobs, O. Kayser, and R. H. Müller, "Production and characterisation of mucoadhesive nanosuspensions for the formulation of bupravaquone," in *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, vol. 214, no. 1–2, pp. 3–7.

[104] R. Müller and Junghanns, "Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 3, no. 3, p. 295, Oct. 2008.

[105] H. Alkan, "Lipozomlar. 1. Özellikleri ve Hazırlama Yöntemleri," *FABAD J. Pharm. Sci*, vol. 8, pp. 181–196, 1983.

[106] A. Y. Özer, "Oküler İlaç Taşınmasınd a Lipozomlar," *FABAD J. Pharm. Sci*, vol. 20, pp. 173–180, 1995.

[107] A. Bozkır and E. Duman, "Lipozomların Kan ve Plazmadaki Stabiliteleri," *Ankara Univ. Eczac. Fak. Derg.*, vol. 25, pp. 001–013, 1996.

[108] A. Sharma and U. S. Sharma, "Liposomes in drug delivery: Progress and limitations," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 154, no. 2. pp. 123–140, 1997.

[109] G. Gregoriadis and A. T. Florence, "Liposomes in Drug Delivery: Clinical, Diagnostic and Ophthalmic Potential," *Drugs*, vol. 45, no. 1. Springer, pp. 15–28, 22-Oct-1993.

[110] B. Kumar, M. Pandey, F. H. Pottoo, F. Fayaz, A. Sharma, and P. K. Sahoo, "Liposomes: Novel Drug Delivery Approach for Targeting Parkinson's Disease," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 26, Jan. 2020.

[111] S. Mura, J. Nicolas, and P. Couvreur, "Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery," *Nature Materials*, vol. 12, no. 11. Elsevier, pp. 991–1003, 01-Jan-2013.

[112] G. Blume and G. Cevc, "Liposomes for the sustained drug release in vivo," *BBA - Biomembr.*, vol. 1029, no. 1, pp. 91–97, Nov. 1990.

[113] V. P. Torchilin, "Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 4, no. 2. pp. 145–160, Feb-2005.

[114] D. Papahadjopoulos *et al.*, "Sterically stabilized liposomes: Improvements in pharmacokinetics and antitumor therapeutic efficacy," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 88, no. 24, pp. 11460–11464, 1991.

[115] V. J. Mohanraj and Y. Chen, "Nanoparticles - A review," *Trop. J. Pharm. Res.*, vol. 5, no. 1, pp. 561–573, Jul. 2007.

[116] P. Laverman *et al.*, "Factors affecting the accelerated blood clearance of polyethylene glycol-liposomes upon repeated injection," *J. Pharmacol. Exp.*

Ther., vol. 298, no. 2, pp. 607–612, 2001.

[117] P. Guaglianone *et al.*, "Phase I and pharmacologie study of liposomal daunorubicin (DaunoXome)," *Invest. New Drugs*, vol. 12, no. 2, pp. 103–110, Jun. 1994.

[118] M. J. Glantz *et al.*, "A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors," *Clin. Cancer Res.*, vol. 5, no. 11, pp. 3394–3402, Nov. 1999.

[119] A. Gabizon *et al.*, "Systemic administration of doxorubicin-containing liposomes in cancer patients: a phase I study," *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 12, pp. 1795–1803, Dec. 1989.

[120] E. Rivera, "Current status of liposomal anthracycline therapy in metastatic breast cancer," *Clin. Breast Cancer*, vol. 4, no. SUPPL. 2, 2003.

[121] J. D. Berman *et al.*, "Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries," *Bull. World Health Organ.*, vol. 76, no. 1, pp. 25–32, 1998.

[122] K. A. V. Zubris, Y. L. Colson, and M. W. Grinstaff, "Hydrogels as intracellular depots for drug delivery," *Mol. Pharm.*, vol. 9, no. 1, pp. 196–200, Jan. 2012.

[123] M. Hamidi, A. Azadi, and P. Rafiei, "Hydrogel nanoparticles in drug delivery," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 60, no. 15. pp. 1638–1649, 14-Dec-2008.

[124] P. Gupta, K. Vermani, and S. Garg, "Hydrogels: From controlled release to pH-responsive drug delivery," *Drug Discovery Today*, vol. 7, no. 10. pp. 569–579, 15-May-2002.

[125] A. M. Lowman and N. A. Peppas, "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," in *Hydrogels*, E. Mathiowitz, Ed. Edith: John Wiley & Sons, 1999, pp. 397–418.

[126] M. Molinos, V. Carvalho, D. M. Silva, and F. M. Gama, "Development of a hybrid dextrin hydrogel encapsulating dextrin nanogel as protein delivery system," *Biomacromolecules*, vol. 13, no. 2, pp. 517–527, Feb. 2012.

[127] H. Kang *et al.*, "Photoresponsive DNA-cross-linked hydrogels for controllable release and cancer therapy," *Langmuir*, vol. 27, no. 1, pp. 399–408, Jan. 2011.

[128] M. C. I. Mohd Amin, N. Ahmad, N. Halib, and I. Ahmad, "Synthesis and characterization of thermo- and pH-responsive bacterial cellulose/acrylic acid hydrogels for drug delivery," *Carbohydr. Polym.*, vol. 88, no. 2, pp. 465–473, Apr. 2012.

[129] N. B. Graham and A. Cameron, "Nanogels and microgels: The new polymeric materials playground," *Pure Appl. Chem.*, vol. 70, no. 6, pp. 1271–1275, 1998.

[130] D. Gan and L. A. Lyon, "Tunable swelling kinetics in core - shell hydrogel nanoparticles," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, no. 31, pp. 7511–7517, 2001.

[131] J. Wu, B. Zhou, and Z. Hu, "Phase Behavior of Thermally Responsive Microgel Colloids," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 90, no. 4, p. 4, Jan. 2003.

[132] N. K. Ibrahim *et al.*, "Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a

Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel," *Clin. Cancer Res.*, vol. 8, no. 5, pp. 1038–1044, 2002.

[133] M. Purcell, J. F. Neault, and H. A. Tajmir-Riahi, "Interaction of taxol with human serum albumin," *Biochim. Biophys. Acta - Protein Struct. Mol. Enzymol.*, vol. 1478, no. 1, pp. 61–68, Mar. 2000.

[134] K. Paál, J. Müller, and L. Hegedûs, "High affinity binding of paclitaxel to human serum albumin," *Eur. J. Biochem.*, vol. 268, no. 7, pp. 2187–2191, Apr. 2001.

[135] D. W. Nyman *et al.*, "Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced nonhematologic malignancies," *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 31, pp. 7785–7793, Nov. 2005.

[136] J. Panyam and V. Labhasetwar, "Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 55, no. 3. Elsevier, pp. 329–347, 24-Feb-2003.

[137] G. S. Kwon and T. Okano, "Polymeric micelles as new drug carriers," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 21, no. 2. Elsevier Science B.V., pp. 107–116, 16-Sep-1996.

[138] C. Lipinski, "Poor aqueous solubility - An industry wide problem in drug discovery," *Am. Pharm. Rev.*, vol. 5, pp. 82–85, Sep. 2002.

[139] C. A. Lipinski, "Avoiding investment in doomed drugs Is poor solubility an industry wide problem?," *Curr. Drug Discov.*, no. April, pp. 1–19, 2001.

[140] O. Ishida, K. Maruyama, K. Sasaki, and M. Iwatsuru, "Size-dependent extravasation and interstitial localization of polyethyleneglycol liposomes in solid tumor-bearing mice," *Int. J. Pharm.*, vol. 190, no. 1, pp. 49–56, Nov. 1999.

[141] D. C. Litzinger, A. M. J. Buiting, N. van Rooijen, and L. Huang, "Effect of liposome size on the circulation time and intraorgan distribution of amphipathic poly(ethylene glycol)-containing liposomes," *BBA - Biomembr.*, vol. 1190, no. 1, pp. 99–107, Feb. 1994.

[142] L. Gros, H. Ringsdorf, and H. Schupp, "Polymeric Antitumor Agents on a Molecular and on a Cellular Level?," *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 20, no. 4. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 305–325, 01-Apr-1981.

[143] D. H. Ho *et al.*, "Clinical pharmacology of polyethylene glycol-L-asparaginase," *Drug Metab. Dispos.*, vol. 14, no. 3, pp. 349–352, 1986.

[144] H. Maeda, J. Wu, T. Sawa, Y. Matsumura, and K. Hori, "Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: A review," *J. Control. Release*, vol. 65, no. 1–2, pp. 271–284, Mar. 2000.

[145] K. Knop, R. Hoogenboom, D. Fischer, and U. S. Schubert, "Poly(ethylene glycol) in drug delivery: Pros and cons as well as potential alternatives," *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 49, no. 36. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 6288–6308, 23-Aug-2010.

[146] Y. Wang, A. G. Cheetham, G. Angacian, H. Su, L. Xie, and H. Cui, "Peptide–drug conjugates as effective prodrug strategies for targeted delivery," *Advanced*

Drug Delivery Reviews, vol. 110–111. Elsevier B.V., pp. 112–126, 01-Feb-2017.

[147] K. Cho, X. Wang, S. Nie, Z. Chen, and D. M. Shin, "Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer," *Clinical Cancer Research*, vol. 14, no. 5. pp. 1310–1316, 01-Mar-2008.

[148] V. P. Torchilin, "Passive and active drug targeting: Drug delivery to tumors as an example," *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 197. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 3–53, 2010.

[149] Y. Matsumura and H. Maeda, "A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumoritropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs," *Cancer Res.*, vol. 46, no. 8, pp. 6387–6392, Dec. 1986.

[150] A. M. Smith, H. Duan, A. M. Mohs, and S. Nie, "Bioconjugated quantum dots for in vivo molecular and cellular imaging," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 60, no. 11. Elsevier, pp. 1226–1240, 17-Aug-2008.

[151] R. Sinha, G. J. Kim, S. Nie, and D. M. Shin, "Nanotechnology in cancer therapeutics: Bioconjugated nanoparticles for drug delivery," *Molecular Cancer Therapeutics*, vol. 5, no. 8. pp. 1909–1917, Aug-2006.

[152] J. Fang, H. Nakamura, and H. Maeda, "The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 63, no. 3. pp. 136–151, 18-Mar-2011.

[153] T. Kubik, K. Bogunia-Kubik, and M. Sugisaka, "Nanotechnology on Duty in Medical Applications," *Curr. Pharm. Biotechnol.*, vol. 6, no. 1, pp. 17–33, Jan. 2016.

[154] R. K. Jain, "Barriers to drug delivery in solid tumors.," *Scientific American*, vol. 271, no. 1. pp. 58–65, 1994.

[155] J. Sudimack and R. J. Lee, "Targeted drug delivery via the folate receptor," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 41, no. 2. Elsevier Science Publishers B.V., pp. 147–162, 30-Mar-2000.

[156] W. Arap, R. Pasqualini, and E. Ruoslahti, "Cancer treatment by targeted drug delivery to tumor vasculature in a mouse model," *Science (80-.).*, vol. 279, no. 5349, pp. 377–380, Jan. 1998.

[157] Y. Wu, K. Sefah, H. Liu, R. Wang, and W. Tan, "DNA aptamer-micelle as an efficient detection/delivery vehicle toward cancer cells," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 107, no. 1, pp. 5–10, Jan. 2010.

[158] C. P. Leamon and J. A. Reddy, "Folate-targeted chemotherapy," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 56, no. 8, pp. 1127–1141, Apr. 2004.

[159] O. C. Farokhzad and R. Langer, "Impact of nanotechnology on drug delivery," *ACS Nano*, vol. 3, no. 1, pp. 16–20, Jan. 2009.

[160] D. J. Shaw, *Electrophoresis*. Academic Press, 1969.

[161] "An Overview of the Zeta Potential - Part 2: Measurement | American

Pharmaceutical Review - The Review of American Pharmaceutical Business & Technology." https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/134634-An-Overview-of-the-Zeta-Potential-Part-2-Measurement/. [Erişim Tarihi: 15-May-2020].

[162] R. J. Hunter, *Foundations of Colloid Science (2nd Edition)*. 2001.

[163] R. J. Hunter, *Zeta potential in colloid science : principles and applications*. London; New York: Academic Press, 1981.

[164] "Dynamic Light Scattering | 3P Instruments." https://www.3p-instruments.com/measurement-methods/dynamic-light-scattering/. [Erişim Tarihi: 14-May-2020].

[165] B. J. Berne and R. Pecora, *Dynamic light scattering : with applications to chemistry, biology, and physics*. Dover Publications, 2000.

[166] S. E. Harding and K. Jumel, "Light Scattering," *Curr. Protoc. Protein Sci.*, vol. 11, no. 1, pp. 7.8.1-7.8.14, Feb. 1998.

[167] J. Stetefeld, S. A. McKenna, and T. R. Patel, "Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences," *Biophysical Reviews*, vol. 8, no. 4. Springer Verlag, pp. 409–427, 01-Dec-2016.

[168] W. Burchard, "Static and dynamic light scattering from branched polymers and biopolymers," in *Light scattering from polymers*, Springer, 1983, pp. 1–124.

[169] P. N. Pusey, *Photon correlation and light beating spectroscopy*. New York: Plenum Press, 1972.

[170] D. Hanaor, M. Michelazzi, C. Leonelli, and C. C. Sorrell, "The effects of carboxylic acids on the aqueous dispersion and electrophoretic deposition of ZrO2," *J. Eur. Ceram. Soc.*, vol. 32, no. 1, pp. 235–244, Jan. 2012.

[171] M. Basha, "Electrophoresis," Humana, New York, NY, 2020, pp. 61–76.

[172] "Motion by electrophoresis of a charged particle - Electrophoresis - Wikipedia." https://en.wikipedia.org/wiki/Electrophoresis#/media/File:Motion_by_electrophoresis_of_a_charged_particle.svg. [Erişim Tarihi: 15-May-2020].

[173] "2.5: Zeta Potential Analysis - Chemistry LibreTexts." https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Book%3A_Physical_Methods_in_Chemistry_and_Nano_Science_(Barron)/02%3A_Physical_and_Thermal_Analysis/2.05%3A_Zeta_Potential_Analysis. [Erişim Tarihi: 15-May-2020].

[174] "CHR6. Zeta Potential Measurements – Nanocomposix.eu." https://nanocomposix.eu/pages/chr6-zeta-potential-measurements. [Erişim Tarihi: 15-May-2020].

[175] N. Phisarnchananan, "The Effect of Particles on the Phase Separation of Waxy Corn Starch plus Galactomannan gums," *Mater. Sci.*, 2015.

[176] R. W. O'Brien and L. R. White, "Electrophoretic mobility of a spherical colloidal

particle," *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2: Molecular and Chemical Physics*, vol. 74, no. 0. The Royal Society of Chemistry, pp. 1607–1626, 01-Jan-1978.

[177] T. M. Riddick, *Control of colloid stability through zeta potential*. .

[178] G. Karakuş, "Synthesis, Structural Characterization, and Water Solubility of a Novel Modified Poly(maleic anhydride-co-vinyl acetate)/ Acriflavine Conjugate," *Hacettepe J. Biol. Chem.*, vol. 44, no. 4, pp. 549–558, 2016.

[179] "Glucose (Dextrose) - Chemistry LibreTexts." https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Biological_Chemistry/Supplemental_Modules_(Biological_Chemistry)/Carbohydrates/Monosaccharides/Glucose_(Dextrose). [Erişim Tarihi: 16-May-2020].

[180] "Spinoff 2004-A Natural Way to Stay Sweet." https://spinoff.nasa.gov/Spinoff2004/ch_4.html. [Erişim Tarihi: 16-May-2020].

[181] "Glucose Vs. Dextrose | Livestrong.com." https://www.livestrong.com/article/534228-glucose-vs-dextrose/. [Erişim Tarihi: 16-May-2020].

[182] "Dextrose: Why is it in food and medicine?" https://www.medicalnewstoday.com/articles/322243#is-dextrose-good-or-bad-for-you. [Erişim Tarihi: 16-May-2020].

[183] D. N. Baron and N. McIntyre, "Glucose is dextrose is glucose," *Br. Med. J.*, vol. 2, no. 6026, pp. 41–42, 1976.

[184] "Dextrose Monograph for Professionals - Drugs.com." https://www.drugs.com/monograph/dextrose.html. [Erişim Tarihi: 16-May-2020].

[185] "Tonicity - Wikipedia." https://en.wikipedia.org/wiki/Tonicity#Hypotonic_solution. [Erişim Tarihi: 16-May-2020].

[186] "Sodium Chloride Injection - FDA prescribing information, side effects and uses." https://www.drugs.com/pro/sodium-chloride-injection.html. [Erişim Tarihi: 16-May-2020].

[187] B. M. Association, "British National Formulary 69, 69th edn.," British Medical Association, 2015, pp. 683–770.

[188] "Gastric acid - Wikipedia." https://en.wikipedia.org/wiki/Gastric_acid. [Erişim Tarihi: 17-May-2020].

[189] "Stomach acid test: MedlinePlus Medical Encyclopedia." https://medlineplus.gov/ency/article/003883.htm. [Erişim Tarihi: 17-May-2020].

[190] J. Fallingborg, "Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract," *Dan. Med. Bull.*, vol. 46, no. 3, pp. 183–196, Jun. 1999.

[191] "Particle Size Specifications for Solid Oral Dosage Forms: A Regulatory

Perspective | American Pharmaceutical Review - The Review of American Pharmaceutical Business & Technology." https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/36779-Particle-Size-Specifications-for-Solid-Oral-Dosage-Forms-A-Regulatory-Perspective/. [Erişim Tarihi: 17-May-2020].

[192] J. H. Fincher, "Particle Size of Drugs and Its Relationship to Absorption and Activity," *J. Pharm. Sci.*, vol. 57, no. 11, pp. 1825–1835, Nov. 1968.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

İletişim Bilgisi: kadircakiral@gmail.com

Konferans Bildirileri

1. Ata AKSOY, İmren ÇOTUK ULUSOY, **Kadir ÇAKIRAL**, Dolunay ŞAKAR DAŞDAN, "An Investigation of Stability and Activity of Poly(Methyl Vinyl Ether-Alt-Maleic Anhydride) Copolymer in the Different Phs and Simulated Body Fluids", 5th International Conference on New Trends in Chemistry, Athens/Greece, ss.83 22-24 Nisan 2019.
2. **Kadir ÇAKIRAL** ve Dolunay ŞAKAR DAŞDAN, "Poli (metil vinil eter-alt-maleik anhidrit)-pregabalin (1:1) ilaç taşıma sisteminin katalizör varlığında sentezi ve karakterizasyonu," 31. Ulusal Kimya Kongresi, İstanbul, Türkiye, ss.1, 10-13 Eylül 2019.