**T.C.**

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# MALEİK ANHİDRİT KOPOLİMERLERİNİN KARARLILIKLARININ ÇEŞİTLİ pH VE ORTAMLARDA İNCELENMESİ

**Gamze TOSUN**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Fizikokimya Programı

Danışman

Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Temmuz, 2019

**T.C.**

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# ÖRNEK BİR ŞİRKETİN ACİL SERVİS MERKEZLERİNİN KONUM ANALİZİ

Kurt MAXWELL tarafından hazırlanan tez çalışması çalışması 12.07.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı, Bilgisayar Mühendisliği Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

| Prof. Dr. Kim CASEY | Prof. Dr. Eusebia MOSELEY |
|---|---|
| Yıldız Teknik Üniversitesi | Yıldız Teknik Üniversitesi |
| Danışman | Eş Danışman |

**Jüri Üyeleri**

Prof. Dr. Kim CASEY, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Eustolia SMALLWOOD, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Angelena BAUMANN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Mitchell GREGORY, Üye
TUBİTAK _____

Prof. Dr. Yulanda CLEMENTS, Üye
İstanbul Teknik Üniversitesi _____

Danışmanım Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Maleik Anhidrit Kopolimerlerinin Çeşitli pH ve Ortamlarda İncelenmesi başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Gamze TOSUN

İmza

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 3646 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

*Aileme, oğluma*

*ve*

*biricik eşime*

# TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında, konu seçiminde, hazırlanmasında, araştırılmasında ve deneysel çalışmalarımda her türlü bilgi ve önerisiyle bana yön veren, bilgi ve desteğini esirgemeyen çok kıymetli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Dolunay Şakar Daşdan'a;
Tez çalışmamda kullandığım kopolimerlerin sentezlenmesinde bana yardımcı olan Yard. Doç. Dr. Gülderen Karakuş'a;
Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü'ne; (Proje no: 3646)

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

Gamze TOSUN

# İÇİNDEKİLER

**SİMGE LİSTESİ** ix
**KISALTMA LİSTESİ** x
**ŞEKİL LİSTESİ** xi
**TABLO LİSTESİ** xiii
**ÖZET** xiv
**ABSTRACT** xvi
**1 Giriş** 1
1.1 Literatür Özeti... 1
1.2 Tezin Amacı 2
1.3 Hipotez 3
**2 Genel Bilgi** 4
2.1 Polimerin genel özellikleri 4
2.2 Polimerizasyon 6
2.2.1 Basamaklı (kondenzasyon) Polimerizasyon 7
2.2.2 Katılma (zincir) Polimerizasyon 7
2.3 Kopolimerizason 10
2.3.1 Radikalik Kopolimerizasyon 10
2.4 İlaç Taşıyıcı Sistemler 11
2.4.1 Spesifik Bölgelere İlaç Taşıma 13
2.4.2 Kontrollü İlaç Sisteminin Kullanım Amaçları 14
2.4.3 Kontrollü İlaç Salınımının Dezavantajları 14
2.4.4 İlaç Taşıyıcı Sistemler İçin Uyarılar 15
2.5 İlaç Taşıyıcı Sistemler Nelerdir 15
2.5.1 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Biyobozunur Polimerler 16
2.5.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Biyobozunur Olmayan Polimerler 18
2.6 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan Mekanizmalar 18
2.6.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler 18
2.6.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler 19
2.6.3 Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler 21
2.6.4 Ayarlanabilen Sistemler 23

2.7 Zetasizer Ölçümleri ..... 23
2.7.1 Tanecik Boyutu ..... 24
2.7.2 Mobilite ve Zeta Potansiyel ..... 24
2.7.3 Zeta Potansiyelin Ölçümü ..... 27
2.8 Maleik anhidrit kopolimerleri ..... 28
**3 Kullanılan Cihazlar ve Maddeler 33**
3.1 Kullanılan Kimyasallar ..... 33
3.2 Kullanılan Cihazlar ..... 33
**4 Deneysel Çalışma 34**
4.1 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin Sentezi ..... 34
4.2 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Sentezi ..... 34
4.3 Poli(maleik anhidrit-ko-metil metakrilat) Kopolimerinin Sentezi ..... 34
4.4 Yapay Vücut Sıvıları ..... 37
4.4.1 Dekstroz ..... 37
4.4.2 Fosfat Tampon çözeltisi ..... 37
4.4.3 İzotonik Sodyum Klorür ..... 38
4.5 Zeta Potansiyel ve UV/VIS Ölçümleri ..... 38
**5 Sonuç ve Öneriler 40**
5.1 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) ve Poli(maleik anhidrit-ko-methyl methacrylate) Kopolimerlerinin Yapısal Karakterizasyonu ..... 40
5.2 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Kararlılığının ve Aktivitesinin farklı pH ve Yapay Vücut Sıvısı Ortamlarında İncelenmesi .. 43
5.2.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi ..... 43
5.2.2 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin %5 lik Dekstroz içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin İncelenmesi ..... 45
5.2.3 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat)Kopolimerinin PBS içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın Bir Fonksiyonu Olarak İncelenmesi ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi ..... 47
5.2.4 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin %0,9 İzotonik NaCl içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta PotansiyelininZamanın Bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve AktivİtesiÜzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi ..... 49

5.3 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin Kararlılığının ve Aktivitesinin farklı pH ve Yapay Vücut Sıvısı Ortamlarında İncelenmesi ..... 51

5.3.1 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin Partikül Boyutu Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi .....52

5.3.2 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin %5 lik Dekstroz içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi.....54

5.3.3 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin PBS içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın Bir Fonksiyonu Olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi..... .....55

5.3.4 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin %0,9 İzotonik Na Cl içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi.....57

5.4 Poli (maleik anhidrit-ko-metilmetakrilat) Kopolimerinin Kararlılığının ve Aktivitesinin farklı pH ve Yapay Vücut Sıvısı Ortamlarında İncelenmesi.....59

5.4.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Partikül Boyutu Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi.....60

5.4.2 Poli(maleik anhidrit-ko-metilmetakrilat) Kopolimerinin PBS içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin İncelenmesi.....61

5.4.3 Poli(maleik anhidrit-ko-metilmetakrilat) Kopolimerinin %5 lik Dekstroz içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin İncelenmesi.....63

5.4.4 Poli(maleik anhidrit-ko-metilmetakrilat) Kopolimerinin %0,9 İzotonik NaCl içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin İncelenmesi.....65

**Kaynakça** **70**

**Tezden Üretilmiş Yayınlar** **74**

# SİMGE LİSTESİ

| | |
|---|---|
| $R^*$ | Reaktif merkez |
| M | Monomer |
| μ | Elektroforetik mobilite |
| ζ | Zeta potansiyeli |
| ε | Dielektrik sabiti |
| z | Zeta potansiyel |
| k | Hız sabiti |
| Tg | Camsı geçiş sıcaklığı |
| X | Geçiş mesafesi |
| $^oC$ | Celcius |
| η | Elektrolit çözeltinin viskozitesi |

# KISALTMA LİSTESİ

| | |
|---|---|
| AIBN | Azobisizobütironitril |
| AP | Allil propiyonat |
| BPO | Benzoilperoksit |
| DMF | Dimetil formamid |
| Etanol | Etil alkol |
| HDEEMA | Hidroksidietoksietil metakrilat |
| HEEMA | Hidroksietoksietil metakrilat |
| HEMA | 2-hidroksietil metakrilat |
| MA | Maleik Anhidrit |
| MAMMA | Maleik anhidrit-metil metakrilat kopolimeri |
| MAST | Maleik anhidrit-ko-stiren kopolimeri |
| MAVA | Maleik anhidrit-ko-vinil asetat kopolimeri |
| MDEEMA | Metoksidietoksietil metakrilat |
| MEK | Metil etil keton |
| MEMA | Metoksietil metakrilat |
| MMA | Metil Metakrilat |
| PALS | Faz analizi ışık saçılımı |
| PBS | Fosfat tampon çözeltisi |
| ST | Stiren |
| UV/Vis | Ultraviyole/Görünür Spektrofotometresi |
| VA | Vinil Asetat |

# ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 2.1** Etilenin polimerizasyonu [6].....5
**Şekil 2.2** Kopolimer türleri.....6
**Şekil 2.3** Radikalik Polimerizasyonda Kullanılabilen Monomerler.....9
**Şekil 2.4** Plazmada ki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi a)Ağızdan alınan normal doz b)Ağızdan alınan aşırı doz c)Enjeksiyon d)Kontrollü ilaç salınımı ideal doz..... 13
**Şekil 2.5** Polimer parçalanma mekanizmaları [31] ..... 17
**Şekil 2.6** Polimerik zardan matriks difüzyon kontrollü ilaç salımı[37]..... 19
**Şekil 2.7** Polimer kaplı çekirdeğin kontrollü ilaç salımı (Rezervuar sistemler) .. 19
**Şekil 2.8** Vücutta aşınan sistemlerin şematik görünümü..... 20
**Şekil 2.9** Zincire takılı sistemlerin şematik görünümü.....21
**Şekil 2.10** Şişme kontrollü sistemlerin şematik görünümü.....22
**Şekil 2.11** Ozmotik kontrollü sistemlerin şematik görünümü.....23
**Şekil 2.12** Zeta potansiyeli.....25
**Şekil 2.13** Bir kolloidal sistemin olası durumları.....26
**Şekil 2.14** Stabilite ve izoelektrik nokta[43].....27
**Şekil 2.15** MA içerikli kopolimerden elde edilen amidin kimyasal yapısı.....29
**Şekil 2.16** Sentetik polimerik ilaçlar için Ringsdorf modeli.....29
**Şekil 2.17** Poli(Maleik Anhidrit-co-Stiren) kopolimerinin modifikasyonu.....30
**Şekil 2.18** Poli (Stiren-co-Maleik Anhidrit) kopolimerinin sentezi ve Alkil Amidasyon.....31
**Şekil 2.19** Maleik Anhidrit kopolimerlerin Amit ve İmit türevleri.....31
**Şekil 2.20** Maleik Anhidrit içeren kopolimer ve ter polimer reaksiyonu.....32
**Şekil 3.1** Brookhaven 90 Plus Zetasizer ve Shimadzu marka Uvmini-1240 UV Visible Spektrofotometresi.....33
**Şekil 4.1** Polimerizasyon reaksiyonları a) MAST b) MAVA ve c) MAMMA.....36
**Şekil 5.1** MAST, MAVA ve MAMMA Kopolimerlerinin FTIR Spektrumu.....41
**Şekil 5.2** MAST, MAVA ve MAMMA Kopolimerlerinin 1H NMR Spektrumu .....42
**Şekil 5.3** MAVA'nın aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/Vis ile incelenmesi.....45
**Şekil 5.4** MAVA'nın %5'lik dekstroz içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi.....47

**Şekil 5.5** MAVA'nın PBS çözeltisi içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi……49

**Şekil 5.6** MAVA'nın izotonik NaCl çözeltisi içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi……51

**Şekil 5.7** MAST'ın aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/Vis ile incelenmesi……53

**Şekil 5.8** MAST 'ın %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki partikül boyutu mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanı etkisi……55

**Şekil 5.9** MAST'ın PBS içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi……57

**Şekil 5.10** MAST'ın izotonik NaCl içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi……59

**Şekil 5.11** MAMMA'nın aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/Vis incelenmesi……61

**Şekil 5.12** MAMMA'nın PBS içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi……63

**Şekil 5.13** MAMMA'nin %5'lik dekstroz içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi……65

**Şekil 5.14** MAMMA'nın İzotonik NaCl içindeki aktivitesine zaman UV/Vis ile incelenmesi……67

# TABLO LİSTESİ

**Tablo 2.1** Reaksiyon ortamına göre sınıflandırma……..10

**Tablo 2.2** İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler [30]……16

**Tablo 2.3** Biyobozunur polimer örnekleri [31]……17

**Tablo 2.4** Zeta potansiyel değerleri ve stabilite davranışı [44]……27

**Tablo 4.1** MAST MAVA ve MAMMA kopolimerlerinin reaksiyon koşulları……35

**Tablo 5.1** MAVA'nın partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine pH etkisi……44

**Tablo 5.2** MAVA'nın %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki partikül boyutu mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi……46

**Tablo 5.3** MAVA'nın PBS çözeltisi içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi……48

**Tablo 5.4** MAVA'nın %0,9 izotonik NaCl çözeltisi içindeki partikül boyutu mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi……50

**Tablo 5.5** MAST'ın partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine pH etkisi……52

**Tablo 5.6** MAST' ın %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki partikül boyutu mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi……54

**Tablo 5.7** MAST' ın PBS tamponu içindeki partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi……56

**Tablo 5.8** MAST' ın izotonik NaCl çözeltisi içindeki partükül boyutu mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi……58

**Tablo 5.9** MAMMA'nın partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine pH etkisi……60

**Tablo 5.10** MAMMA'nın PBS çözeltisi içindeki partükül boyutu mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi……62

**Tablo 5.11** MAMMA'nın %5 lik Dekstroz çözeltisi içindeki partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi……64

**Tablo 5.12** MAMMA'nın İzotonik NaCl çözeltisi içindeki partükül boyutu mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi……66

# ÖZET

## Maleik Anhidrit Kopolimerlerinin Kararlılıklarının Çeşitli pH ve Ortamlarda İncelenmesi

Gamze TOSUN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

İlaç alınımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, sık ve tekrarlanan dozlarda ilaç alınımını gerektirmektedir. Kontrollü salım sistemlerinde ki amaç, ilaç dozunu ayarlama, yan ve zararlı etkileri azaltma ve ilacı hedef bölgeye göndermeye yöneliktir. Kontrollü salım sistemlerinde uygulanacak yer ve amaca göre doğal ve sentetik polimerler kullanılabilir. Günümüzde kontrollü ilaç salınım sistemlerinin büyük kısmını kopolimer-ilaç sistemleri oluşturmaktadır. Bu sistemlerin partikül boyutu ve zeta potanseyili gibi zetasizer ölçümleri ile, sistemlerin yüzey yükleri ve kararlılığı belirlenir.

Maleik anhidrid kopolimerleri, alternatif yapıları, hidrolize edilmiş türevlerinin kimyasal ve fiziko-kimyasal özellikleri nedeniyle veya polimerik reaktif etkilerinden dolayı geniş çalışma alanına sahiptir. Maleik anhidrid kopolimerinin vinil asetat, stiren ve metilmetakrilat ile türevlendirilmesi sonucunda kopolimer-ilaç konjugatı olabilecek kopolimerler sentezlenebilir.

İlaç taşıyıcı sistemlerin yüzey özellikleri, plazma proteinleriyle etkileşimlerinden sorumludur. Zeta potansiyeli, nano-ilaç dağıtım sistemlerinin çeşitli özellikleri üzerinde büyük etkisi olan kolloidal sistemlerdeki elektrokinetik potansiyeldir. Partikül büyüklüğü ve yük, bu konuda kilit rol oynayabilecek iki ana faktördür.

Bu çalışmada, toksik etki göstermediği kanıtlanmış poli (maleik anhidrit-ko-vinil asetat) (MAVA), poli (maleik anhidrit-ko-stiren) (MAST) ve poli(maleik anhidrit-ko-metil metakrilat) (MAMMA) kopolimerleri sentezlendi ve karakterize edildi. MAMMA, MAVA ve MAST ın kararlılığı ve aktivitesini araştırmak için partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyel ölçümleri farklı pH'larda ve dekstroz, PBS ve izotonik NaCl çözeltileri gibi yapay vücut sıvılarında zamanın bir fonksiyonu olarak zetasizer cihazı ile yapıldı. MAMMA, MAST ve MAVA'nın farklı pH'larda ve yapay

vücut sıvılarında aktivitesi UV-VIS ile kontrol edildi. Bu kopolimerlerin aktivitesi ve kararlılığı zetasizer ve UV-VIS ölçüm sonuçlarına göre karşılaştırıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Maleik anhidrit kopolimerleri, partükül boyutu, zeta potansiyel, kararlılık, aktivite

# ABSTRACT

## Investigation of Stability of Maleic Anhydride Copolymers in Various pH and Medias

Gamze TOSUN

Department of Chemistry

MSc. Thesis

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

The classical methods which are frequently used in drugs intake require frequent and repeated doses of medication. The purpose of controlled release systems is to reduce drug dose, reduce side and harmful effects, and deliver the drug to the target site. Natural and synthetic polymers can be used according to the place and purpose to be applied in controlled release systems. Nowadays, most of the controlled drug release systems are made up of copolymer-drug systems. The surface loads and stability of these systems are determined by zetasizer measurements such as particle size and zeta potential of these systems.

Copolymers of maleic anhydride (MA) have been extensively studied due to their alternating structure, chemical and physico-chemical properties of their hydrolysed derivatives, or as their action as polymeric reagents. The derivatization of the MA copolymer with vinyl acetate, methylmethacrylate and styrene results in the synthesis of the copolymer-drug conjugates.

Surface properties of drug carrier systems are responsible for their interactions with plasma proteins. Zeta potential is a scientific term for electrokinetic potential in colloidal systems which has a major effect on the various properties of nano-drug delivery systems. Particle size and charge are two major factors which could play key roles in this regard.

Copolymers of maleic anhydride (MA) have been extensively studied due to their alternating structure, chemical and physico-chemical properties of their hydrolysed derivatives, or as their action as polymeric reagents. MA copolymers formed with vinyl-based molecules could also be covalently coupled, by virtue of their functional groups, to generate polymer–drug conjugates. Surface properties of drug carrier systems are responsible for their interactions with plasma proteins.

In this study, poly (maleic anhydride-co-vinyl acetate) (MAVA), poly (maleic anhydride-co-styrene) (MAST) and poly (maleic anhydride-co-methyl methacrylate) (MAMMA) copolymers, which have been proven to show no toxic

effect, were synthesized and was characterized. In order to investigate the stability and activity of MAMMA, MAVA and MAST, particle size, mobility and zeta potential measurements were performed with zetasizer as a function of time in different pHs and artificial body fluids such as dextrose, PBS and isotonic NaCl solutions.

Activity of MAMMA, MAST and MAVA in different pHs and simulated physiological body fluids was checked by UV-VIS. The activity and stability of this copolimers were compared according to the zetasizer and UV-VIS measurement results.

**Keywords:** Maleic anhydride copolymers, particle size, zeta potential, stability, activite.

# 1
# Giriş

## 1.1 Literatür Özeti

Uzun yıllardır ilaç alanında ki çalışmaların asıl hedefi hastalıkları tedavi edecek moleküller geliştirmek olmuştur. Ancak çalışmaların uzun yılları alması ve her zaman istenen sonuca ulaşılamaması ile yeni arayışlar başlamıştır. İstenmeyen bu durumların önüne geçmek için kontrollü ilaç salım sistemi denilen yeni sistemler üzerine yoğunlaşılmıştır. Bu sistemde ki asıl amaç etken maddenin dozunu azaltmak, dozlama aralığını uzatmak, yan ve toksik etkilerden uzaklaştırmak ve etkin maddeyi direk hedef bölgeye ulaştırmaktır.

İlaç hedeflendirilmesinde, farmokolojik etken madde, etki veya absorbsiyon bölgesine, seçici olarak yönlendirilir. Bu sistemlerde biyolojik etkiyi uzatmak için ilacın etkin maddesi daha uzun sürede ve kontrollü olarak salınır.

Her etkin maddenin etkili olduğu terapötik saha adı verilen bir plazma aralığı vardır. Kan düzeylerinin etkili ve yararlı olabilmesi için bu sınırlar içinde kalmalıdır. İlaçlar maksimum kan derişimi üzerindeyse (toksik düzey) toksik etki gösterirler. Eğer minimum kan derişi altındaysa (en düşük etkin düzey) yetersiz kalabilir. Kontrollü Salım sistemlerinde düzenli bir dozlama aralığı için sürekli olarak terapötik alanda kalması sağlanır çünkü klasik sistemlerde etkin madde hemen salınır ve kısa sürede maksimum kan derişimi seviyesine ulaşır buda plazma düzeyini düşürür.

Günümüzde kullanılan ve henüz deneme aşamasında olan kontrollü ilaç salım sistemlerinde özellikle doğal ve yapay polimerler kullanılmaya başlanmıştır. Polimerlerin kullanıldığı ilaç taşıma sistemlerinde kopolimer ve ilacın ne tür bir etkileşimde olduğu, yüzey yükü ve stabilite gibi faktörler ile değerlendirilir. İlacın hangi bölgede stabil olduğu ise zeta potansiyel ölçümleri ile belirlenebilir.

Maleik anhidritin (MA) stiren, vinil asetat ve metil metakrilat kopolimerleri antitümör etkileyici olarak biyolojik sistemlerde kullanılmaktadır. Yapıdaki

karboksil grupları ile yan zincirler arasındaki H bağından dolayı oluşan hidrolize kopolimerler, proteinimsi ilaçlar ile etkileşerek biyolojik sistemlerde kullanılabilir.

Literatürde kontrollü salım adına ilk çalışmalar 19. Yüzyılda Emil Heubel'in bazı ilaçların belirli organ veya dokulara karşı özel seçiciliği olduğunu gözlemlemesiyle başlamıştır. Pul Ehrlich ise bu çalışmadan yola çıkarak sihirli mermi adını verdiği ilk çalışmasını yapmış ve son yıllarda da üzerine durulan bu konuyla ilgili ilk çalışmaların temelini atmıştır. Çalışmasının ilk uygulamasını ise frengi hastalığında kullanılan Salvarslan üzerinde yapmıştır. Günümüze gelene kadar maleik anhidrit ve kopolimerlerinin kontrollü salım sistemlerinde kullanımı ile ilgili çalışmalar litaratürde yer almıştır.

2014 yılında Wley Periodicals tarafından yapılan çalışmada poli(vinil asetat-ko-maleik anhidrit) kopolimeri serbest radikal kopolimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Daha sonra ilaç sistemlerinde kullanılacak hidrojeller hazırlamak için farklı mol oranlarındaki melaminler kopolimere modifiye edilmiştir. Fourier dönüşümü kızıl ötesi spektroskopisi ve NMR ile karakterize edilmiştir. İn vitro ilaç salımı üç farklı ortamda araştırılmış ve karşılaştırılmıştır.

H. Patel, D. A. Raval tarafından 1998 yılında yapılan çalışmada ise taşıyıcı grup olan poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) kopolimerinin PEG ile modifikasyonu sonucunda elde edilen polimer kontrollü salım sisteminde kullanılmıştır. Asetil salisilik asitin (ASA) kontrollü salımı, ASA modifiye kopolimerdeki ester gruplarının mide, kan ve bağırsak ortamı gibi çeşitli koşullarda hidroliz reaksiyonları in vitro olarak incelenmiştir. Maleik anhidrit ve kopolimerleri salım ve stabilitesi hakkında çalışma olmadığı ve aydınlatılması gereken noktalar olduğu tespit edilmiştir.

### 1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmada ilk olarak maleik anhidrit kopolimerleri olan poli(maleik anhidrit-ko-stiren), poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) ve poli(maleik anhidrit-kometil metakrilat), serbest radikal polimerizasyonu ile sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Bu kopolimerlerin ilaç taşıma sistemlerinde kullanılabilirliğini tespit etmek için, çeşitli ortamlardaki kararlılık ve aktivitesinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bunun için bu kopolimerlerin farklı pH ve çeşitli yapay vücut

sıvılarında tanecik boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli ölçümlerinin alınarak kararlı olduğu ve aktivitesini koruduğu ortamların belirlenmesi amaçlanmaktadır.

### 1.3 Hipotez

Kontrollü ilaç salımında ki amaç ilacın sadece patolojik bölgede etki göstermesini hedeflemek ve ilaç etken maddesinin kimyasal yapısından, alım şeklindenden bağımsız olarak hedef organ ve dokularda seçici ve kantitatif toplanma yeteneği sağlamaktır. Teknolojik gelişmeler sayesinde kontrollü salım sistemlerinde aranan özellikleri karşılayan polimerlerin kontrollü salınım sistemlerinde kullanılması yaygın hale gelmiştir. Bugün birçok kontrollü salım sistemlerinin yapı taşı polimerlerdir ve ilaç salım hızı ve süresi bu polimerler sayesinde sağlanır. Maleik anhidrit kopolimerlerinin bulundukları ortamda yüzey yüklerinin belirlenmesi, partikül boyutlarının ölçülmesi, zeta potansiyel ile kararlılığının ölçülmesi ve UV/Vis yöntemi ile aktifliğinin belirlenmesi amaçlanarak bu kopolimerlerin kararlı ve aktif olduğu ortamlar belirlenebilir. Böylece ilaç taşıma için yeni sistemler geliştirerek ilaç endüstrisinde yeni gelişmelere olanak sağlayacaktır.

# 2
# Genel Bilgi

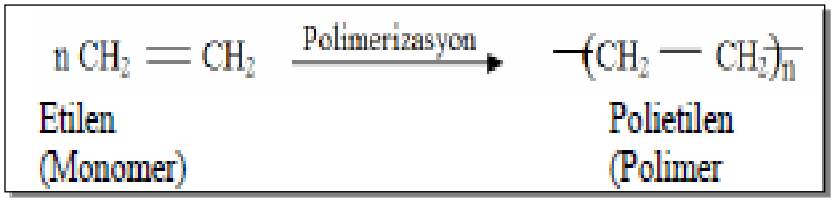
## 2.1 Polimerlerin Genel Özellikleri

Plastik, naylon gibi isimlerle birçok alanda karşımıza çıkan polimerler günlük hayatımızın vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Endüstride geniş bir yere sahip olan sentetik polimerler dışında doğada kendi kendine var olan doğal polimerlerde bulunmaktadır. Polimerler, çok sayıda aynı veya farklı atomik grupların kimyasal bağlarla, düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli ve yüksek molekül kütleli bileşiklerdir [1]. Polimerler hafif ve ucuzdurlar. Aynı zamanda kolayda şekil alabilirler ve bu özellikleri sayesinde birçok alanda kullanılabilirler. Aynı zamanda kimyasal olarak aktif değillerdir ve korozyona uğramazlar; yüksek molekül ağırlıkları sayesinde yüksek vizkoziteye sahiptirler. Özelliklerinin değiştirilmesi ve istenilen özelliklerinde ilave edilmesi mümkündür, bu sayede şekillenebilme ve kalıplanabilme özelliği mevcuttur. Polimerler yalnız kimyacıların değil; makina, kimya, tekstil, endüstri ve fizik mühendisliği gibi alanlarda çalışanların da ilgisini çeken materyalledir. Tıp, biyokimya, biyofizik ve moleküler biyoloji açısından da polimerler önem kazanmıştır [2].

Son yıllarda polimerlerin fonksiyonel grupları çeşitlendirilmiş ve polimerlerin mekanik ve termal açıdan daha dayanıklı olması, yüksek katalik etki gösterebilmesi gibi özellikler sağlanmıştır [3,4]. Maleik anhidrit birimleri içeren kopolimerler üzerine yapılan çalışmalar sonucunda yapıştırıcı kompozitleri hazırlanmış, petrol – su karışımlarının ayrılması gibi birçok alanda kullanılmıştır [5].

Polimer molekülü içinde ki tekrarlanan, basit kimyasal birime *tekrarlanan birim*, polimeri elde etmek için kullanılan küçük moleküllere ise *monomer* adı verilir. Çok sayıda monomerden yüksek mol kütleli polimerlerin oluşması işlemine "polimerleşme" veya polimerizasyon denir.

En basit polimer yapılarından birine sahip olan polietilen örneğinde, bu tanım açıklanabilir [6].




**Şekil 2.1** Etilenin polimerizasyonu [6]

Polimerleşme işleminde tek tür monemer kullanılıyorsa "homopolimer", iki yada daha fazla türden tekrarlanan birim kullanılıyor ise "kopolimer" adını alır. Kopolimer zincirindeki monomerlerin farklı dizilmesi ile 4 tür kopolimer oluşur [7].

a. Ardışık kopolimer; iki farklı A ve B gibi polimerlerin ard arda gelecek şekilde sıra ile bağlanmasıyla oluşur.

   -A-B-A-B-A-B-A-B-A-B-A-B-A-

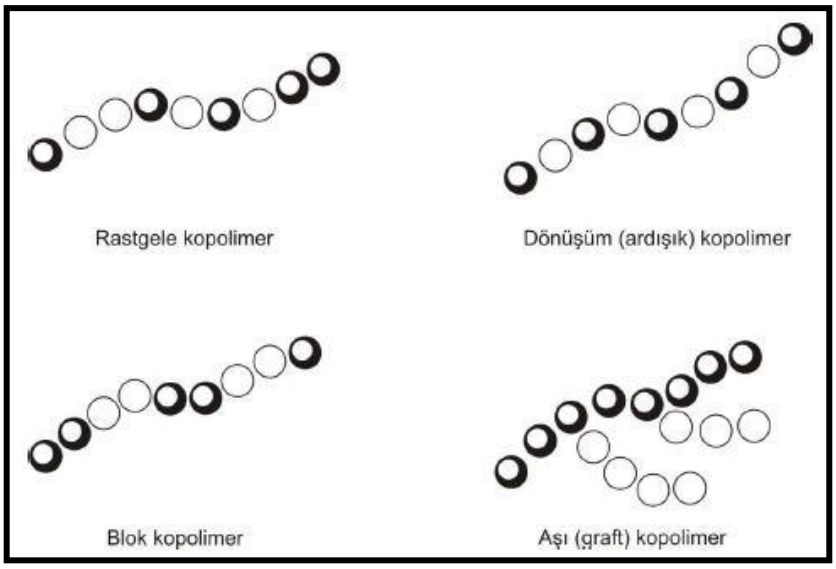
b. Rastgele kopolimer; A ve B gibi iki farklı polimer zincirinin belirli bir düzen olmaksızın birbirine bağlanması ile oluşur.

   -A-B-B-A-A-A-B-A-B-B-B-A-B-

c. Blok kopolimer; Birbirinden farklı iki farklı homopolimer zincirinin birbirine bağlanması ile oluşur.

   -A-A-A-A-B-B-B-B-A-A-A-A

d. Aşı kopolimer; A ve B gibi iki farklı tür polimer zincirinin zincir sonları dışında bir yerden bağlaması ile oluşur.




**Şekil 2.2** Kopolimer türleri

Polimer zincirleri çeşitli tür ve formlarda düzenlenebilir. Polimerin zincir uzunluğu ve çeşidi polimer özelliklerini belirlemek için kullanılabilir. Bunun sonucunda 2 farklı polimer elde edilir;

a. Doğrusal(lineer) polimer; en basit diziliş şeklidir.
b. Dallanmış polimer; doğrusal zincir üzerinde dallanmaların olmasıdır. Bu dallanmaların kısa, uzun veya bu dallara bağlı dalların olması polimerin özellikleri üzerine önemli etkiye sahiptir.

Doğrusal polimerler çok düzenlidirler bunun sonucunda yoğun malzemeler ortaya çıkar. Değişik uzunlukta dalların varlığı ise polimerlerde düzenli yapı oluşmasını engeller. Amorf ve daha az kristalli yapıların varlığı bu dalların varlığı ile ortaya çıkar. Dalların yoğunluğuna göre polimerin kristalliği artar ve kristallik derecesi polimerin sertlik dayanıklılık ve optik özelliklerini etkiler [8]. Bazı endüstriyel amaçlı kullanılan polimerlerde amorf ve kristal bölgeler bir aradadırlar. Bunun nedeni ise ürün yapılırken son işlemlerin uygulanması sırasında kristal bölgelerin kendiliğinden oluşmasıdır. Bu tür polimerlerin yapısı ise yarı kristaldir [9].

## 2.2 Polimerizasyon

Aynı ya da farklı monomer adı verilen birimlerin kimyasal işlemlerle birleşerek polimer moleküllerinin elde edilmesine kadar olan reaksiyonlara polimerizasyon denir [10].

Polimrizasyon mekanizmaları genel olarak iki gruba ayrılır. Bu sınıflandırma ile reaksiyon hızları ve polimerin molekül ağırlıkları ile ilgili bilgi edinilebilir [11].

a. Katılma (zincir) polimerizasyon,
b. Basamaklı (kondenzasyon) polimerizasyon.

### 2.2.1 Basamaklı (kondenzasyon) Polimerizasyon

Ortamda bulunan herhangi iki molekül reaksiyona girer ve bu polimerizasyon reaktanların fonksiyonel grupları arasında adım adım ilerler. Farklı kimysal reaksiyonlar kullanılarak bu polimerizasyon yöntemi ile polimer malzemeler sentezlenebilir. Bu polimerizasyon genellikle hidroksil ve karboksil grupları veya izosiyanat ve hidroksil grupları gibi iki farklı grup arasındaki reaksiyonlar ile gerçekleşebilir.

Kondenzasyon polimerizasyon ile poliamitler, poliesterler ve poliüretanlar elde edilebilir. Örnek verilecek olursa poliamitler, amino gruplarınınkarboksilik asitlerle veya asit klorürleri ile kondenzasyon polimerizasyonu ile elde edilir [9].

$$nH_2C\text{-}(CH_2)_6 + HOOC\text{-}(CH_2)_4 - COOH \longrightarrow$$

$$H(\text{-}HN - (CH_2)_6 \text{-} NHOC\text{-}(CH_2)_4\text{-}CO)_nOH + (2n\text{-}1)H_2O$$

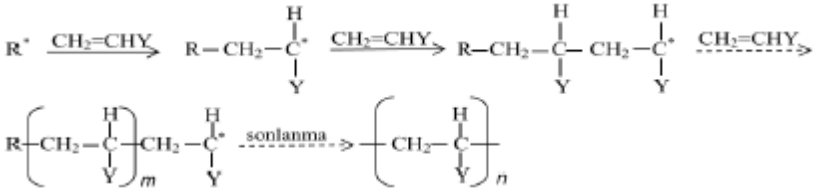
Kullanılan monomer türüne göre basamaklı polimerizasyon iki grupta toplanır. Birinci grup iki farklı bifonksiyonlu ve/veya çok fonksiyonlu monemer kullanılarak gerçekleşir ve bu monomerler sadece bir tür fonksiyonel gruba sahiptir. İkinci grupta ise birinci türden farklı olarak tek monomerde iki farklı tür fonksiyonel grup bulunur.

### 2.2.2 Katılma (zincir) Polimerizasyon

Bu polimerizasyon, π bağlarına sahip monomerler arasında gerçekleşir. Zincir polimerleşmesi π bağının eşit parçalanıp çok sayıda molekülün kimyasal bağlarla bağlanması ile gerçekleşir. Bu polimerizasyonda polimer molekülleri reaksiyon başladıktan sonra üretilir.

Başlatıcı olarak; hidrojen peroksit, benzoil peroksit ve amonyum persülfat gibi inorganik ya da organik malzemeler ve azobisizobutironitril, trifenil azo benzen gibi

diazo bileşkleri ile redoks başlatıcıları kullanılmaktadır. Zincir polimerizasyona gereken başlatıcılar kullanılıp reaktif merkez $R^*$ türleri üretilir. Bu reaktif merkezler ise serbest radikal, katyon ve ya anyon olabilir. Polimerizasyonda monomer molekülleri aktif merkezlere ard arda ve hızlı bir şekilde katılarak zinciri büyütürler. Bu polimerizasyona en çok kullanılan örneklerden biri vinil monomerinin polimerizasyonudur.




Polimerizasyon sonlandırma reaksiyonunda, reaktif merkezin ortadan kaldırılması ile polimer zincirinin büyümesi durdurulur ve sonlandırma reaksiyonları radikal birleştirme, disproporsiyonlaşma veya polimerizasyon zincir transfer ile yapılabilir [12].

*Serbest Radikal Zincir Polimerleşmesi*

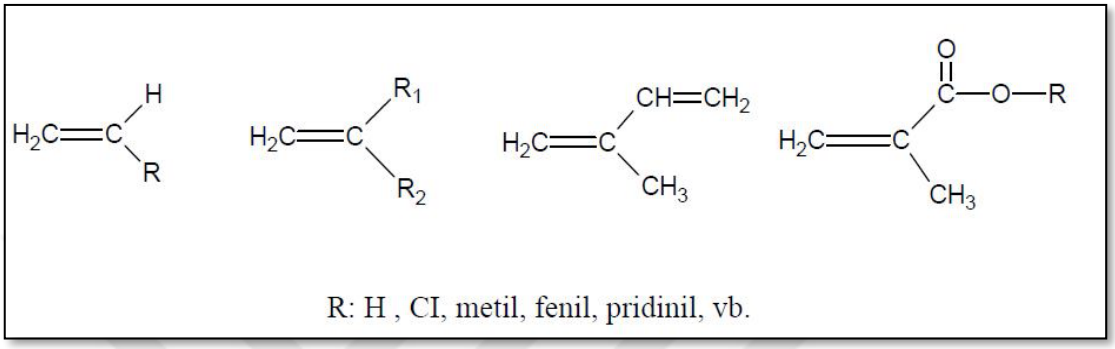
Ortaklanmamış elektronu bulunan ve anyonikte, katyonikte olmayan atom ya da atom gruplarına serbest radikal denir. Kararsız olduklarından dolayı izole edilmeleri zordur ve çok etkindirler çünkü ortaklanmamış elektron ve tamamlanmamış oktetleri vardır [13].

Bu polimerizasyonda, radikalik kopolimerizasyona yatkın iki monomer iyonlaştırıcı ışınlarla ışınlanır, elektroliz edilir ve ortama radikalik başlatıcılar katılarak başlatılır. Radikaller yüksek enerjili, çok etkin, kısa ömürlü ve izole edilemeyen ara ürünlerdir [14]. Aktif merkezler ise çiftlenmemiş elektron içeren serbest radikal karakterindeki karbon atomlarıdır.

Bu polimerizsayonda ilk aşamada aktif merkezler oluşur ve bu sıradada –C=C- deki π bağı eşit olarak parçalanır. Bu parçalanma ve aktif merkezlerin oluşması çeşitli şekillerde olur. Bunlar; başlatıcının etkisi ile, ısı etkisi ile, fotokimyasal etki ile ve yüksek enerjili ışınların etkisi ile aktif merkezin oluşmasıdır. Bu yöntemlerden en yaygın ve pratik olanı başlatıcı kullanılarak yapılandır. En çok kullanılan başlatıcılar; organik peroksitler ve azo bileşikleridir.

Radikalik polimerizasyonda kulanılan monomerler; olefinik yapıdakiler, monosübstitüe alkenler, 1,1-disübsstitüe alkenler veya konjuge alkenler şeklindedir; fakat 1,2-disübstitüe alkenlerin sterik etkisinden dolayı radikalin aktif merkeze ulaşmasını engellediğinden kullanılmaz [15].

Zincir polimerizasyonu üç aşamalı bir tepkime mekanizmasına göre oluşur. Bunlar; serbest radikal, iyonik ve koordinasyon polimerizasyonudur.




**Şekil 2.3** Radikalik Polimerizasyonda Kullanılabilen Monomerler

*İyonik Zincir Polimerizasyonu*

Bu polimerizasyon şeklinde; aktif merkezler başlatıcı moleküllerden oluşan yüklü tanecikler yani iyonlardır. Aktif merkez pozitif yüklü ise katyonik polimerleşme, aktif merkez negatif yüklü ise anyonik polimerleşmedir [6].

Serbest radikal polimerizasyonundan iki özelliği ile farklıdır.

a. İyonik polimerizasyonda zincir gelişme basamağında aktif ucun monemere aktarılması ile büyüme gerçekleştirilir, radikalik polimerizasyonda ise C-C bağı kovalent bağı açılması olduğundan enerji gerekir, yani aktivasyon enerjisi yüksektir.
b. İyonik polimerizasyonda sürekli yaşayan bir polimer vardır ve bu polimerizasyonda inhibitör veya safsızlık müdahelesi olmazsa polimerleşme devam eder. Serbest radikalik polimerizasyon ise seçici değildir[16].

Polimerizasyon reaksiyonların bulunduğu ortama göre sınıflandırılması şöyledir;

**Tablo 2.1** Reaksiyon ortamına göre sınıflandırma

| Yöntem | *Özellik* |
|---|---|
| Blok(Kütle) polimerizasyonu | Monomerlerin doğrudan doğruya katkısız polimerizasyonudur |
| Çözelti polimerizasyonu | Monomerlerin bir inört çözücü içinde polimerleşmesidir. |
| Süspansiyon polimerizasyonu | Polar olmayan monomerlerin, ulu bir dispersiyon sisteminde polimerleşmesidir. |
| Çökelti polimerizasyonu | Blok veya çözelti polimerizasyonunda oluşan, polimerin çözünmeyip çökmesidir. |
| Gaz fazı polimerizasyonu | Monomer buharında başlatılan polimerizasyondur. |
| Katı- hal polimerizasyonu | Kristal yapıda vey camsı yapıda bulunan monomerin polimerleşmesidir. |
| Emülsiyon polimerizasyonu | Suda çözünmeyen monomerlerin çok küçük tanecikler olarak emülsiyon halinde dağılması ile olur. |

## 2.3 Kopolimerizason

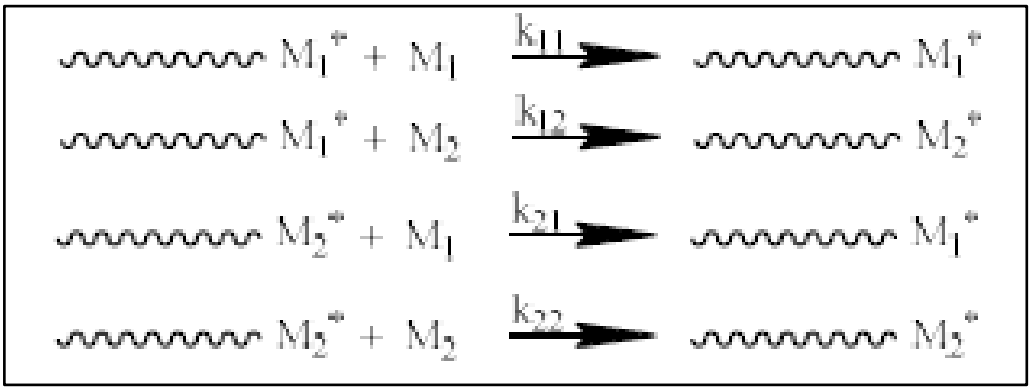
İki farklı monomerin özelliklerini birleştirmek ya da yeni bir özellik kazanmak için uygun başltıcı ile yaptığı polimerizasyondur. Uyumlu olmayan iki polimerin monomerlerinin bir polimer zincirinde birlikte bulunması ile polimerin bazı özellikleri gelişebilir ya da yeni özellikler kazanabilir [15].

Araç lastiklerinin üretim girdilerinden olan stiren akrilonitril ile kopolimerizasyonu sonucunda darbe direnci yüksek, çözücülere dayanıklı polimer elde edilir. Stiren'in bütadien ile verdiği stiren-bütadien kauçuğu ise elostomerik ve yaygın olarak kullanılan önemli bir kopolimerdir [9].

### 2.3.1 Radikalik Kopolimerizasyon

Radikalik kopolimerizasyonda, radikalik kopolimerizasyona yatkın iki monomerin bulunduğu ortama bağlı olmadan ve başlama sonlanma reaksiyonundan etkilenmeden yeni kopolimer oluşmasıdır.

*Radikalik kopolimerizasyon kinetiği;*




$M_1$ ve $M_2$ radikalik yolla polimerleşmeye yakın iki monomerdir. 1. ve 3. Tepkime homopolimerizasyon tepkimesidir ve radikal türlerinin sayısını ve bağıl oranlarını değiştirmez. 2. ve 4. tepkimde ise herbir aktif tür monomer kattığı için radikal türlerin oranı değişir.

İlk tepkimenin hız sabiti $k_{11}$ ile 4. tepkimenin hız sabiti $k_{22}$ nin katılma hızı sabitken $k_{12}$ ve $k_{21}$ in karşı monomere katılma hızı sabittir. Bu hız sabitlerinin zincir uzunluğundan bağımsız olduğu gözlemlenmiştir [9].

## 2.4 İlaç Taşıyıcı Sistemler

Günümüzde ki ilaçların tekrarlanan dozlarda ve sık sık kullanımı zorunludur. Ayrıca belirli bir organa, hücreye ya da dokuya sistematik olarak ve belirlenen düzeyde etki etmezler. Vücudun tamamına etki ederler ve salımı gerçekleşen etken maddenin yoğunlaşması için kullanılan dozun altına düşmesi ve ya toksik düzeyin üstüne çıkması esnasında etki etmemesi gereken organ ve ya dokularda birikebilirler. Bu da çeşitli yan etkilere neden olur. Tüm bu beklenmedik durumlarla karşı karşıya kalmamak, etkin madde parçalanmasını ve kaybını en aza indirmek, zararlı yan etkilerini önlemek, biyoyararlanım ve etki yerlerinde bulunan oranlarını arttırmak için çeşitli etken madde salım sistemleri ve hedefleme sistemleri geliştirilmiştir [17]. Bu sistemlerde etkin madde hedef doku ve organda ilacın alım şekli ve yapısından bağımsız olarak selektif ve kantitatif olarak birikecektir. Böylece ilaç hastalıklı bölgelere etki edecek ve diğer bölgelerde ki toksik etkisi minumuma indirilicektir [18]. Kanda bulunan etkin madde konsantrasyonu uzun süre sabit tutularak vücut içinde ki etkin maddenin eliminasyonu azaltılır. Bu sayede ilaçtan elde edilecek fayda artar. Ancak ilacın oral kullanımıyla bunu sağlamak zordur [19].

İlaç taşımada ki yaklaşımlar hemen hemen 100 yıl önce Paul Ehrlich tarafından başlatılmıştır. 19. yüzyılın sonlarında Emil Heubel bazı ilaçların sadece bazı organ ve organ bölümlerine karşı seçiciliğini gözlemlemiştir. Paul Ehrlich ise bu yaklaşımdan etkilenerek ilaç taşıma üzerine araştırmalara başlamıştır ve ilk çalışmasını frengi hastalığı tedavisinde kullanılan "Salvarsan" (Asfenamin) isimli ilaç üzerinde yapmıştır [20,21].

Kontrollü ilaç salınımının bu avantajlar dışında diğer avantajları ise sürekli ilaç kullanımı ve enjeksiyon da olduğu gibi ani ilaç yüklemesini hastada yaratacağı etkilerinin azaltılması ve yarılanma süresi kısa olan ilaçlarda ki bozunmasının önlenmesidir.

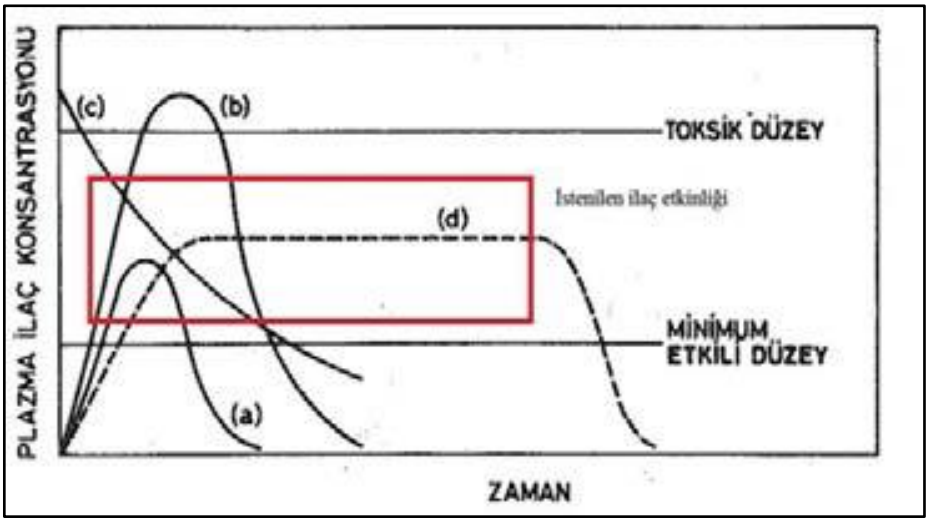
Son zamanlarda hastalara daha az etkin madde verilip daha uzun aralıklarla ilaç salınımı sağlanmış ve bu alanda çok önemli adımlar atılmıştır. Etkin maddeyi aniden salıveren sistemler "Konveksiyonel" ilaç şekilleridir ve bu ilaç şekilleri kanda kısa sürede maksimum düzeye ulaşırlar sonrasında ise hemen plazma düzeyine düşmeye başlarlar. Bu zaman etken maddenin metobolize edilme, parçalanma ve ya etki alanından uzaklaşma hızına bağlı olarak değişir. Bu tip geleneksel ilaçlar ilacın yarılanma ömrüne bağlı olarak sık sık alınır. Tüm bunların önüne geçilmesi ilacın sık sık alınımının azaltılması ve toksik etkinin azaltılması için kontrollü ilaç salınımı yapan sistemler üzerine çalışmalar yapılmıştır.

Bu sistemlerde ki hedeflendirme basamakları; [22]

a. İlacın seçici olarak hedef bölgeye girmesi
b. Etken maddenin o bölgede tutulması
c. İlacın etkinliği
d. Uygun doz ve uygulama sıklığı ve süresinin ayarlanmasıdır.

İlaç alınımında ki klasik yöntem ağızdan alınım ya da enjeksiyon şeklindedir. Bu tip alımlarda ilacın plazma düzeyini etkili tutabilmek için ilacın sık ve tekrarlanan düzeyde alınması gerekir.

Kontrollü salınım sistemlerinde, ilacın etkili olabilmesi için önce dozaj şekli adı verilen sistemden çıkmalı sonrasında ise güvenli ve etkin olarak kana karışmalı, dokulara dağılmalı ve canlı dışına atılmalıdır [23].




**Şekil 2. 4** Plazmada ki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi a)Ağızdan alınan normal doz b)Ağızdan alınan aşırı doz c)Enjeksiyon d)Kontrollü ilaç salınımı ideal doz

Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Bulunması Gereken Özellikler

a. İnert olmalıdır, yani etken madde ile etkileşmemelidir
b. Vücutta parçalanabilmelidir ve toksik olmamalıdır
c. İlacın etkisinin sürekli olması için istenilen hızda, istenilen sürede etkin madde salınımı gerçekleştirmelidir
d. Fizyolojik koşullara dayanıklı olmalı
e. Farmasötik yönden stabil olmalı[24]

### 2.4.1 Spesifik Bölgelere İlaç Taşıma

Pek çok hastalığın tedavisi ilaçların sınırlı olması nedeni ile zordur. Modern moleküler genetik ve görüntüleme teknikleri ile bu tip hastalıkların gelişimi artık tanımlanabilir durumdadır. İlaç taşıma sistemleri ile kolay kontrol edilemeyen bu tip hastalıkların, enfeksiyonların (AIDS gibi), merkezi sinir sistemi hastalıklarının, kanser ve arter hastalıklarının tedavisinde daha fazla yarar sağlanacaktır. İlacın belirtilen hedef bölgeye seçiciliği ve düşük dozda etken madde kullanımı ile ilacın davranışı kontrol edilmektedir [21].

İnsan bedeni dokular, hücreler, hücre içi yapılar gibi birçok bölüme ayrılmıştır ve bu bölümler birbirine fiziksel geçiş yolları ile bağlanmıştır ve birbirleriyle biyokimyasal mediatörler aracılığı ile (örneğin hormonlar) iletişim kurmaktadır.

Bu kimyasal ve fiziksel iletişimler, bölgeye özgü ilaç taşıma sistemlerinin tasarımında yeni imkanlara olanak sunmuştur. İlaç hedeflendirme ile bu yollar aracılığı ile istenilen bölgeye ilaç gönderilir. Bu tip ilaç hedeflendirme, kanser ve tümör tedavilerinde kullanılır ve istenilen organ ya da dokuya ilaç hedeflendirmesi yapılır. Ancak antitümör ajanları etkili seçici olmamasına karşın, zorunlu olarak sürekli kullanılır [20,22].

Bütün bu çalışmalar ile ilaç hedeflendirmede başarılı gelişmeler elde edilmiştir. İlaç taşıyıcı sistemlerde başarılı bir tasarım ve oluşum gözlenmiştir, ama ne yazıktır ki in vivo çalışmalar şuana kadar ümit verici değildir. Bu da bize bu konuda henüz tam olarak vücutta çalışılamayacağını göstermektedir [25].

Lipozom alanı çok az örneği olan ancak çok fazla ümit verici olan alandır. Bu alanda araştırma yapan ünlü araştırıcı John Weinstein bu alanda ki bilimsel bilgi yetersizliğinden dolayı gelişme olmadığını kaydetmiştir. Daha iyi tedavi için hedeflendirilmiş sistemlere gereksinim duyulmaktadır.

Yeni sitemlerin geliştirilmesi için dört temel eleman arasındaki ilişki tam olarak bilinmelidir. Bunlar; ilaç, hedef, hastalık, taşıyıcı sistemdir [26].

### 2.4.2 Kontrollü İlaç Sisteminin Kullanım Amaçları

a. Hastalıklara doğru tanı konulabilmesi için kullanılır. (Çünkü; görüntüleme maddeleri kontrollü salınım yapan sistemler içerisindedir)
b. Cerrahi işlemlerde ki organ ve doku onarımlarında ya da yara yanık işlemlerinde,
c. Kanser tanı ve tedavide,
d. Uzun süre ilaç kullanımını azaltmada,
e. Yan etki ve toksik etkiyi azaltmada kullanılır [27].

### 2.4.3 Kontrollü İlaç Salınımının Dezavantajları

Kontrollü ilaç salınımının tüm bu avantajlarının yanında dezavantajlarıda vardır. Bunlar;

a. İlaç vücuda verildikten sonra herhangi bir sistem hatası durumunda bile klasik ilaç salımı gibi ilaç salınımı durdurulamamaktadır
b. Bu sistemlerin yapı taşları polimerlerdir ve polimerlerde herhangi bir sorun olması ilaç salım hız ve sürelerinde hatalara neden olacaktır.
c. Her ilacın kontrollü salınım sistemi hazırlanamaz ve her ilaca özgü bir hazırlama yöntemide yoktur. Kullanılan etken maddeye göre hazırlama yöntemi belirlenir; dozu fazla olan etkin maddelerin kontrollü salınım sisrtemi hazırlanamaz.
d. Doz seçimi limitlidir. Kırılamaz, toz haline getirilemez, suda çözünemez olduğundan kişiye göre daha alt konveksiyonlara ayrımı yoktur.
e. Etken madde dozu yüksek olduğundan herhangi bir sebeple ilacın salınımı hızlı olursa toksik etki yaratabilir.
f. İlacın alınmasının unutulması halinde tedavi sırasındaki etkide azalma klasik yönteme göre daha fazladır.
g. Yarılanma ömrü kısa olan ilaçlara uygun değildir ve uzun olanlar içinde zaten gerek yoktur ortalama 4 saat civarında olan ilaçlar için uygundur.
h. Formülasyonun geliştirilmesi daha pahalıdır[28].

### 2.4.4 İlaç Taşıyıcı Sistemler İçin Uyarılar

Etken maddedeki ilacın serbest bırakılmasını sağlayan uyarıcılar 2 türdür.

a. Dış kaynaklı (ekzojen) uyarıcılar; manyetik alan, ultrason dalgaları, elektrik alan
b. İç kaynaklı (endojen) uyarıcılar; pH değişimi, enzim transformasyonu, sıcaklık, redoks reaksiyonları gibi vücudun içinde olan ve salınımı arttıran uyarıcılar [23].

## 2.5 İlaç Taşıyıcı Sistemler Nelerdir

Nanopartiküller, nanoküreler, nanokapsüller, lipozomlar, niyozomlar polimerik sistemler, dendrimerler, kolloid altın, nano boyutlu yarı iletken kristal yapılar, miseller, mikrobaloncuklardır.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerlerde; kullanış yolu, etkin maddenin cinsi, dozu ve salım süresi dikkate alınır. Bu sistemlerde mikropartiküller ve makropartiküller gibi doğal ve sentetik polimerler kullanılır. Doğal polimerler vücut ile uyumludur bu nedenle de toksik etki oluşturmazlar. Yapay biyomalzemeler ise biyobozunur ve biyobozunur olmayan olarak ikiye ayrılır [29]. İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerlerin sınıflandırması ve her grupta yer alan polimerler Tablo 2. 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.2** İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler [30]

| Polimerler | Polimer Grupları | Numuneler |
|---|---|---|
| Doğal ve biyolojik olarak parçalanabilenler | Proteinler | Albumin, Kolajen, Jelatin, Sığır ve İnsan Serum Albuminleri(BSA ve HSA) |
| | Polisakkaritler | Selüloz, dekstran, kitozan, kondroitin, sülfat, aljinat, nişasta, Hiyaluronik asit |
| | Poliamidler | Poliamino asit, polipeptid |
| Sentetik ve biyolojik olarak parçalanabilenler | Polyesterler | Poli(laktik asit)<br>Poli(glikolik asit)<br>Poli(laktik-ko-glikolik asit)*<br>Poli(kaprolakton)<br>Poli(dioksanon)<br>Poli(hidroksibütirat) |
| | Polianhidridler<br>Poliortoesterler<br>Polifosfoesterler | Polifosfat, polifosfonat, Polifosfit |
| Sentetik ve biyolojik olarak parçalanamayanlar | Silikon elastomerler<br>Poli(etilen-ko-vinil asetat)<br>Poliakrilatlar | Poli(metil metakrilat) |

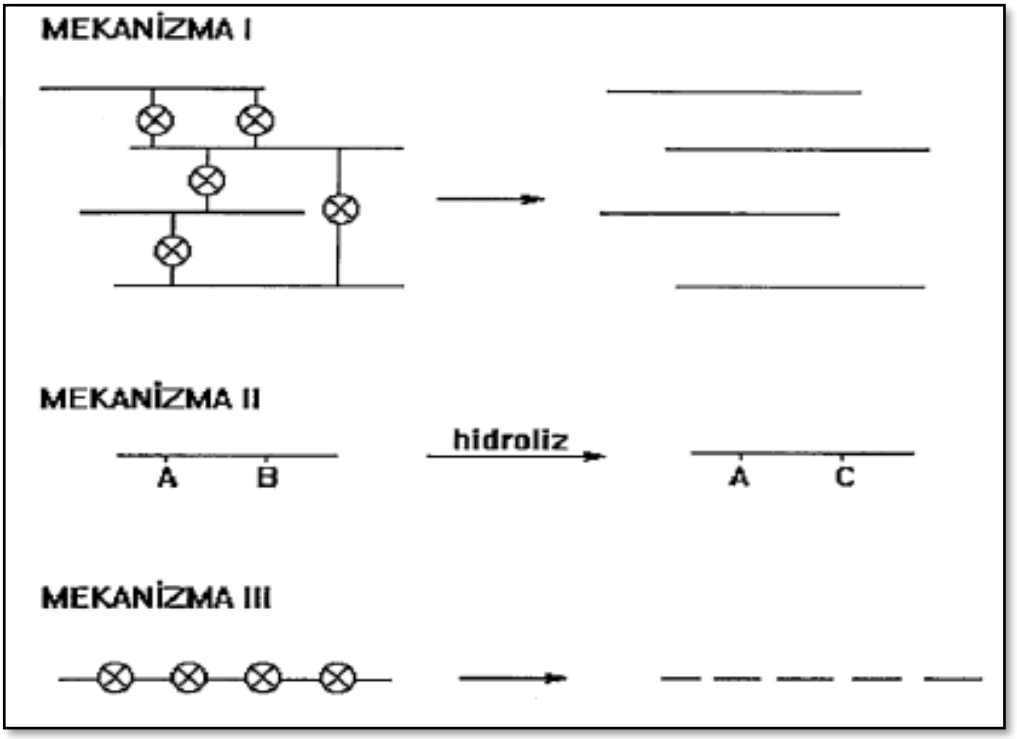
### 2.5.1 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Biyobozunur Polimerler

Biyobozunur polimerler biyolojik sıvılarla temas edince fiziksel yada kimyasal değişime uğrarlar. Bu polimerlerde 2 çeşit biyolojik parçalanma olur. Birincisinde, moleküller arasında ki bağlar rastgele kopar ve molekül ağırlığının değişmesi ile molekülün morfolojik yapısı ve mekanik özelliklerinde değişim olur. Fakat ağırlık kaybı olmaz [31]. İkinci parçalanma şeklinde ise bunların yanısıra ağırıkta da azalma olur ardından en küçük birim olan ve biyolojik olarak uyumlu olması istenen oligomerler oluşur. Biyobozunur polimerler örnekleri (Tablo 2.3)' de verilmiştir:

**Tablo 2. 3** Biyobozunur polimer örnekleri [31]

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

Polimerin parçalanan bağları ana zincirinde, çapraz bağlarında ya da yan zincirin de olabilir.(Şekil 2. 5) Parçalanan ürün vücuttan atılmalı ve absorbe olmalıdır [32].




**Şekil 2.5** Polimer parçalanma mekanizmaları [31]

Polimerlerde parçalanma enzimatik ya da hidrolitik yollarla gerçekleşir. Bu prçalanmanın hangi yolla olacağı kimyasal yapı, fiziksel faktör, moleküler ağırlık, üretim şartları ve uygulama yolu gibi bir çok faktöre bağlıdır. Hidrolizle parçalanan polimerler; poli(laktik asit), poli(glikolik asit), poli(kaprolaktan), polianhidritler, poli(orto ester) ve poli(alkil-siyanoakrilat) dır. Enzimatik olarak parçalananlar ise birçok poli(aminoasitler) dir[33].

### 2.5.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Biyobozunur Olmayan Polimerler

Bu polimerler biyolojik ortamda parçalanmazlar ve hidrofil veya hidrofob yapıda olurlar. Hidrofob olanlar hidrojeller olarak adlandırılır. Hidrojeller, suda şişerler; hidrofob olanlar ise şişmezler. Her iki türde suda çözünmez [34].

Hazırlanma yöntemine göre homopolimer veya kopolimer yapıda olabilirler. Hidrojeller önemli miktarda su absorplama yeteneğine sahiptirler Hidrojellerin hazırlanmasında; 2-hidroksietil metakrilat (HEMA), vinil asetat (VAc), hidroksietoksietil metakrilat (HEEMA), hidroksidietoksietil metakrilat (HDEEMA), metoksietil metakrilat (MEMA), metoksidietoksietil metakrilat (MDEEMA) gibi monomerler kullanılır [35].

## 2.6 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan Mekanizmalar

Kontrollü salınım sistemleri 2 sistemle hazırlanır. Bunlardan ilki olan membran sistemde ilaç; toz veya çözelti halinde veya bir sıvıda dispers edilmiş olarak mebranla çevrilmiştir ve ilacın kontrollü salımı bu membran ile denetlenir. İkincisi ise matrikstir. Bu sistemde ise ilaç; polimer bir yapı içindedir ve ilaç salım hızı polimer matriks tarafından denetlenir.

İlaçların polimer ya da lipit sistemlerinden salımı için dört genel mekanizma bulunmaktadır:

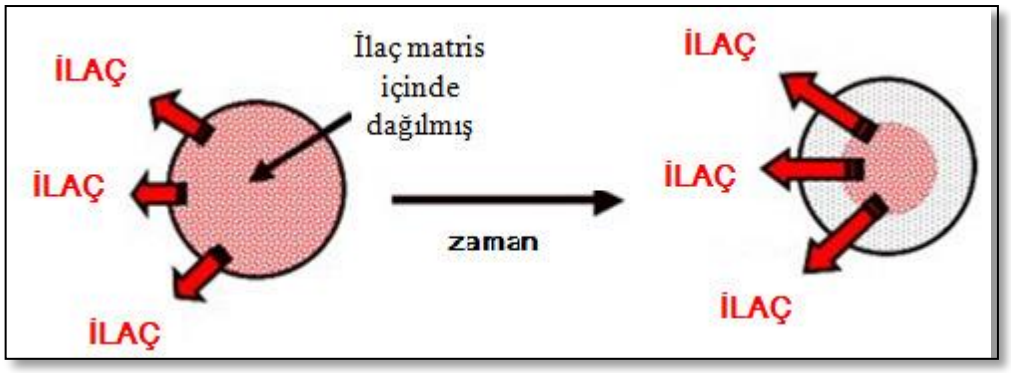
İlaçların sistemden difüzyonu,

a. Bir kimyasal ya da enzimatik reaksiyonla sistemin bozunmasını takiben ilaç salamı ya da ilaç molekülünün sistemden kopması,
b. Sistemin şişmesi ya da ozmoz yoluyla çözücü hareketlenmesi,
c. Fizyolojik bir gereksinime cevap olarak salımının gerçekleşmesidir [36].

### 2.6.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

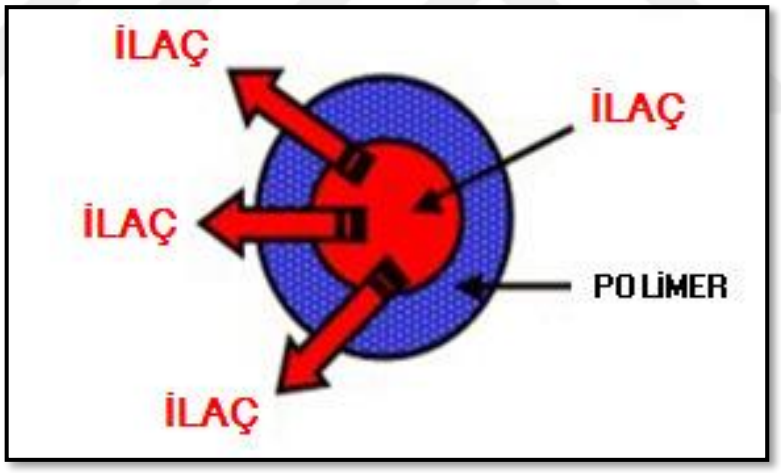
En yaygın olarak kullanılan sistemdir. Bu sistemde salım hızı etkin maddenin suda çözünmeyen bir polimerden diffüzyonu ile kontrol edilir. Çözelti içerisinde moleküllerin çok yoğun ortamdan az yoğun ortama geçmesini hedeflemektedir. İlaç ya gözeneklerden ya da polimer zincirleri arasından geçerek salım yapar.

Difüzyon kontrollü sistemler; matriks ve rezervuar sistemler olmak üzere ikiye ayrılır. Matriks difüzyon kontrollü sistemlerde ilaç polimer içerisinde düzenli dağılmış bir şekilde bulunur ve şekil 2. 4 teki gibi salım difüzyonla gerçekleşir.




**Şekil 2.6** Polimerik zardan matriks difüzyon kontrollü ilaç salamı [37]

Rezarvuar(zar kontrollü) sistemlerde ise Şekil 2.5 teki gibi ilaç ince membran (polimerik zar) ile çevrilmiş bir zar görünümündedir ve salım kontrollü olarak diffüzyonla gerçekleşir [38].



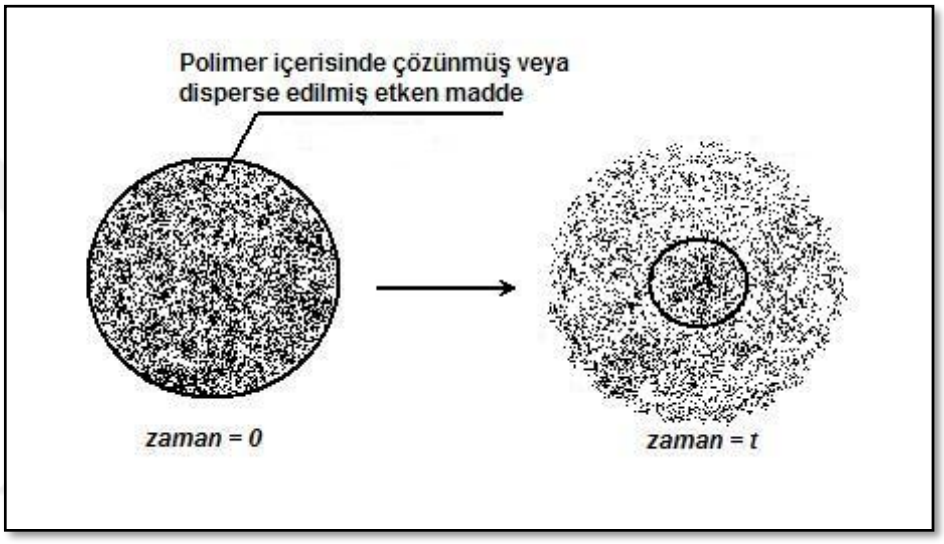

**Şekil 2.7** Polimer kaplı çekirdeğin kontrollü ilaç salımı (Rezervuar sistemler)

### 2.6.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler

Kimyasal kontrollü sistemler ikiye ayrılır. Bunlar vücutta aşınan sistemler ve zincire takılı sistemlerdir.

### 2.6.2.1 Vücutta Aşınan Sistemler

Bu sistemde etkin madde polimer içinde homojen olarak dağılmıştır bu açıdan matriks kontrollü sistemlerle aynıdır. Etkin madde diffüzyonla salınırken polimerin faz kütlesi erezyonun etkisi ile azalmaktadır. Bunun sonucunda da polimer çevresi aşınır ve etken madde açığa çıkar. Vücut bu tür biyobozunur polimerleri absorbe edebilir vücuttan atılmalarına gerek yoktur buda vücutta aşınmayan polimerlere göre bir avantajdır. Fakat bunların toksik olmaması, kansere yol açmaması, bağışıklık yapmaması önemlidir.

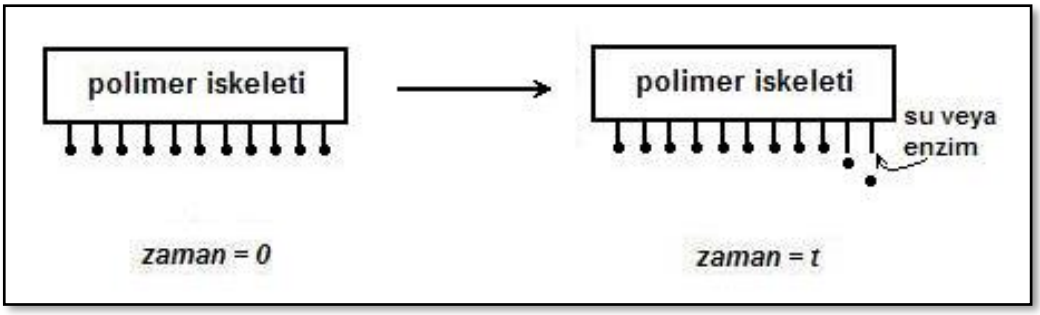



**Şekil 2.8** Vücutta aşınan sistemlerin şematik görünümü

### 2.6.2.2 Zincire takılı sistemler

Bu sistemlerde ise etkin madde polimer zincirine kimyasal olarak bağlanmıştır (Şekil 2. 5) ve arada ki bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile etkin madde salınır. İlaç polimere doğrudan ya da birara grup yoluyla bağlanabilir. Bu sistemlerde polimer zamanla ayrışır ve ilacın kontrollü salınımı gerçekleşir. Bir süre sonra ilaç polimerden ayrılacak ve tek başına polimer parçası gibi alınacaktır. Kovalent bağlı ilaçların salımı, polimer-ilaç bağının bozunma hızı ile belirlenir [39]. Bu tür polimer-ilaç bileşimleri zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini arttırmak veya ilacı belirli hücre ve organlara hedeflemek amacı ile kısa süreli uygulamalarda kullanılmaktadır. Bu sistemin diğer sistemlerden üstünlüğü; içeriğinin büyük bir kısmının ilaç olmasıdır, diğer sistemlerde ise ağırlık polimerdir. Buda ekonomik

açıdan avantaj kabul edilir. In vivo kullanım için, polimerin immünolojik reaksiyon meydana getirmemesi ve ilaç polimere bağlandığında alerjik reaksiyon vermemesi gerekir [40].



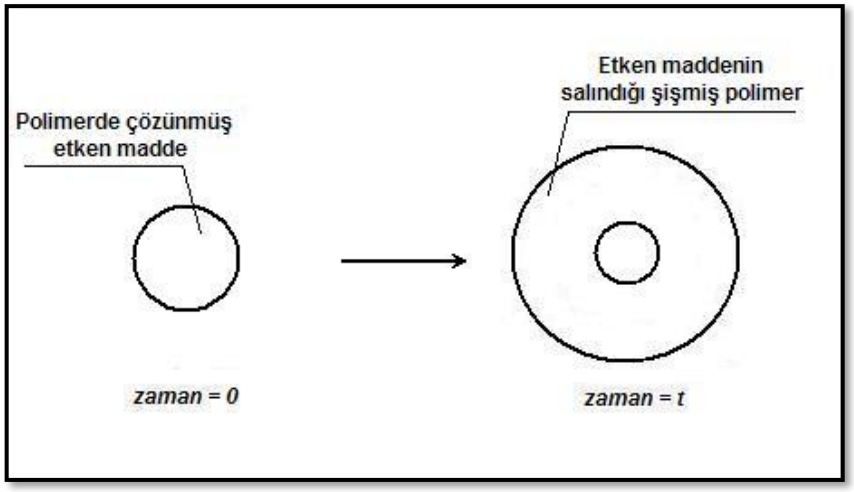

**Şekil 2.9** Zincire takılı sistemlerin şematik görünümü

### 2.6.3 Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Bu sistemlerde çözünme hızları yavaş olan etkin maddeler, kendiliğinden kontrollü/sürekli salım sistemeleri gibi davranırlar. Bu tür cihazlar, ozmotik ya da şişebilen sistemler şeklinde tasarlanabilirler.

#### 2.6.3.1 Şişme kontrollü sistemler

Bu sistemlerde ilaç kuru haldedir ve camsı görünüme sahip, hidrofilik bir polimer içerisinde dağılır. Salım camsı kalıpta olduğu için diffüzyon son derece yavaştır ve gerçekleşmez. Çözücü moleküller camsı bölgede baskıya neden olur ve bunun sonucunda da polimer molekülü uçtan uca uzaklığında ve dönme yarıçapında artış meydana gelmekte ve böylece çözücü molekülleri camsı bölge içine girmektedir [41].

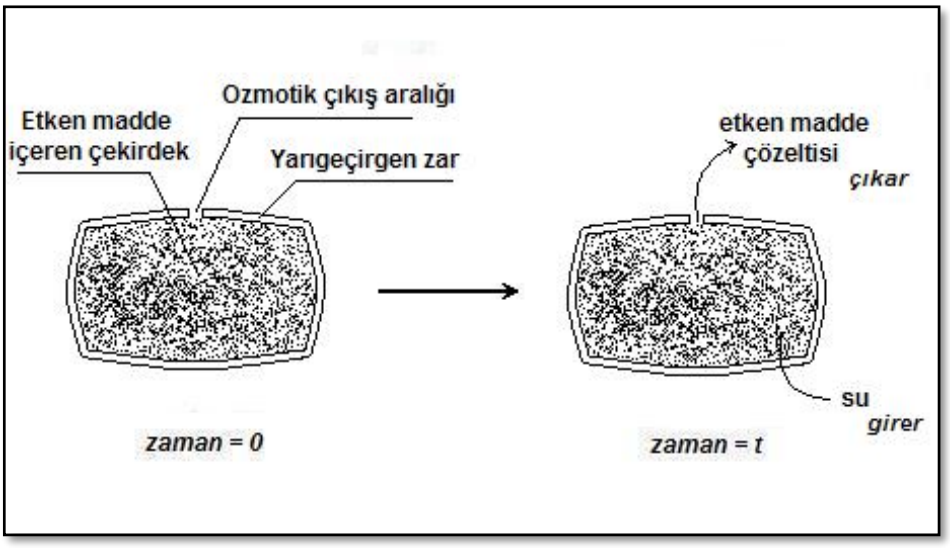



**Şekil 2.10** Şişme kontrollü sistemlerin şematik görünümü

Hidrojeller, şişme kontrollü sistemlerde çok sık kullanılır. Bu tür mddeler, çevrede ki uyaranlara tepki verirler. Şişme kontrollü salım sistemlerde, sistemdeki etkin madde pH ve sıcaklığa bağlı olarak değişir.

### 2.6.3.2 Ozmotik kontrollü sistemler

Bu sistemler de diffüzyonla membranın içine giren sıvının oluşturduğu ozmotik basınç etkin maddenin dışarı çıkımını kontrol eder, yani salım hızını kontrol eden faktör iç sistem ve dış çevre arasındaki osmotik basınç değişimidir. Etkin madde yarı geçirgen bir membran içindedir. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarı geçirgen membranın gözeneklerinden içeriye girer ve etkin madde çözünür. Etkin madde yarı geçirgen membranda diffüze olamaz bu nedenlede lazer ile açılan delikten salıverilir. Bu sistemlerde ilacın kendisinin aktif olabileceği gibi bir tuzda (örneğin NaCl) bu işlemi görülmektedir.




**Şekil 2.11** Ozmotik kontrollü sistemlerin şematik görünümü

Ozmotik kontrollü sistemlerde salım hızı difüzyon kontrollü sistemlerden daha yüksektir ve genellikle etkin maddenin özelliklerinden farklıdır. Ayrıca diğer bir avantajı ise pH, enzim aktivitesi gibi biyolojik ortamlardan etkilenmez.

### 2.6.4 Ayarlanabilen Sistemler

Ayarlanabilen sistemler; kendi kendine ayarlanabilen ve dışardan ayarlanabilen sistemler olarak ikiye ayrılır. Dışardan ayarlanan sistemlerin en gelişmiş olanı mekanik pompalardır. Bu pompalar rezervuar bir sistemden bir sonda ile ilacı vücuda dağıtırlar. Bu sistemlerin en çok kullanılanı kanda ki glikoz seviyesini kontrol eden sistemlerdir. Dışardan ayarlama manyetik alan ya da ultrason ile yapılır. Kendi kendine ayarlanabiln sistemler ise substrat düzeyli sistemler ya da çevre duyarlı sistemler olarak tasarlanılır. Substrat duyalı sistemlerde bir dış moleküle bağlı olarak ilaç salımı başlatılır. Uyuşturucu bağımlılığında kullanılan sistem buna örnektir [42].

## 2.7 Zetasizer Ölçümleri

Zeta sizer ölçümleri; partükül boyutu, mobilite ve zeta potansiyeldir.

### 2.7.1 Tanecik Boyutu

Dinamik ışık saçılım cihazı (DLS) parçacıkların büyüklüğünü belirleyen yetenekli bir araçtır ve ışığın saçılmasına dayanır [20]. DLS dispersiyonda yayılır ve araştırılmakta olan parçacıklarla aynı yoğunluğa sahip bir varsayımsal katı parçacık saçılma (hidrodinamik) yarıçapını ölçer.

DLS cihazı, parçacık boyutunu translasyonel difüzyon katsayısından (D) hesaplar. İlişki Stokes-Einstein denklemi olarak adlandırılır ve şöyle verilir: ,

$$D= (k_B T/6\pi\eta R_H) \quad (2.1)$$

T, Kelvin derece cinsinden mutlak sıcaklık olduğunda, η sıvının viskozitesi, $R_H$ hidrodinamik yarıçap, $d_H$ partükül hidrodinamik çapı, $d_H = 2R_H$ ve $k_B$, Boltzmann sabitidir.

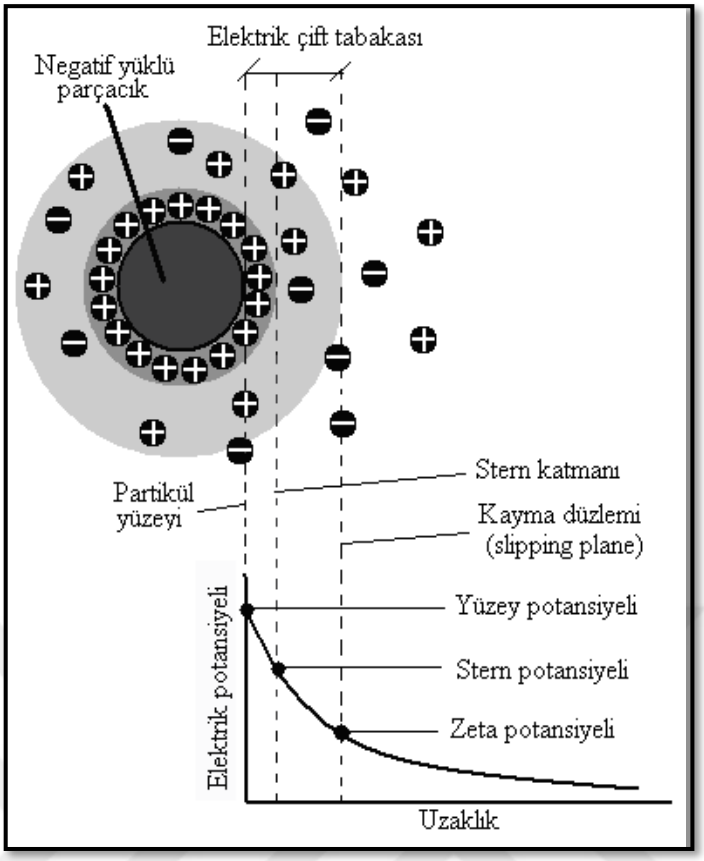
### 2.7.2 Mobilite ve Zeta Potansiyel

Birim alan kuvveti (metre başına 1 Volt) için hız (metre / saniye olarak) elektroforetik hareketlilik olarak adlandırılır ve μE sembolü verilir. Yüklü bir parçacığın elektroforetik hareketliliği, sabit hızı (Vc) ve uygulanan elektrik alanı (E) arasındaki oran olarak tanımlanır.

$$\mu e= \nu c/E \quad (2.2)$$

Bu Zeta potansiyeli ile ilgilidir. Bu yüzeydeki elektrostatik potansiyele zeta potansiyeli denir ve bir elektrik alanındaki parçacıkların hızını ölçerken ölçülen potansiyeldir. [43]

Bir partükül yüzeyinde ki kolloidler iyonları absorbe ederek pozitif veya negatif yüklenirler ve temas bölgesinde ki iyonların dağılımını etkilerler. Bu durumda yükün cinsine göre zıt yüklü iyonların konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Oluşan bu yapı tek tabakalı yapıdır. Bu tek tabakalı yapının etrafında ikinci bir hareketli tabaka bulunur. Bu tabakaya hareketli difüze çift tabaka denir. Yani her partükülün etrafında iyonların kuvvetli bir şekilde bağlandığı bir iç katman (Stern tabaka) ve iyonların daha gevşek olduğu bir dış tabaka (difüze tabaka) vardır. Difüze tabaka içinde her partükülün tek bir varlık gibi davrandığı sınır vardır. Bu sınırdaki potansiyel ise zeta potansiyel olarak adlandırılır [44].

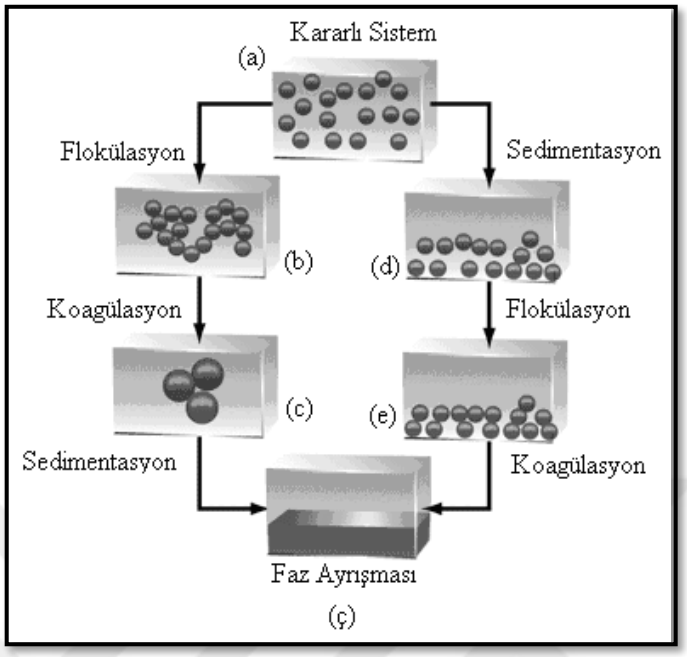



**Şekil 2.12** Zeta potansiyeli

Kolloidal sistem çevresindeki çift tabaka kalınlığı 2 faktöre bağlı olarak değişir. Bunlar, elektriksel çekim kuvvetleri ve difüzyondur. Taneciğe yakın yerlerde zıt yüklü iyonların derişimi yüksektir, tanecikten uzaklaştıkça ise çekim kuvveti azalır ve buna bağlı olarakta zıt yüklü iyonların derişimi azalır.

Zeta potansiyel değerleri, parçacık yüzeyindeki net yükün dolaylı bir ölçümünü sağlar ve ayrıca da bir kolloidal sistemdeki önemli bilgi olan kararlılık tahmininde yardımcı olur. Sistemin kararlı olması demek, çözücü ortam içinde ki parçacıkların bir araya gelip agregasyon meydana getirmeleri demektir. Şekil 2. 13'de de bu durum görülmüştür. (a)'da bütün parçacıklar birbirlerinden bağımsız olarak hareket etmektedir ve sistem kararlıdır. (b)'de parçacıklar agrege olmaya başlamıştır. Bu sürece flokülasyon, oluşan bu ilk kümeye de flok adı verilir. (c)'de agregasyon daha da artmıştır ve flok daha da büyümüştür. Bu sürece koagülasyon denir. (ç)'de ise oluşan bu büyük kümeler sedimentasyonla yüzeye çökmüştür. Çökme olayı en başta da olsaydı (d) de olduğu gibi; parçacıklar önce

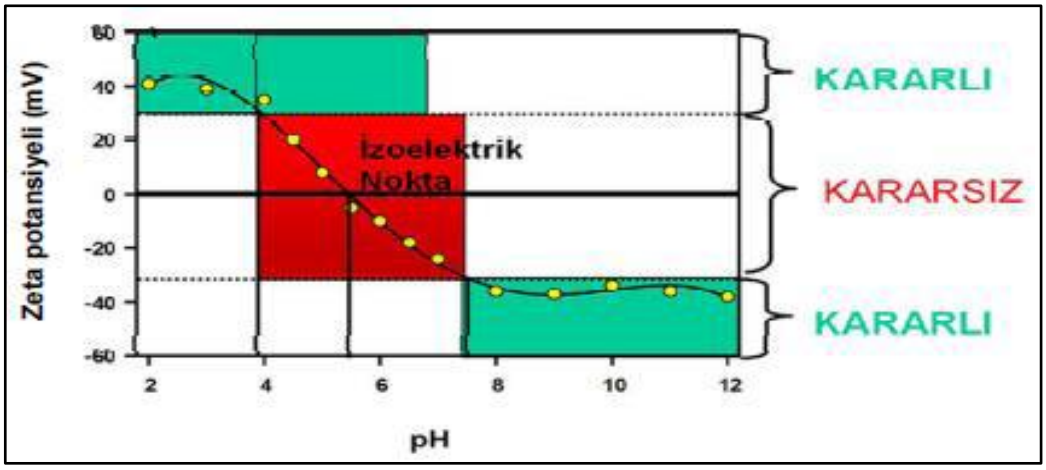
sedimentasyonla yüzeye çökerler. (e) de ise koagülasyonla parçacıklar tamamen bir araya gelirler ve (ç)'deki gibi yüzey üzerinde bir çökelti tabakası oluşur.




**Şekil 2.13** Bir kolloidal sistemin olası durumları

Süspansiyon daki tüm parçacıklar büyük bir negatif yada pozitif zeta potansiyele sahipse birbirini iterler ve parçacıkların biraraya gelmesi mümkün olmaz. Eğer değer düşürülürse parçacıklar floküle olacaktır. Zeta potansiyelinin en yüksek olduğu durumlarda flokülasyon görülür.

Zeta potansiyele karşı pH grafiği çizilecek olursa bu eğri düşük pH değerlerinde pozitif bölgede iken yüksek pH larda düşük yada negatif bölgede olur. Bunun nedeni ise negatif yüke sahip bir partikül düşünülecek olursa bu süspansiyona daha fazla alkali ilave edilmesi durumunda partiküller daha fazla negatif yükle yüklenecektir. Eğer süspansiyona asit ilave edilirse bir süre sonra yükün nötralize olacağı bir bölgeye ulaşır. Asit ilave edilmeye devam edilirse pozitif yükün oluşmasına sebep olur. Grafikte eğrinin sıfır zeta potasiyelde olması muhtemeldir. Bu nokta ise izoelektrik nokta olarak adlandırılır. Bu nokta çok önemlidir çünkü kollaidal sistemin an az kararlı olduğu noktadır.




**Şekil 2.14** Stabilite ve izoelektrik nokta [45]

Kararlı ve kararsız süspansiyonlar arasında ki çizgi genellikle -30 ile +30 mV arasında alınır. Zeta potansiyeli +30 mV değerinden daha yüksek veya -30 mV değerinden daha düşük olan parçacıklar kararlı olarak kabul edilir.

**Tablo 2. 4** Zeta potansiyel değerleri ve stabilite davranışı [46]

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

### 2.7.3 Zeta Potansiyelin Ölçümü

Zeta potansiyel, kolloidal sistemlerde elektrokinetik potansiyel için kullanılan bir terimdir. Kolloidal kimya litaratüründe Yunan alfabesinden zeta (ζ) harfiyle sembolize edildiğinden dolayı ζ-potansiyel olarak adlandırılır.

Zeta potansiyel, kolloidal partüküllerin yükleri ile ilgilidir ve kolloidal sistemlerin yüklerinin belirlenmesinde kullanılır. Partiküller dış elektriksel alana maruz kaldıklarında yükün türüne göre bir elektrottan diğerine belirli bir hızda geçerler. Bu hız elektroforetik mobilitedir ve direk ölçülebilir.

Zeta potansiyeli Marian Smoluchowski eşitliğini kullanarak bulabiliriz. Zeta potansiyel Zetametre ile ölçülür ve birimi milivolttur. Bu cihazlarla zeta potansiyel, partükül boyutu ve moleküler ağırlık gibi parametreler ölçülebilir [43].

$$\mu = \zeta\varepsilon / \eta \tag{2.3}$$

ζ; zeta potansiyel,

μ; mobilite

ε; dielektrik sabiti

η; elektrolit çözeltinin viskozitesidir.

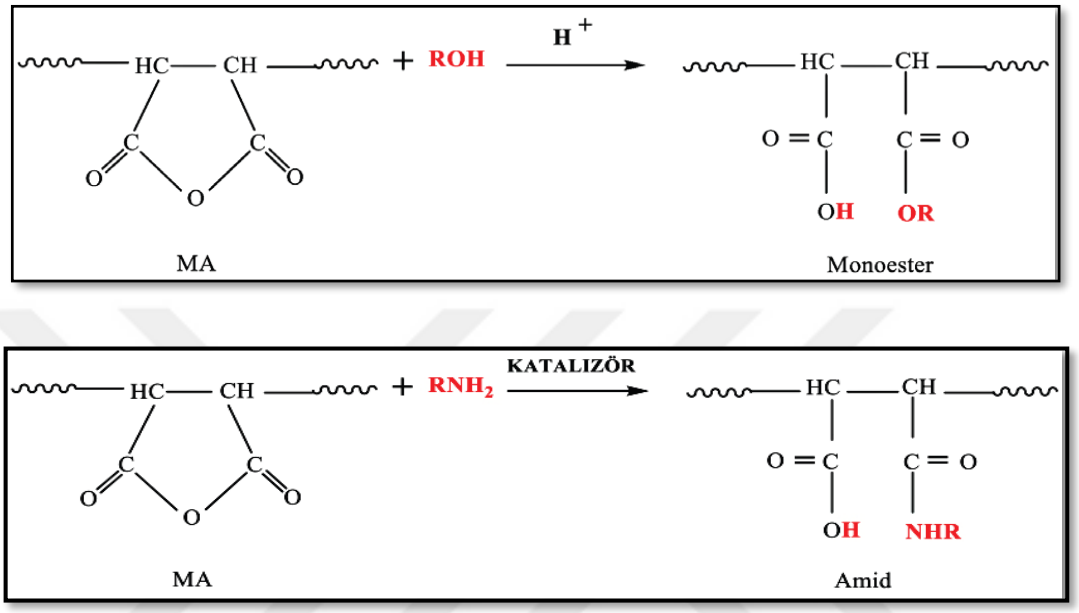
Zeta potansiyel ölçümleri, ilaç taşıyıcı sistemlerin etkin madde ile ne tür etkileşimde olduğu hakkında bilgi verir. Partiküllerin çöktüğü yani kararsızlık meydana geldiği durumlarda zeta potansiyel değer sıfıra yaklaşacaktır ve bu durumlarda ilaç-taşıyıcı sistemlerde enkapsülasyon yönteminin kullanılması gerekecektir [47].

## 2.8 Maleik Anhidrit Kopolimerleri

Maleik anhidrit (MA) $C_4H_2O_3$ formülüne sahip kaynama noktası 202 $^oC$, erime noktası 52,8 $^oC$ ve molekül ağırlığı 98,06 g/mol olan beyaz renkli nem çekici özelliği iyi olan bir monomerdir. MA aseton, kloroform, tolüen, benzen ve dioksan gibi organik çözücülerde çözülebilmektedir. Kopolimerizasyonda kullanılan en önemli, çok fonksiyonlu ve eşsiz elektron alıcı monomerlerden biridir. MA' yı en çok Amerika Birleşik Devletleri üretmektedir. MA ve türevleri en çok reçine üretiminde kullanılmaktadır ve bunun yanısıra yüzey kaplama, yapıştırıcı, plastikleştirici ve tarıma ait kimyasallarda da kullanılmaktadır [48].

MA den düşük molekül kütleli kopolimerler elde edilir ve bu kopolimerler zor koşullara dayanıklı olurlar. Buna rağmen MA, vinil ve allil ile de çok kolay kopolimerize olur. Elde edilen kopolimerin polerite, sertlik, $T_g$, gibi fiziksel özelliklerinde değişiklik oluşur. Ayrıca polimere yeni fonksiyonel gruplar eklenerek yapıştırıcılık, boyanabilirlik, darbe ve ısıya dayanıklılık gibi özellikleri değiştirilir. Maleik anhidrit monomerinin en önemli özelliklerinden biride radikal polimerizasyonu ile kompleks oluşturmasıdır ve bu kompleksler, polimerleşme

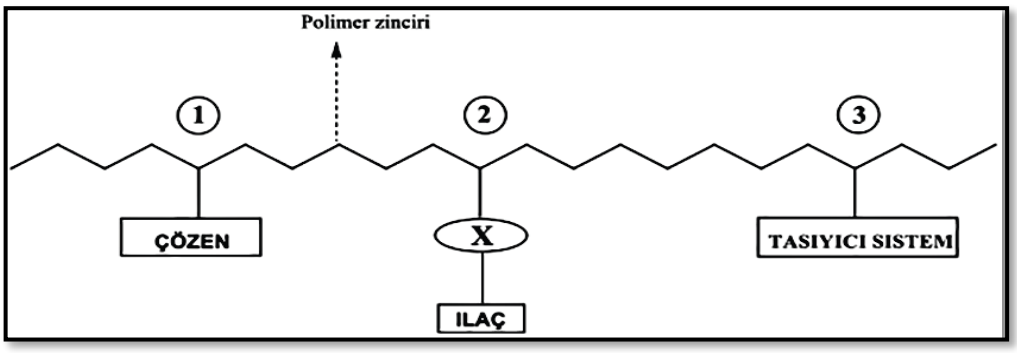
eğilimi düşük olan monomerlerin polimerizasyonunda görev alırlar [11]. Maleik anhidritin tekrar eden birimi üzerindeki anhidrit halkası yüksek reaktiviteye sahiptir. Bu halka üzerinden halka açılması reaksiyonu ile amino veya hidroksil grupları bağlanırsa ester/karboksilik asit veya amid/karboksilik asit yapıları meydana gelir [49,50].




**Şekil 2.15** MA içerikli kopolimerden elde edilen amidin kimyasal yapısı

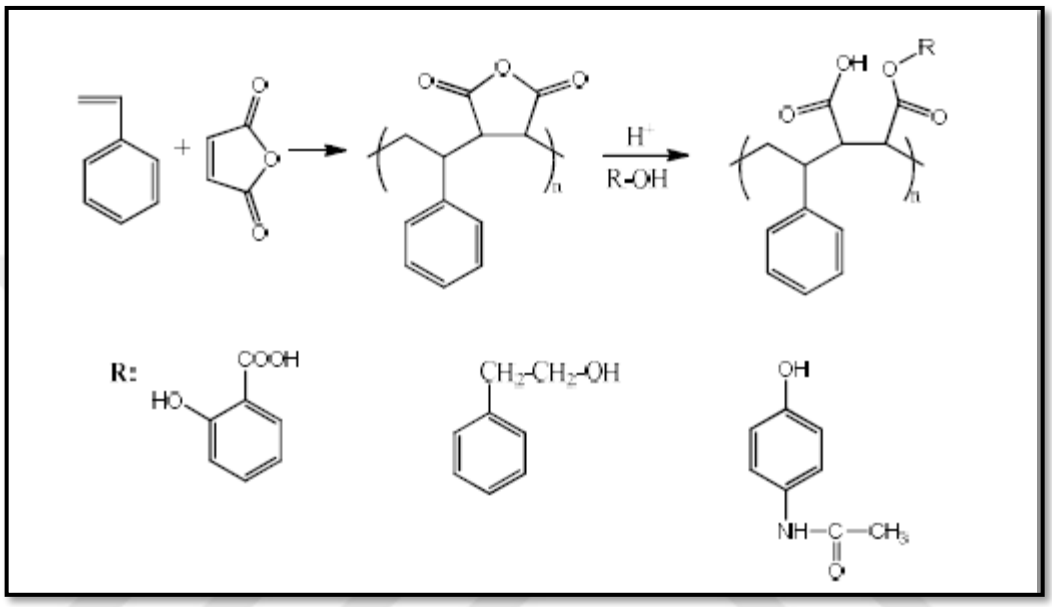
Son zamanlarda Maleik anhidrit kullanılarak pek çok –co ve –ter polimerler sentezlenmiştir. Sentezlenen polimerler tekrar modifikasyona tabi tutularak farklı fonksiyonel grup içeren bu yeni tür polimerler sentezlenmiştir [51].

Helmut Ringsdorf 1975 yılında, polimer bazlı prodrug (ön ilaç) rasyonel dizaynı için ilk adımı atmış ve kendi adını da taşıyan Ringsdorf modeleni öngörmüştür [52,53].



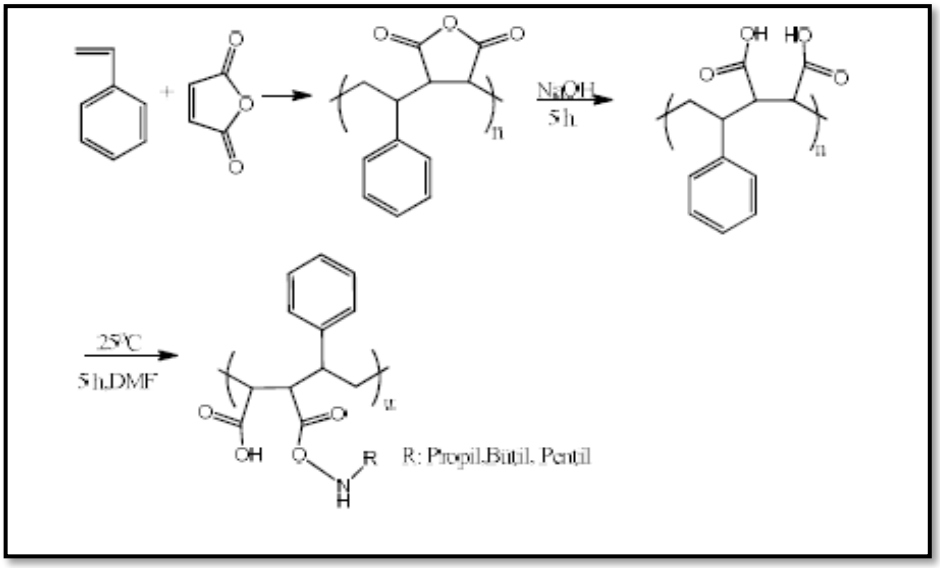

**Şekil 2.16** Sentetik polimerik ilaçlar için Ringsdorf modeli.

Atıcı ve arkadaları 2000 yılında poli(maleikanhidrit-ko-stiren) kopolimerini sentezlemiştir ve bu kopolimeri hidroksil grup ihtiva eden (Salisilik asit, 2-fenil etanol, ve parasetomal gibi) reaktiflerle etkileştirmişlerdir. Sonrasında bu kopolimerin kontrollü salınımını incelemişlerdir. Sonuç olarak hidroliz desteği kadar sıcaklık, zaman ve bağlanan bileşik yapısının hidrolize etki ettiği sonucuna varmışlardır.



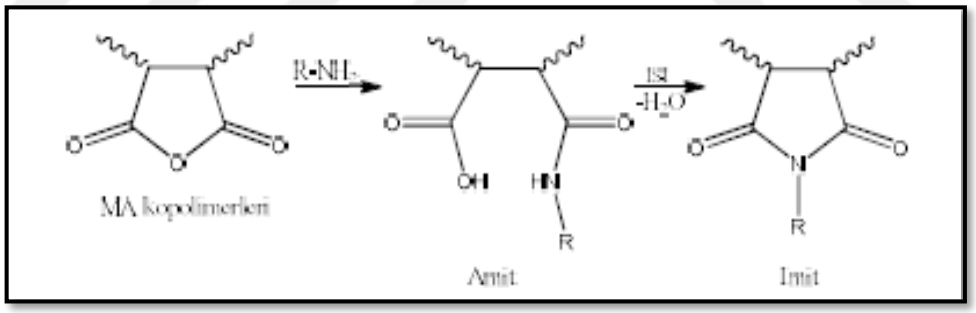

**Şekil 2.17** Poli(Maleik Anhidrit-co-Stiren) kopolimerinin modifikasyonu

Stayton ve arkadaşları 2006 yılında ise yaptıkları çalışmada poli(maleikanhidrit-ko-stiren) kopolimerini alkil aminlerle modifikasyonunu sağlamışlar ve kontrollü salınımı incelemişlerdir. Elde ettikleri alkil amit türevli kopolimerler fizyolojik pH'tan etkilenmeyerek hedeflenen bölge içerisinde pH'a duyarlılık göstermiş ve hidroliz olmuştur.



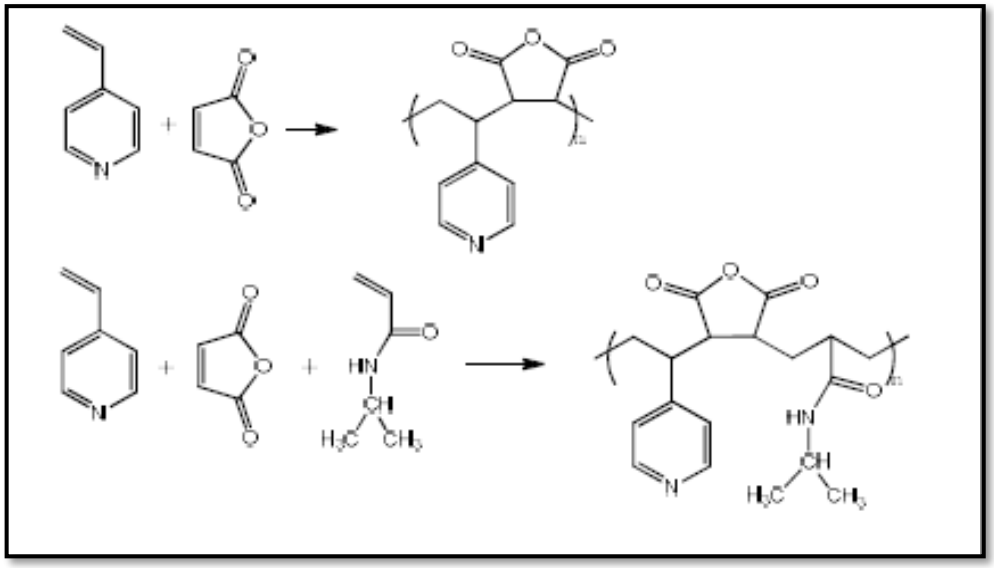

**Şekil 2.18** Poli(Stiren-co-Maleik Anhidrit) kopolimerinin sentezi ve Alkil Amidasyonu

1999 yılında Zengin, yaptığı doktora çalışmasında maleik anhidrit'i stiren, allil fenil, allil propiyanat ve 1-hepten ile polimerize etmişlerdir. Oluşan kopolimerleri ise, amonyak, anilin, metil amin ve hegzametildiamin ile etkileştirerek amidik asit ve imi türevlerine dönüştürmüşlerdir.




**Şekil 2.19** Maleik Anhidrit kopolimerlerin Amit ve İmit türevleri

1995 yılında Boztuğ, yaptığı çalışmada Metil Metakrilat(MMA),Vinil Asetat(VA), Allil Propiyanat (AP), Stiren(S) ve Maleik Anhidrit monomerlerinden yola çıkarak (MMA-co-S-co-MA), (VA-co-S-co-MA) ve (AP-co-S-co-MA) ter polimerlerini sentezlemiştir.



**Şekil 2.20** Maleik Anhidrit içeren kopolimer ve ter polimer reaksiyonu

Karakus ve arkadaşları MA içeren MAVA, MAMMA ve MAST kopolimerlerini serbest radikal kopolimerizasyon tekniği ile sentezlemiş ve karakterize ederek bu üç MA kopolimerinin toksisitesi üzerine araştırma yapmışlardır. Çalışma sonuçlarına göre bu 3 kopolimer toksik etki göstermemektedir [54].

MAST, MAVA ve MAMMA kopolimerleri genellikle doğrudan antitümör gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri gösteren reaktif makromoleküller olarak kullanılmıştır. Bu kopolimerler antitümör etkileyici olarak aktivite gösterirler. Bu aktivitenin nedeni; ana zincir üzerinde ki dağılım ve karboksil grupları arasında ki hidrojen bağının miktarıdır [55].

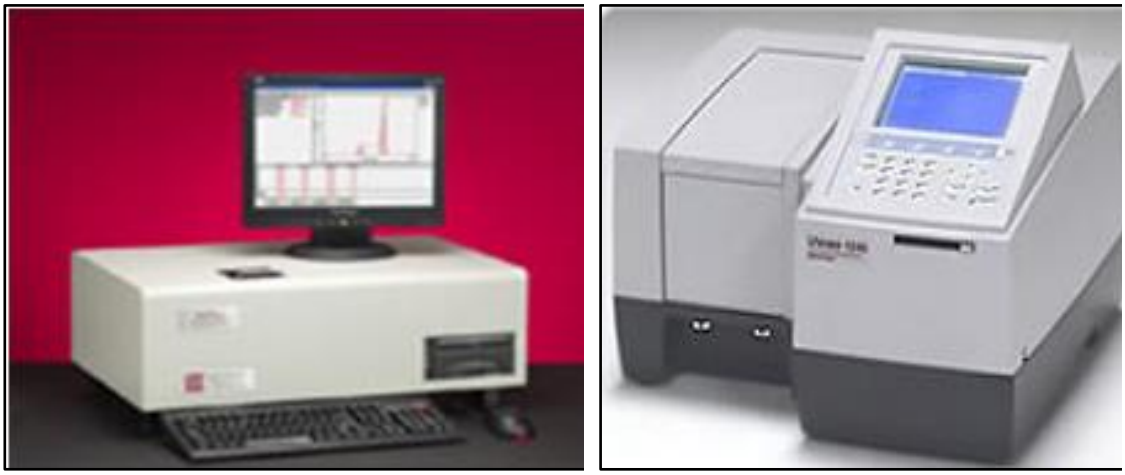
# 3
# Kullanılan Cihazlar ve Maddeler

## 3.1 Kullanılan Kimyasallar

Benzen, maleik anhidrit (MA), metil metakrilat (MMA), stiren (ST), metiletilketon (MEK), benzoilperoksit (BPO), dimetilsülfoksit (DMSO), trietilamin (TEA) Merck (Almanya) firmasından, vinil asetat (VA), PBS tampon Sigma Aldrich ve azoizobutironitril (AIBN) Teaxm (Rusya) firmasından temin edilmiştir. İzotonik NaCl Polifarma ve dekstroz çözeltisi Kansuk firmasından temin edildi.

## 3.2 Kullanılan Cihazlar

Deneyde zeta potansiyeli ve partikül boyutunun farklı pH ve çeşitli ortamlarda değişimini görmek için Brookhaven 90 Plus Zetasizer kullanılmıştır (Şekil 3.1). UV-Visible Spektrometresi olarak Shimadzu marka Uvmini-1240 UV Visible Spektrofotometresi (Şekil 3.1) cihazı kullanıldı. Kopolimerlerin yapısal karakterizasyonu için FTIR (Mattson 1000, Unicam, USA) ve 1H NMR (Bruker Avance III, Karlsruhe, Germany) kullanıldı.



**Şekil 3.1** Brookhaven 90 Plus Zetasizer ve Shimadzu marka Uvmini-1240 UV Visible Spektrofotometresi

# 4
# Deneysel Çalışma

## 4.1 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin Sentezi

MAST kopolimeri, maleik anhidrit ve stirenin (1:1) mol oranında serbest radikal polimerizasyonu ile azot atmosferi altında, 70oC' de 1 saat benzen içinde AIBN başlatıcısı varlığında sentezlendi. [56,57] (Şekil 4.1). İlk beyaz çökeltinin gözlemlenmesinden sonra reaksiyon sonlandırıldı ve karışım, polimerizasyonun sonlanması için oda sıcaklığına kadar soğutulup kurutuldu. Reaksiyona girmemiş stiren ve ortamdaki homopolimerleri uzaklaştırmak için, elde edilen kopolimer 24 saat benzen çözeltisinde bekletildi. Vakum filtrasyon yöntemi ile kopolimer ortamdan alındı ve çözücünün uçması için kopolimer çökeltisi vakumda, 55 ° C'de 24 saatte kurutuldu [58].

## 4.2 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Sentezi

Poli (maleik anhidrit-ko-vinil asetat) kopolimeri, maleik anhidrit ve vinil asetat monomerlerlerinin metil etil keton çözücü ortamında (1:1) mol oranında BPO başlatıcısı ile 80°C'de 24 saat serbest radikal polimerizasyonu ile sentezlendi [53]. (Şekil 2.21) Reaksiyona girmemiş vinil asetat ve ortamdaki homopolimerleri uzaklaştırmak için, elde edilen kopolimer 24 saat etil asetat benzen çözeltisinde bekletildi. Vakum filtrasyon yöntemi ile kopolimer ortamdan alındı ve çözücünün uçması için kopolimer çökeltisi vakumda, 55 ° C'de 24 saatte kurutuldu ve karakterize edildi [59].

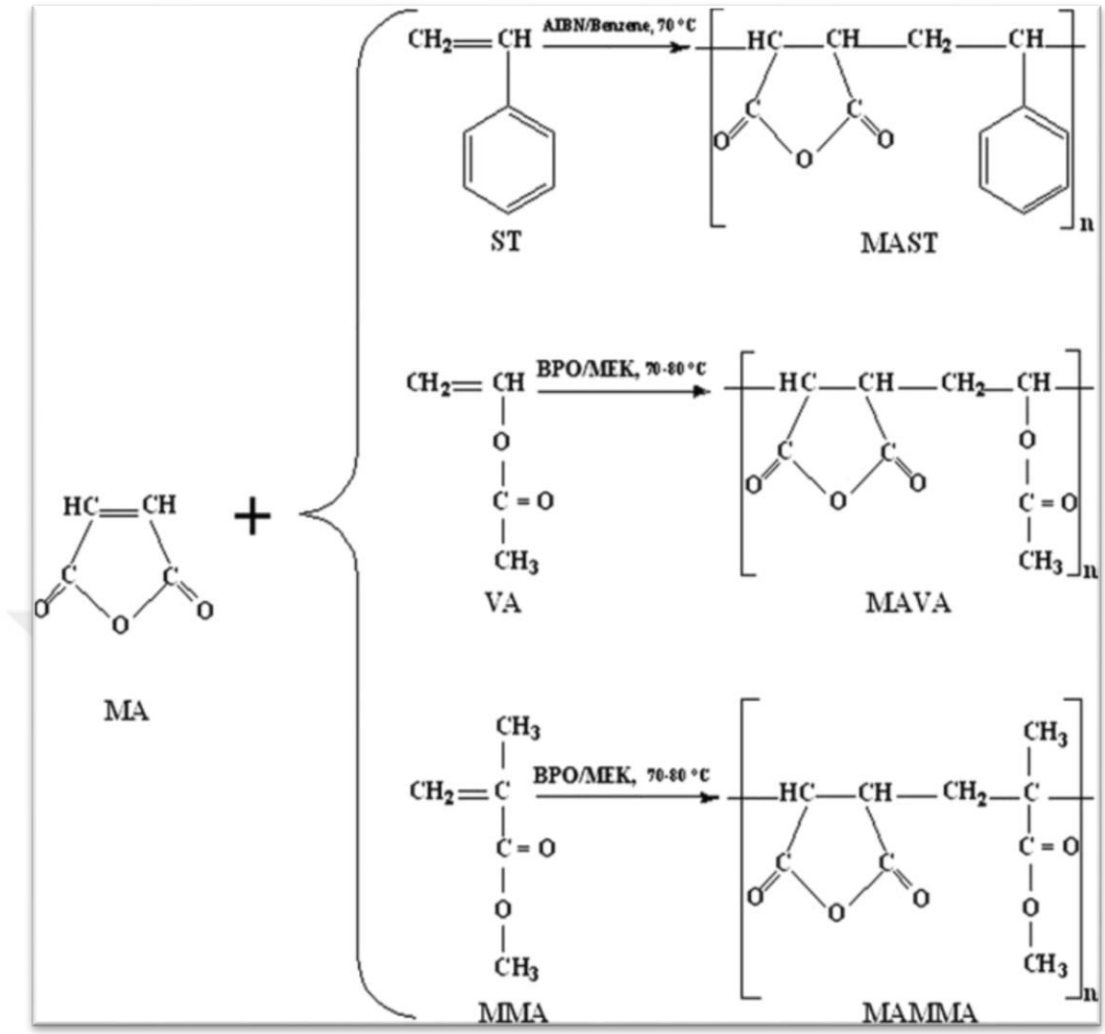
## 4.3 Poli(maleik anhidrit-ko-metil metakrilat) Kopolimerinin Sentezi

Poli (maleik anhidrit-ko-metilmetakrilat) kopolimeri, başlatıcı olarak BPO kullanılarak (1: 1) mol oranında metilamin ve metilmetakrilat'dan 24 saat 80°C' de; metil etil keton çözücü ortamında sentezlendi. [53,55]. Önceden soğutulmuş reaksiyon ürünleri, beş litre petrol eteri ile çökeltildi ve süzüldü. Ürün topağı daha sonra havayla kurutuldu. Kopolimer, kloroform ekstraksiyonu ile saflaştırıldı ve Elde edilen kopolimer çökeltisi, vakumda 55°C'de 24 saatte kurutuldu.

**Tablo 4. 1** MAST, MAVA ve MAMMA kopolimerlerinin reaksiyon koşulları ($n_{M1}/n_{M2}$=1:1)

| Kopolimer | Monomer miktarı | Başlatıcı Miktarı (g) | Çözücü (mL) | Süre (saat) | T (°C) |
|---|---|---|---|---|---|
| MAST | MA (10 g):ST(10 mL) | AIBN (0,05) | Benzene (50) | 1,5 | 65-70 |
| MAVA | MA (4,9 g):VA(4,63 g) | BPO (0,05) | MEK (10) | 24 | 70-80 |
| MAMMA | MA (4,6 g):MAMMA (5,33 mL) | BPO (0,05) | MEK (10) | 24 | 70-80 |

MAST, MAVA ve MAMMA kopolimerlerinin reaksiyon mekanizması Şekil 4.1'de verildi.




**Şekil 4. 1** Polimerizasyon reaksiyonları a) MAST b) MAVA ve c) MAMMA

MAST, MAVA ve MAMMA' nın tekrarlanan birimlerinin molekül ağırlığı sırasıyla 202, 184 ve 198 g mol-1.

MAST, MAVA ve MAMMA'nın yapısal karakterizasyonu FTIR (Mattson 1000, Unicam, USA) ve 1H NMR (Bruker Avance III, 400 MHzKarlsruhe, Germany) ile yapıldı. Kopolimerlerin FTIR analizi 2 mg örnek 100 mg KBr pelet hazırlanarak FTIR Spektrofotometresinde 400-4000 $cm^{-1}$'de yapıldı. 1H NMR analizleri 6mg örnek 0,8 mL DMSO da çözülerek yapıldı[60].

### 4.4 Yapay Vücut Sıvıları

Yapay vücut sıvısı olaral %5 lik dekstroz, fosfat tampon çözeltisi (PBS) ve %0,9 İzotonik NaCl kullanılmıştır.

#### 4.4.1 Dekstroz

Dekstroz, bir şeker içeren damar yoluyla vücuda aktarılan ve vücudun enerji gereksinimi için gerekli olan çözeltidir. Glikoz damardan enjekte edilerek kandaki glükoz konsantresini arttırır ve vücuda kalori sağlar. Vücuda yeteri kadar verilirse vücuttaki proteinlerin ve nitrojenin kaybını azaltmaya etkisi olabilir ve aynı zamanda ketosisi önler. Dekstrozun yeterli olmaması durumunda vücutta eksik olan enerjiyi tamamlamak için protein yıkımı başlar. Dekstroz karbondioksit ve suya metobolize olur bunun sonucunda da dekstrozun enjekte edilmesi ile açığa çıkan suyun hacmine eşit miktarda su sağlanmış olur [61].

Dekstroz vücuttan kaybolan sıvının yerine konması için uygulanır; vücutta su kaybının artması diyabet, şiddetli kusma, diyare ve hipotroid gibi çeşitli sağlık sorunlarınıda birarada getirir. Dekstroz aynı zaman da vücutta şekerin eksik olması durumunda da vücudun enerji ihtiyacını karşılamak için şekeri yerine koyar. Vücuttaki tüm hücreler dekstrozu oksitleyebilir bu nedenle de dekstroz hücreler için ana enerji kaynağı olarak görev alır. Dekstroz oral yolla alınması sonucunda etki süresi uzayacaktır. Hipiglisemili hastalarda glikoz düzeyi artışı genellikle 10- 20 dakikada ortaya çıkar dekstrozun oral yolla alınmasında ise bu süre 40 dakikayı bulur. Tedaviye B grubu vitaminlerin eklenmesi dekstrozun metobolizmasını kolaylaştırır. İlaç-dekstroz enjeksiyonunun hacmi ve süresi hastaya göre değişir. Hipertonik dekstroz solüsyonlarının ani uygulaması bilinç kaybı, hafıza gerilemesi gibi çeşitli rahatsızlıklara neden olabilir.

Bu çalışma için %5 lik dekstroz çözeltisi kullanılmıştır.

#### 4.4.2 Fosfat Tampon çözeltisi

Bu çalışmada kullanılan fosfat çözeltisinin biyoteknolojik içeriği**;** 137 mM NaCl, 2 mM KCl ve pH'sı 7,4 ± 0,1'e ayarlı fosfat tampon çözeltisidir.

### 4.4.3 İzotonik Sodyum Klorür

Vücudun temel yapı taşlarından olan sodyum ve klorür iyonlarından oluşmaktadır. Sodyum klorür vücuda elektrolit ilavesi yapar. Hücre dışı sıvıda sodyum, su dengesinin sağlanması, ozmatik basıncın düzenlenmesinde majör katyon olarak rol alır. Klorür ise hücre dışı sıvıda majör anyon olarak görev yapar. Aynı zamanda çok az klorür ve sodyum bileşerek asit- baz dengesini belirleyen bikabonat düzeyini belirler.

İzotonik sodyum klorür çözeltisi vücutta sıvı kaybından dolayı meydana gelen dehidratasyon durumlarında kullanılır. Taşıcı görevi de vardır; damar yolundan enjekte edilmesi gereken ilaçları bu solüsyonla birlikte verilebilmektedir. Aynı zamanda diyabet komasında ve şok tehlikesinde damarlarda hacimin genişlenmesi için de kullanılmaktadır. Son yıllarda bebeklerde meydana gelen burun tıkanıklıklarının giderilmesi içide buruna uygulanmaktadır [62].

Sodyum klorürün aşırı enjekte edilmesi durumunda pulmoner ödem, su kaybı, kalp yetmezliği gibi sağlık sorunları ortaya çıkabilir. Bu nedenle direkt konsantrasyonu belirlenmiş sodyum klorür çözeltileri kullanılmalıdır. Ters etki oluşması durumunda solüsyonun enjekte edilmesi kesilmelidir ve vücut sıvılarında kalmış maddelerden arındırılmalıdır. Aşırı kusma ishal ve fistül drenajı sonrasında fazla elektrolit kaybı tesbit edilmiş hastalarda elektrolit ilavesi ile tedavinin etkinliği arttırılabilir.

Bu çalışmada %0,9'luk izotonik NaCl çözeltisi kullanılmıştır.

## 4.5 Zeta Potansiyel ve UV/VIS Ölçümleri

Zeta potansiyel tanecikler arasında ki itme veya çekme kuvvetidir, yani bir taneciğin dispersiyonda kazandığı net yüktür. Zeta potansiyelin simgesi, ζ, birimi miliVolt tur.

Zeta potansiyelin büyüklüğü, kolloidal sistemin kararlılığının göstergesidir ve dağılma mekanizmaları ile ilgili bilgi verir. Ayrıca partüküllerin yüzey yükleri ve bulunduğu ortamdaki pH, karşıt iyonun varlığı, protein absorbsiyonu gibi değişimlerden nasıl etkilendiği hakkında bilgi verir. Zeta potansiyel yüzey yük yoğunluğu ve çift tabaka kalınlığı ile ilgili olup birçok sistemde de $H^+$ potansiyel belirleyici iyondur. Bu nedenle de zeta potansiyel pH ya bağlıdır.

Zeta potansiyel ölçümü Smoluchowski eşitliğiyle cihazda otomatik ölçülür.

MAVA, MAST ve MAMMA nın farklı pH değerlerinde ve %5 lik dekstroz, PBS ve izotonik NaCl gibi ortamlardaki zeta potansiyeli ve partükül boyutları PALS (faz analizi ışık saçılımı) Brookhaven 90 Plus Zetasizer cihazı ile ölçülmüştür. Ayrıca zamana bağlı kararlılığı ve aktivitesi UV/Vis Spektrofotometre ile kontrol edilmiş

# 5
# Sonuçlar ve Tartışma

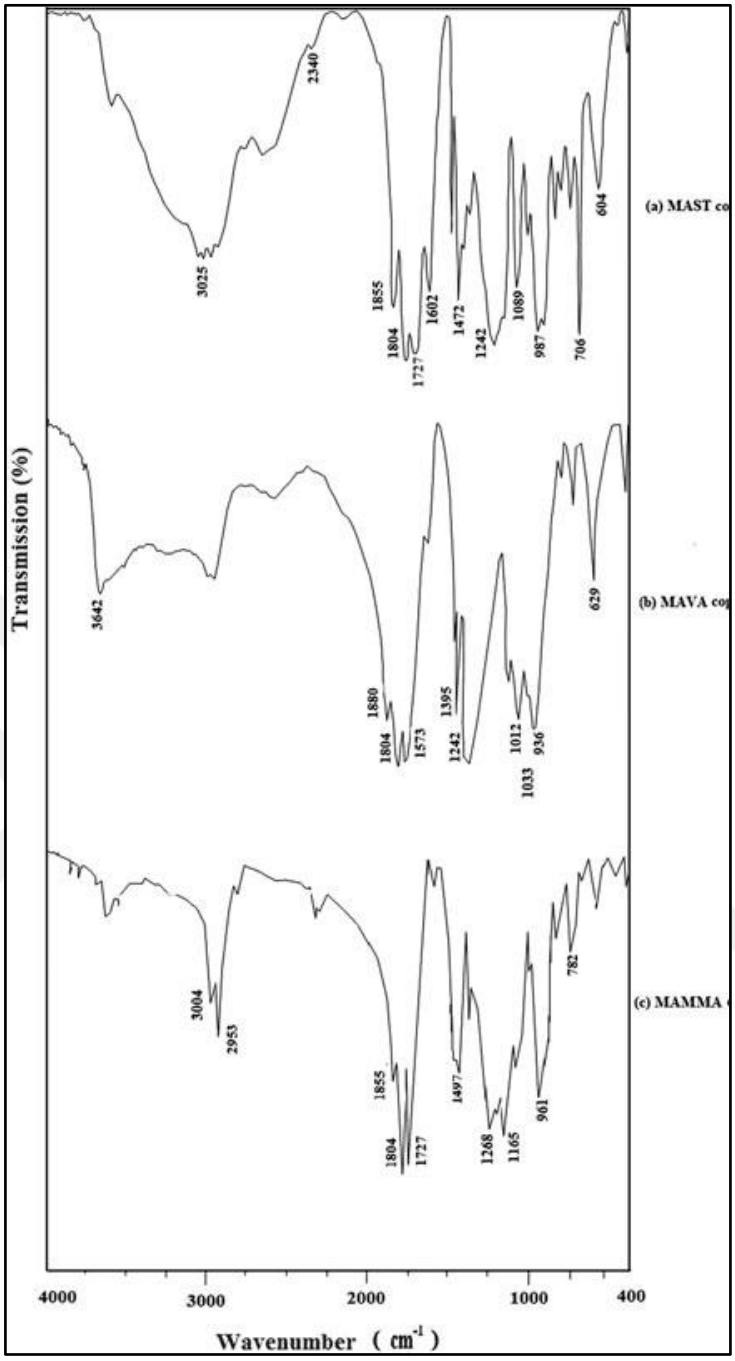
## 5.1 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren), Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) ve Poli(maleik anhidrit-ko-methyl methacrylate) Kopolimerlerinin Yapısal Karakterizasyonu

MAST, MAVA ve MAMMA'nın yapısal karakterizasyonu FTIR analizi ile yapıldı ve Şekil 5.1'de verildi.

MAST kopolimerinin 1,804 and 1,855 $cm^{-1}$'de anhidrid halkasının simetrik ve asimetrik C=O e ait germe titreşimi pikleri görülmüştür. Stirene ait fenil halkasının karakteristik C=C germe titreşimi 706 $cm^{-1}$'de görülmüştür. 1,602 $cm^{-1}$'de fenil grubunun karakteristik absopsiyon piki görülmüştür [54].

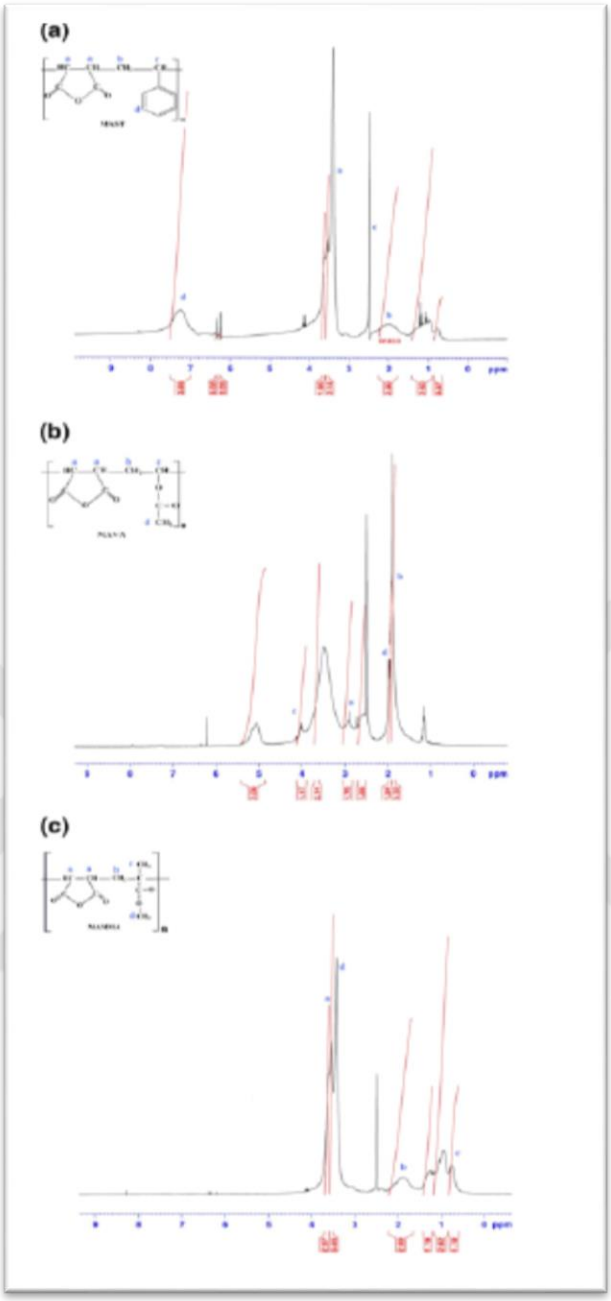
MAVA kopolimerinin 1,880 ve 1,804 $cm^{-1}$'de anhidrit halkasının simetrik ve asimetrik C=O e ait germe titreşim pikleri görülmüştür. 1,242 ve 1,012 $cm^{-1}$'de C-O nın karakteristik absorpsiyon piki görülmüştür. Vinil asetatın $CH_3$ grubunun asimetrik bükülme titreşimi 1,395 $cm^{-1}$'de görülmüştür [54].

MAMMA kopolimerinin 1,804 ve 1,855 $cm^{-1}$'de anhidrit halkasının simetrik ve asimetrik C=O e ait germe titreşim pikleri görülmüştür. Metil metakrilata ait ester grubunun O-C=O germe titreşimleri 1,727 $cm^{-1}$'de görülmüştür. Bu üç karakteristik tepe noktası birbirini yakından takip etti. Ayrıca 1,268 $cm^{-1}$ de bir ester C-O germe titreşimi görülmüştür. 961 $cm^{-1}$ de C-H grubuna ait geniş bir bükülme titreşimi ve metil metilmetakrilata ait metil gruplarının C-H germe titreşimleri 2,953 $cm^{-1}$ de görülmüştür [54].




**Şekil 5.**1 MAST, MAVA ve MAMMA Kopolimerlerinin FTIR Spektrumu

MAST, MAVA ve MAMMA'nın yapısal karakterizasyonu 1H NMR analizi ile yapıldı ve Şekil 5.2'de verildi.




**Şekil 5.2** MAST, MAVA ve MAMMA Kopolimerlerinin $^{1}H$ NMR Spektrumu

MAST kopolimerindeki furan halkasına ait (a) 2 metil protonu 3,3 ppm, (b) $–CH_2–$ grupları 2 ppm de, (c) –CH piki 1 ppm de ve stiren halkasındaki 5 H atomuna ait pik 7-7,4 ppm de gözlenmiştir [54].

MAVA spektrumunun karakteristik özellikleri (a) MA grubu üzerinde ki iki protonu 3 ppm (b) su sinyaliyle üst üste binen VA da ki $-CH_2$ protonlarına ait pik yaklaşık 2

ppm, (c) yaklaşık 4 ppm'de -CH için (oksijene bağlı) bir çoklu pik (d) ve üç metil protonu 2 ppm de görülmüştür.

MAMMA spektrumunda (a) 3,5 ppm'de iki MA protonunun ve $-CH_2-$ protonlarının kimyasal kayması gözlemlendi (b) ve yaklaşık 2 ppm de gözlemlenmiştir. Ayrıca her biri farklı kimyasal ortama ait 2 metil gubu vardı (1) oksijene bağlı metil grubunun protonları ile bir tepe ile belirtildi (metoksi) 3,4 ppm'de (2) diğer metil grubu üzerindeki bir proton, 0,97 ppm bir pik verir.

## 5.2 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Kararlılığının ve Aktivitesinin farklı pH ve Yapay Vücut Sıvısı Ortamlarında İncelenmesi

Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) kopolimerinin kararlı olduğu optimum şartları belirlemek için farklı pH ve vücut sıvısı ortamlarında partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli Brookhaven 90 Plus Zetasizer cihazı, PALS (faz analizi ışık saçılımı) tekniği ile ölçülmüştür ve pH değişimiyle MAVA kopolimerinin aktivitesindeki değişimi incelemek için UV/VIS ile maksimum pikteki değişimi ölçülerek belirlenmiştir.

### 5.2.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Partikül Boyutu Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi

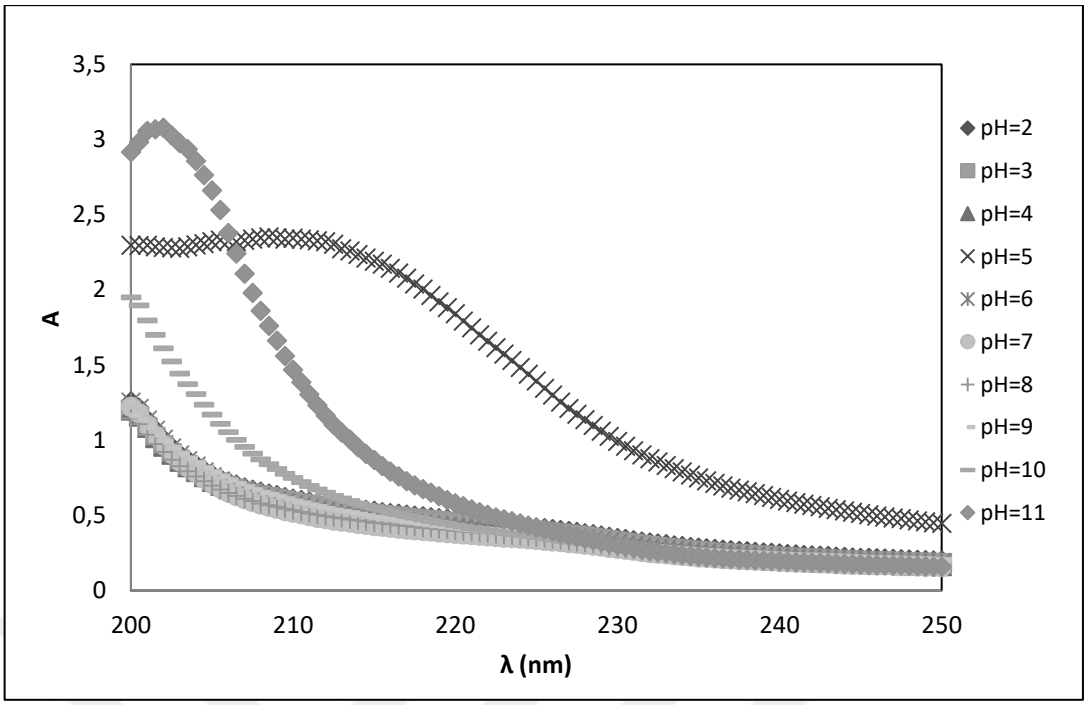
MAVA'nın partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli, farklı pH değerlerinde incelendi. pH değişimini sağlamak için 0,5 M HCl ve 0,1 M NaOH çözeltileri kullanıldı. Ölçümler PALS (faz analizi ışık saçılımı) Brookhaven 90 Plus Zetasizer cihazı ile yapıldı ve sonuçlar cihazdan otomatik olarak okundu.

**Tablo 5.1** MAVA'nın partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine pH etkisi

| pH | Partikül Boyutu (nm) | Mobilite | Zeta Potansiyel (mV) |
|---|---|---|---|
| 2 | 145,5 | -2,79 | -35,75 |
| 3 | 162,1 | -3,69 | -47,18 |
| 4 | 152,6 | -3,37 | -43,09 |
| 5 | 179,5 | -4,55 | -58.23 |
| 6 | 190,5 | -2,23 | -28,51 |
| 7 | 184,7 | -5,56 | -71,14 |
| 8 | 196,2 | -5,29 | -67,70 |
| 9 | 221,5 | -4,97 | -63,56 |
| 10 | 259,7 | -4,55 | -58,25 |
| 11 | 327,4 | -3,52 | -44,99 |

Bu sonuçlara göre MAVA'nın zeta potansiyeli pH 7 de maksimum değere ulaşmıştır ve çalışılan pH aralığında iyi derecede kararlılık göstermiştir. pH 8'den sonra partikül boyutu artmaya başlamıştır ve zeta potansiyeli çok az düşme eğilimi göstermiş olsada kararlılık sınırında kalmıştır. Çalışılan pH aralıklarında MAVA negatif yüklenmiş ve iyi derecede kararlılık göstermiştir.

MAVA'nın aktivitesinin farklı pH'lardaki değişimi UV/VIS ile ölçülmüştür ve sonuçlar Şekil 5. 1'de verilmiştir.




**Şekil 5.3** MAVA'nın aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

Sonuçlara göre MAVA, pH 11 de maksimum aktivite göstermiştir. MAVA kopolimeri, pH değişimi ile herhangi bir çökme, agregasyon gözlemlenmediği için çalışılan pH aralığında aktivitesini korumuştur.

### 5.2.2 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin %5 lik Dekstroz içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin İncelenmesi

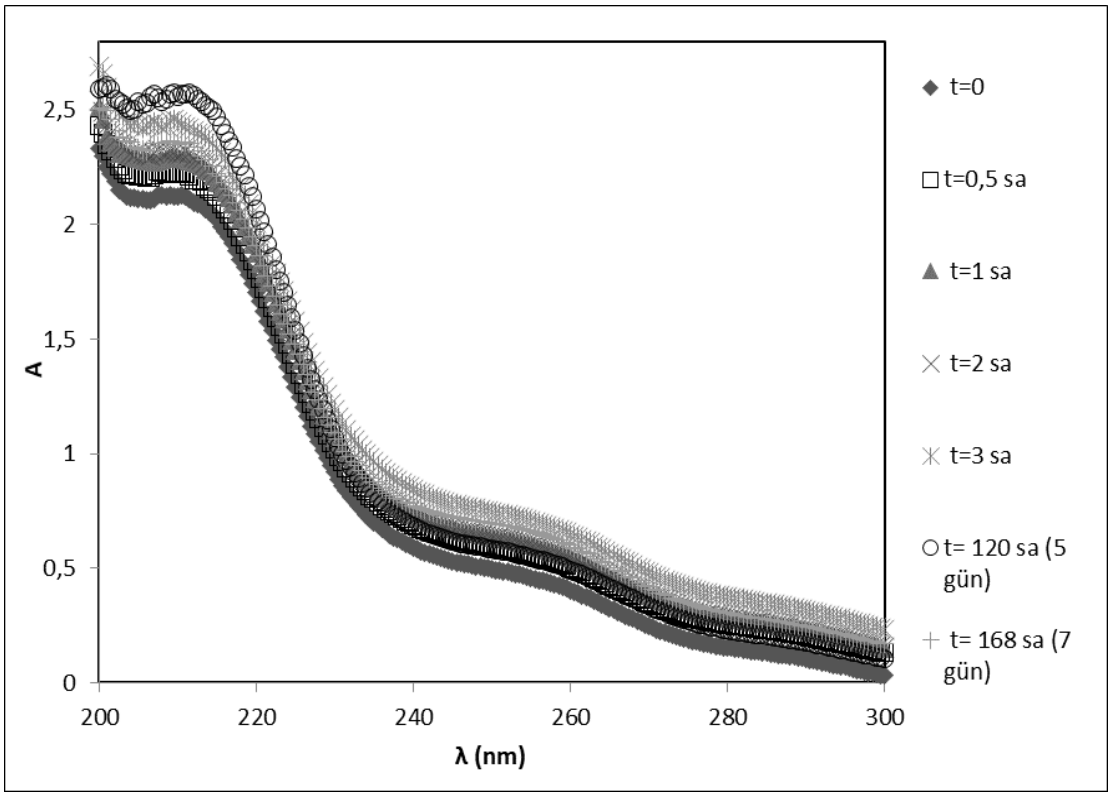
%5 lik dekstroz içinde ki MAVA'nın partikül boyutu, zeta potansiyeli ve mobilitesi üzerine zamanın etkisi incelendi ve sonuçlar Tablo 5. 2' de verilmiştir.

**Tablo 5.2** MAVA'nın %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

| Zaman (sa) | Partikül Boyutu (nm) | Mobilite | Zeta Potansiyel (mV) |
|---|---|---|---|
| 0 | 121,2 | -1,38 | -17,60 |
| 0,5 | 119,7 | -1,71 | -21,85 |
| 1 | 119,1 | -1,52 | -19,39 |
| 2 | 123,7 | -2,26 | -28,93 |
| 3 | 123,1 | -1,17 | -15,01 |
| 120(5gün) | 130,0 | -1,66 | -21,26 |
| 168(7gün) | 122,0 | -1,29 | -16,45 |

%5 lik dekstroz içindeki MAVA 'nın partikül boyutu ve zeta potansiyeli önemli ölçüde değişmemiştir. Buda çalışılan zaman aralığında MAVA'nın bozunmadığını gösterir. MAVA, dekstroz çözeltisi içinde negatif yüklenmiş olup kararlılığında çok büyük bir değişiklik olmamıştır.

%5 lik dekstroz içinde ki MAVA'nın aktivitesi üzerine zamanın etkisi UV/VIS ile kontrol edilmiş olup değişim Şekil 5. 4' de verilmiştir.




**Şekil 5.4** MAVA'nın %5'lik dekstroz içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

%5 lik dekstroz içinde ki MAVA'nın aktivitesi zamanla artmış, 5.gün maksimuma ulaşmış ve sonra çok az düşmeye başlamıştır. Çalışılan zaman aralığında aktifliğini koruduğu görülmüştür.

### 5.2.3 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin PBS içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın Bir Fonksiyonu Olarak İncelenmesi ve Aktivitesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi

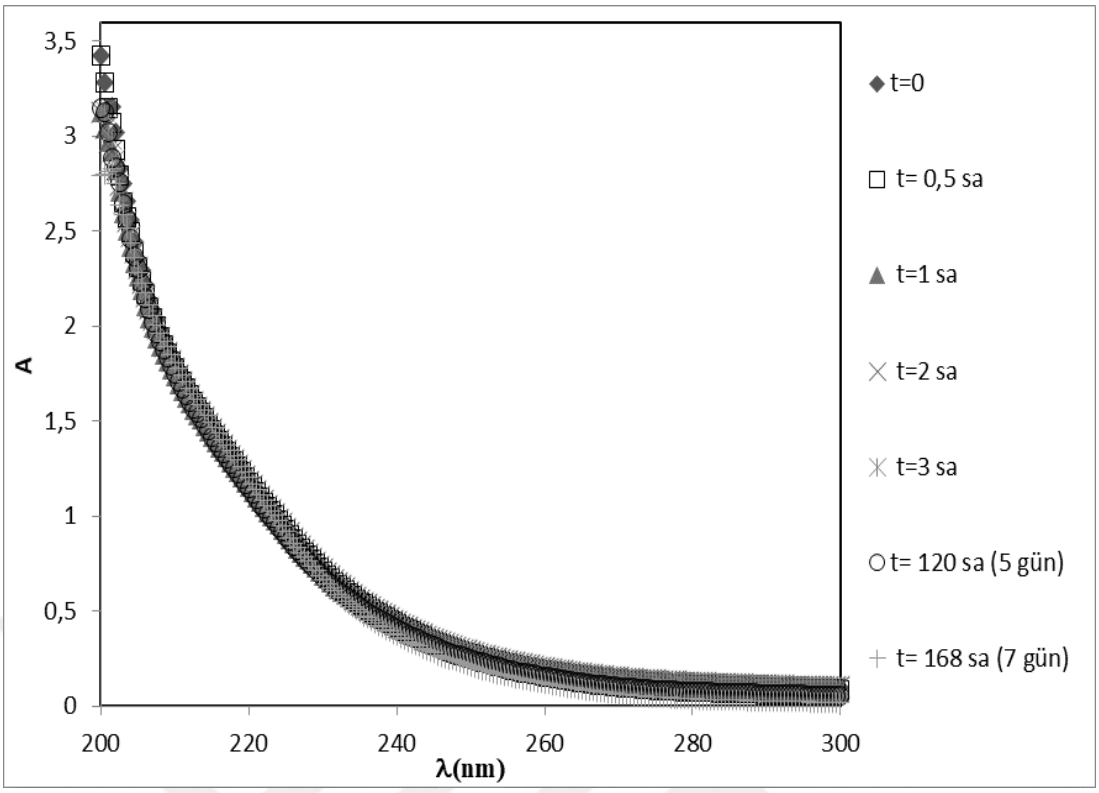
MAVA'nın PBS içindeki partikül boyutu, zeta potansiyeli ve mobilitesi üzerine zamanın etkisi incelendi ve sonuçlar Tablo 5. 3' de verilmiştir.

**Tablo 5.3** MAVA'nın PBS çözeltisi içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

| Zaman (sa) | Partikül Boyutu (nm) | Mobilite | Zeta Potansiyel (mV) |
|---|---|---|---|
| 0 | 182,0 | -1,18 | -15,09 |
| 0,5 | 245,8 | -1,44 | -15,62 |
| 1 | 231,1 | -1,55 | -17,04 |
| 2 | 191,6 | -0,86 | -10,95 |
| 3 | 267,5 | -0,98 | -12,52 |
| 120(5gün) | 264,7 | -1,21 | -15,44 |
| 168(7gün) | 209,3 | -1,37 | -17,55 |

PBS içinde ki MAVA'nın partükül boyutu çalışılan süre boyunca değişmemiştir. Buda MAVA'nın PBS içinde bozunmadığını göstermektedir. MAVA PBS içerisinde mobilite değeri negatif olduğu için negatif yüklenmiştir ve kararlılığı zamanla değişmemekle birlikte kararlılığını korumuştur.

PBS tamponu içinde ki MAVA'nın aktivitesi üzerine zamanın etkisi UV/Vis ile incelendi ve değişim Şekil 5. 5'de verilmiştir.




**Şekil 5.5** MAVA'nın PBS çözeltisi içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

PBS tamponu içindeki MAVA'nın absorbansı zamanla değişmemiştir, yani MAVA'nın aktivitesi çalışılan zaman aralığında değişmemiştir ve aktifliğini korumuştur.

### 5.2.4 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin %0,9 İzotonik NaCl içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın Bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivetesi Üzerine Zamanın Etkisinin İncelenmesi

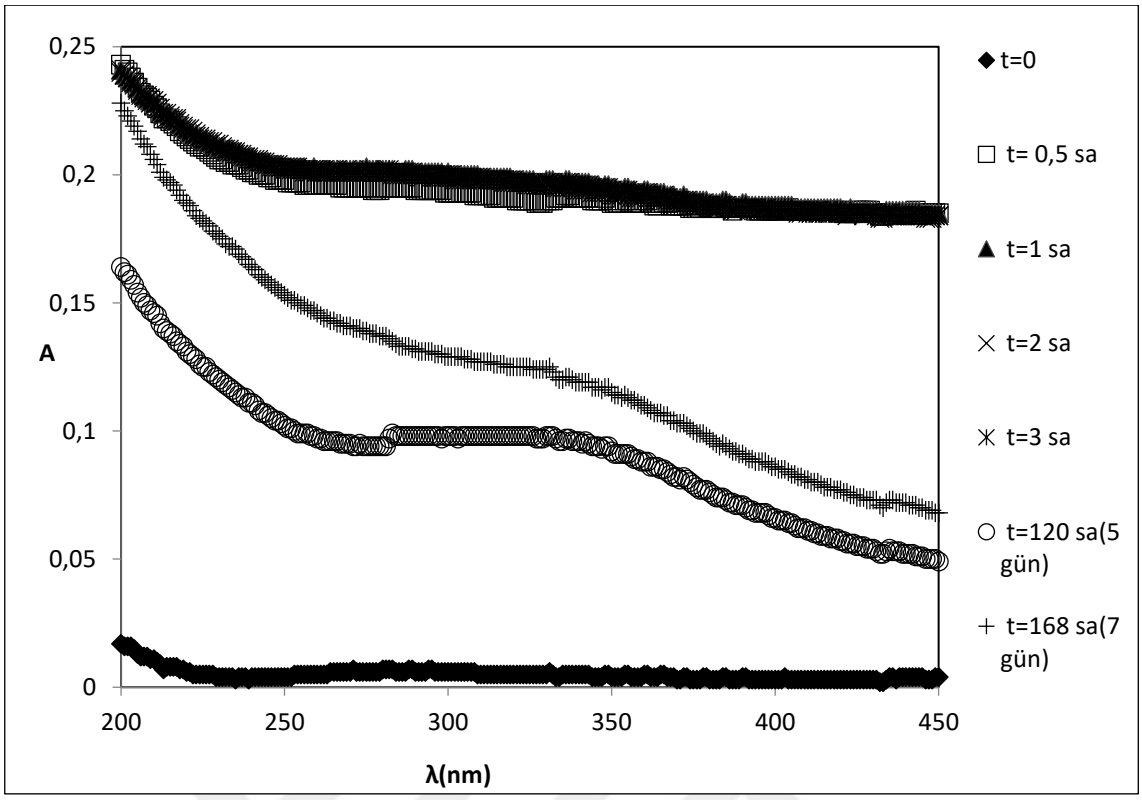
%0,9'luk İzotonik NaCl içinde ki MAVA'nın partükül boyutu, zeta potansiyeli ve mobilitesi üzerine zamanın etkisi icelendi ve sonuçlar Tablo 5.4' de verilmiştir.

**Tablo 5.4** MAVA'nın %0,9'luk izotonik NaCl çözeltisi içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

| Zaman (sa) | Partikül Boyutu (nm) | Mobilite | Zeta Potansiyel (mV) |
|---|---|---|---|
| 0 | 853,6 | -0,85 | -10,83 |
| 0,5 | 950,5 | -0,51 | -6,47 |
| 1 | 870,5 | -0,29 | -3,69 |
| 2 | 635,0 | -0,48 | -6,18 |
| 3 | 726,8 | -0,29 | -5,54 |
| 120(5gün) | 649,4 | -0,17 | -2,22 |
| 168(7gün) | 859,5 | -0,55 | -7,01 |

MAVA' nın izotonik NaCl çözeltisi içindeki partükül boyutu zamanla çok değişmemiştir buda MAVA' nın izotonik NaCl çözeltisi içinde bozunmadığını gösterir. MAVA' nın izotonik NaCl çözeltisi içinde mobilitesi negatif yüklenmiştir ve zamanla zeta potansiyeli çok değişmemiştir. Zeta potansiyel değeri -10 mV değerlerinden aşağıda olduğu için MAVA izotonik NaCl çözeltisi içerisinde kararsızlık başlangıcındadır fakat herhangi bir agregasyon, çökme gözlemlenmediği için kararlılığını korumuştur.

MAVA'nın izotonik NaCl çözeltisi içerisindeki aktivitesi üzerine zamanın etkisi UV/Vis ile kontrol edilmiş, bu değişim Şekil 5.6' de verilmiştir.




**Şekil 5.6** MAVA'nın izotonik NaCl çözeltisi içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

MAVA'nın izotonik NaCl çözeltisi içinde ki absorbansının zamanla artması aktivitesinin arttığı, 3. saatten sonra düştüğü ama herhangi bir çökelti görülmemesi aktivitesini koruduğunu gösterir.

## 5.3 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin Kararlılığının ve Aktivitesinin farklı pH ve Yapay Vücut Sıvısı Ortamlarında İncelenmesi

Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) kopolimerlerinin kararlı olduğu optimum şartları belirlemek için farklı pH ve vücut sıvısı ortamlarında partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli Brookhaven 90 Plus Zetasizer cihazı PALS (faz analizi ışık saçılımı) tekniği ile ölçülmüştür ve pH değişimiyle MAST kopolimerinin aktivitesindeki değişimi incelemek için UV/Vis ile maksimum pikteki değişimi ölçülerek belirlenmiştir.

### 5.3.1 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi

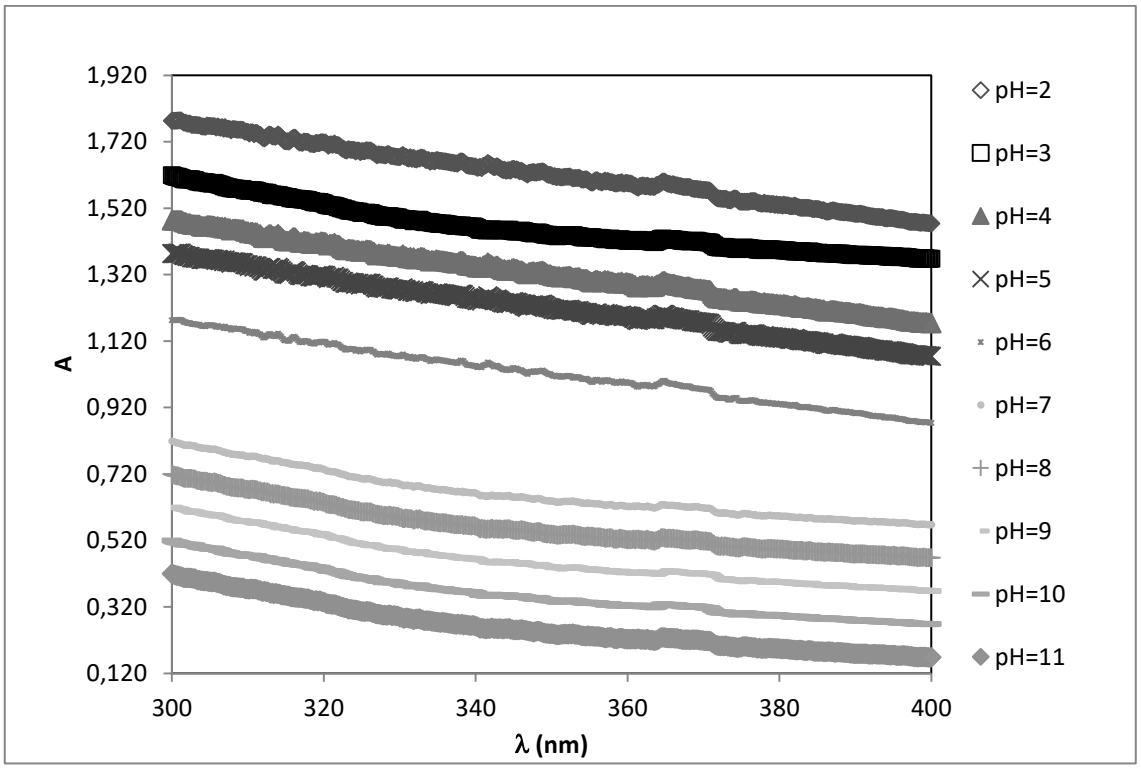
MAST'ın partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli farklı pH değerlerinde incelenmiştir. pH değişimini sağlamak için 0,5 M HCl ve 0,1 M NaOH çözeltileri kullanılmıştır. Ölçümler PALS (faz analizi ışık saçılımı) Brookhaven 90 Plus Zetasizer cihazı ile yapılmış ve sonuçlar cihazdan okunmuştur. Cihazda ölçümler farklı pH değerlerinde tekrarlanmıştır. Sonuçlar Tablo 5. 5'de verilmiştir.

**Tablo 5.5** MAST'ın partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine pH etkisi

| pH | Partikül Boyutu (nm) | Mobilite | Zeta Potensiyel (mV)HC |
|---|---|---|---|
| 2 | 729.8 | -0,16 | -2,02 |
| 3 | 442.0 | -0,12 | -1,53 |
| 4 | 124,0 | -0,19 | -2,46 |
| 5 | 100,5 | -0,49 | -6,27 |
| 6 | 268,5 | -0,04 | -8,13 |
| 7 | 672,7 | -0,02 | -2,02 |
| 8 | 680,6 | -1,28 | -16,38 |
| 9 | 2330,7 | -1,12 | -14,39 |
| 10 | 1543,2 | -1,52 | -11,22 |
| 11 | 1159,0 | -0,49 | -6,22 |

Sonuçlara göre MAST'ın pH 8-9 aralığında zeta potansiyelinin maksimuma ulaştığı görünmüştür. Fakat genel olarak MAST'ın çalışılan aralıkta zeta potansiyel değerlerinin -30 mV'dan daha düşük olması koagüle olduğunu düşündürmektedir. Fakat çökelti oluşturmadığı için çalışılan pH aralığında kararlılığını korumuştur. Tanecik boyutunun ise ortam bazikleştikçe artması, MAST kopolimerinin bazik ortamda şiştiğini göstermektedir.

MAST'ın aktivitesinin farklı pH'lardaki değişimi, UV/Vis ile ölçülmüştür ve sonuçlar Şekil 5. 7' de verilmiştir.




**Şekil 5.7** MAST'ın aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

Sonuçlara göre MAST pH 2'de maksimum aktivite göstermiştir, MAST'ın bazik ortamlarda aktivitesinin çok az da olsa düştüğü görülmüştür.

### 5.3.2 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin %5 lik Dekstroz içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi

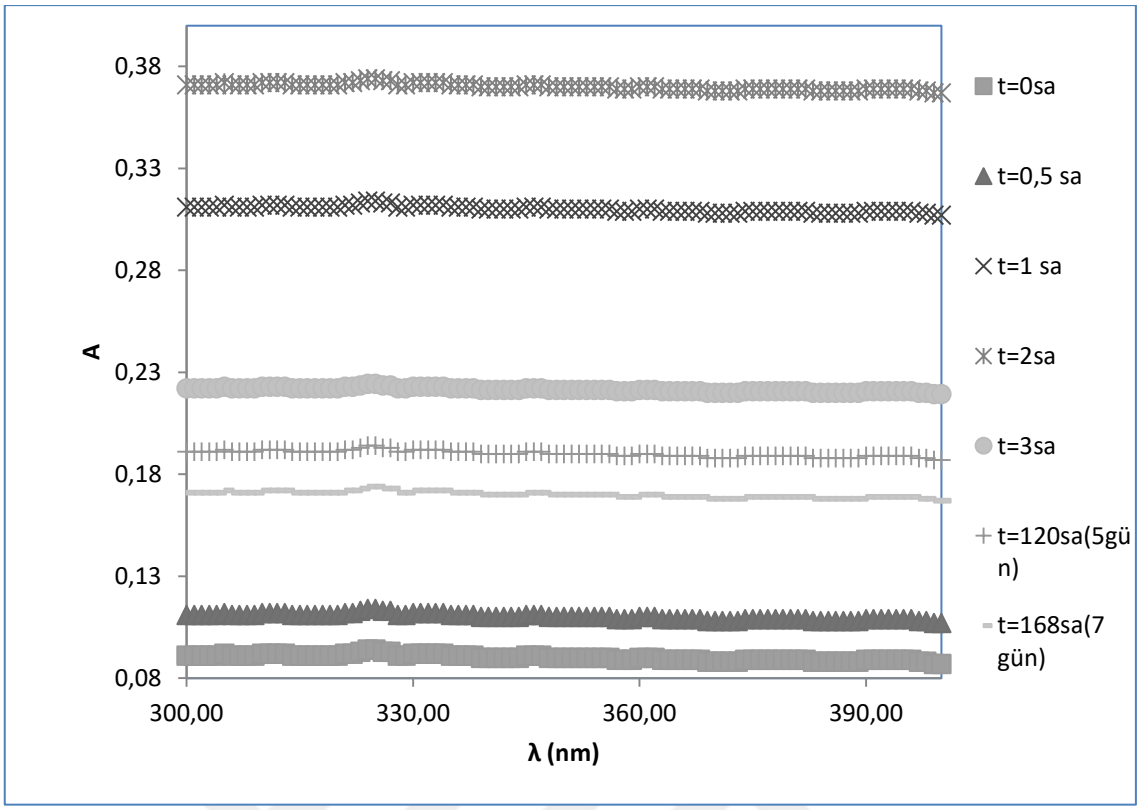
MAST'ın %5 lik dekstroz içindeki partikül boyutu, zeta potansiyeli, ve mobilitesi üzerine zamanın etkisi incelenmiş, Sonuçlar Tablo 5.6' da verilmiştir.

**Tablo 5.6** MAST' ın %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

| Zaman (sa) | Partikül Boyutu (nm) | Mobilite | Zeta Potansiyel (mV) |
|---|---|---|---|
| 0 | 86,9 | -0,62 | -7,89 |
| 0.5 | 126,8 | -1,16 | -14,81 |
| 1 | 186,9 | -0,90 | -11,54 |
| 2 | 144,2 | -0,92 | -11,82 |
| 3 | 289,8 | -0,91 | -11,81 |
| 120(5gün) | 878,6 | -1,02 | -13,04 |
| 168(7gün) | 674,8 | -0,99 | -12,67 |

MAST'ın partükül boyutu %5'lik dekstroz içinde 120. saat de maksimum olmuştur ancak çok değişmemiştir. Buda MAST'ın %5'lik dekstroz içinde bozunmadığını gösterir. %5'lik dekstroz içinde MAST'ın zeta potansiyel değeri ise negatif olduğu için MAST negatif yüklenmiş ve kararlılığı çalışılan zaman da çok değişmemiştir.

MAST'ın %5 dekstroz içinde ki aktivitesi üzerine zamanın etkisi UV/VIS ile kontrol edilmiştir. Bu değişim Şekil 5.8 'da verilmiştir.




**Şekil 5.8** MAST 'ın %5'lik dekstroz çözeltisi içindeki aktivitesi üzerine zamanın etkisi

MAST'ın %5 dekstroz içinde ki aktvitesi zamanla artmış, 2 saatte maksimuma ulaşmış ve sonra çok az da olsa aktivitesi düşmüştür.

### 5.3.3 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin PBS içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın Bir Fonksiyonu Olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi

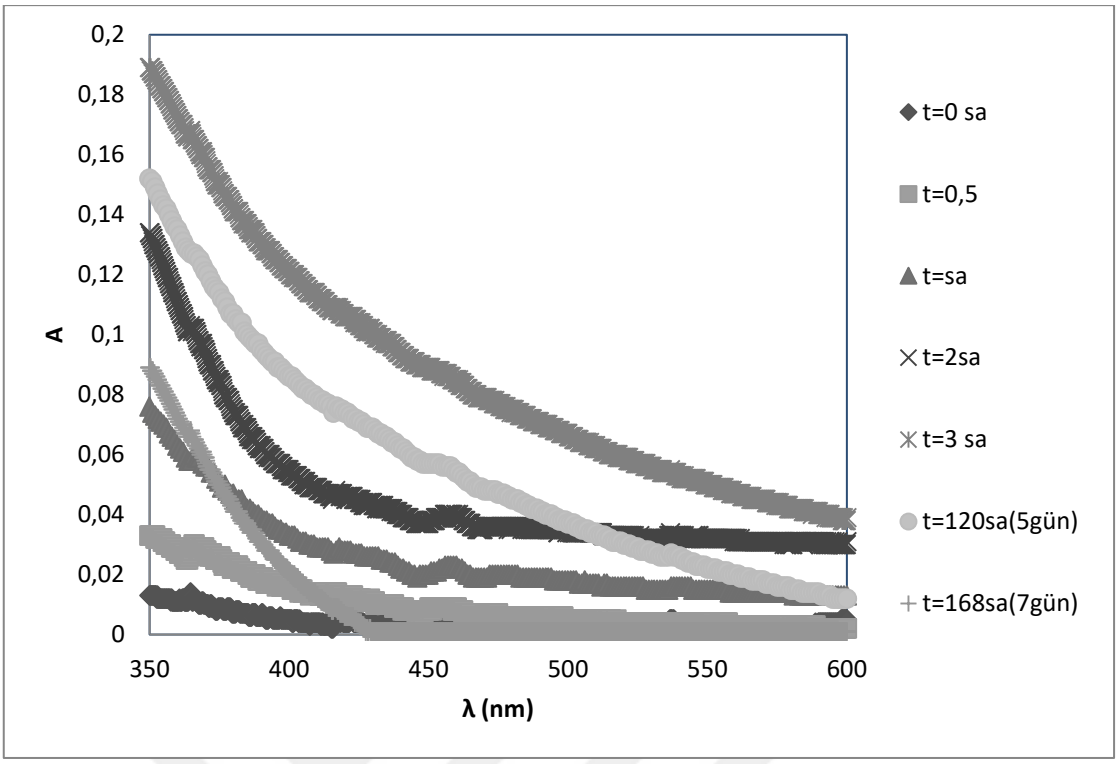
MAST' ın PBS içindeki partikül boyutu, zeta potansiyeli ve mobilitesi üzerine zamanın etkisi incelendi ve sonuçlar Tablo 5. 7' de verildi.

**Tablo 5.7** MAST' ın PBS tamponu içindeki partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

| Zaman(sa) | Partikül Boyutu (nm) | Mobilite | Zeta Potansiyel (mV) |
|---|---|---|---|
| 0 | 600,0 | -0,82 | -10,44 |
| 0,5 | 615,0 | -1,05 | -13,50 |
| 1 | 575,5 | -1,42 | -15,33 |
| 2 | 513,6 | -1,72 | -19,21 |
| 3 | 624,1 | -2,21 | -28,24 |
| 120(5gün) | 592,3 | -1,51 | -19,32 |
| 168(7gün) | 560,9 | -1,26 | -16,07 |

MAST'ın PBS tampon çözeltisi içindeki partükül boyutu zamanla çok değişmemiştir. MAST PBS tamponu içerisinde zeta potansiyel değerlerine göre negatif yüklenmiş olup, bu zaman aralığında herhangi bir çökelti görülmemesi kararlılığını koruduğunu göstermektedir.

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




**Şekil 5.9** MAST'ın PBS içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

MAST'ın PBS tamponu içinde ki absorbansı çalışılan zaman aralığında çok değişmemiştir, MAST'ın PBS tamponu içerisinde ki aktivitesi, 3. Saatte maksimum aktiviteye ulaşmıştır.

### 5.3.4 Poli(maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin %0,9 İzotonik NaCl içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi

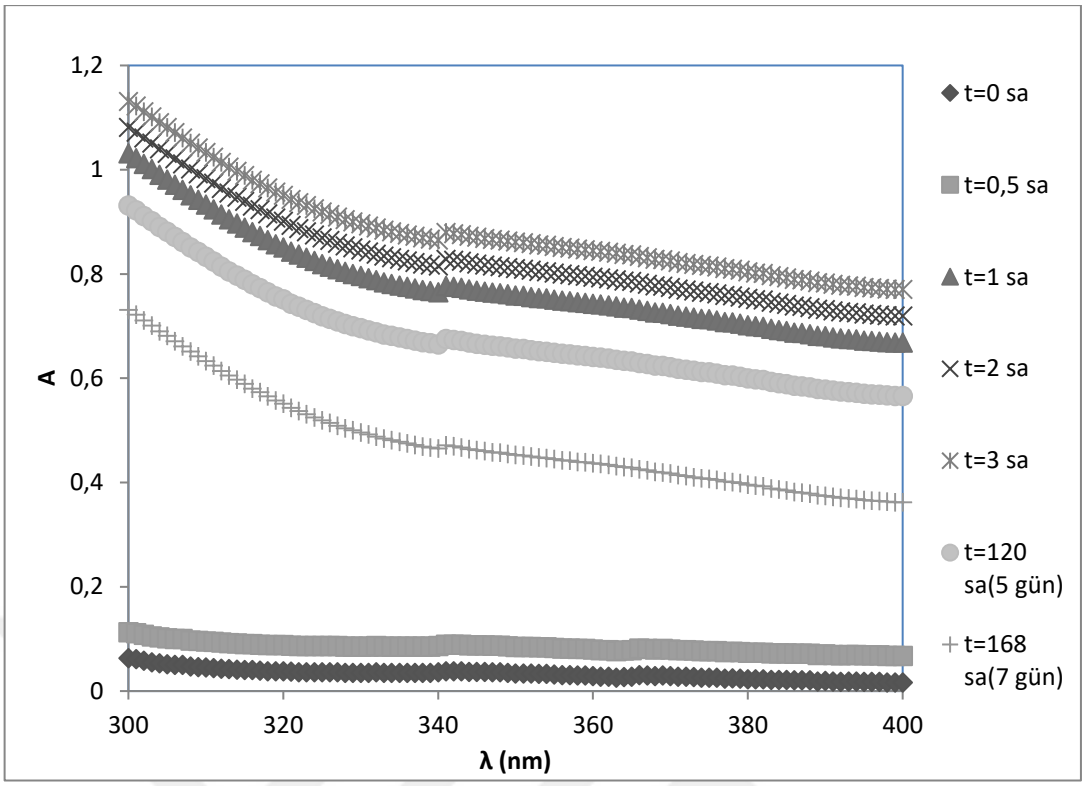
MAST'ın izotonik %0,9 NaCl içinde ki mobilite, zeta potansiyel, ve partükül boyutu üzerine zamanın etkisi incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 5. 8' de verilmiştir.

**Tablo 5.8** MAST' ın izotonik NaCl çözeltisi içindeki partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

| Zaman (sa) | Partikül Boyutu (nm) | Mobilite | Zeta Potansiyel (mV) |
|---|---|---|---|
| 0 | 261,3 | -0,59 | -7,58 |
| 0.5 | 329,8 | -0,75 | -9,59 |
| 1 | 393,4 | -0,77 | -9,88 |
| 2 | 482,0 | -0,69 | -8,78 |
| 3 | 615,6 | -0,99 | -12,70 |
| 120(5gün) | 638,9 | -0,87 | -11,13 |
| 168(7gün) | 626,4 | -1,47 | -18,86 |

MAST'ın izotonik NaCl çözeltisindeki partükül boyutu 2. Satten sonra artmış ve iki katına çıkmıştır. Bu da MAST'ın izotoik NaCl çözeltisi içinde 2. satten sonra şiştiğini göstermektedir. MAST izotonik NaCl çözeltisinde, zeta potansiyel değerlerine göre negatif yüklenmiştir ve kararlılığı çalışılan zaman aralığında önemli ölçüde değiştirmemiştir.

MAST'ın izotonik NaCl çözeltisinde ki aktivitesi üzerine zamanın etkisi UV/Vis ile kontrol edilmiş, bu değişim Şekil 5. 10'da verilmiştir.




**Şekil 5.10** MAST'ın izotonik NaCl içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

MAST'ın İzotoik NaCl çözeltisi içinde ki aktivitesi 3. Saatte maksimuma ulaşmakta daha sonra bu aktivite zamanla azalmaktadır.

## 5.4 Poli (maleik anhidrit-ko-metilmetakrilat) Kopolimerinin Kararlılığının ve Aktivitesinin farklı pH ve Yapay Vücut Sıvısı Ortamlarında İncelenmesi

Poli(maleik anhidrit-ko-vimetilmetakrilat) kopolimerinin kararlı olduğu optimum şartları belirlemek için farklı pH ve yapay vücut sıvısı ortamlarında partikül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli Brookhaven 90 Plus Zetasizer cihazı PALS (faz analizi ışık saçılımı) tekniği ile ölçülmüştür ve pH değişimiyle MAVA kopolimerinin aktivitesindeki değişimi incelemek için UV/VIS ile maksimum pikteki değişimi ölçülerek belirlenmiştir.

### 5.4.1 Poli(maleik anhidrit-ko-vinil asetat) Kopolimerinin Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Farklı pH Değerlerinde İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine pH Etkisinin UV/Vis ile İncelenmesi

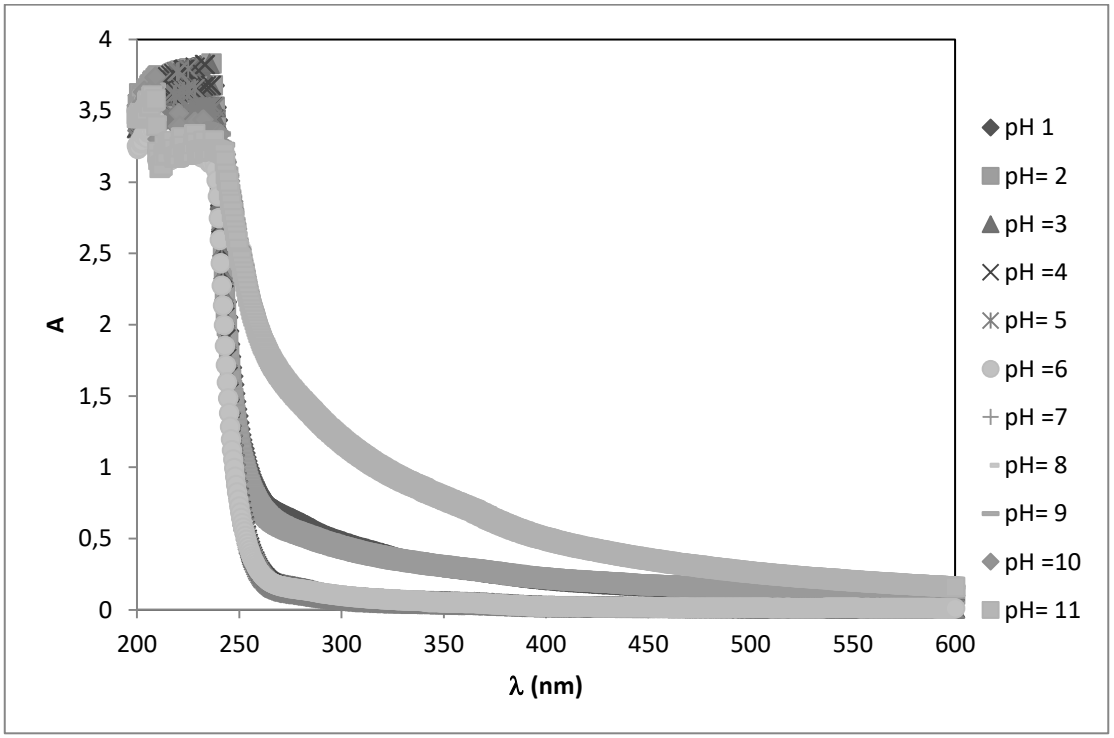
MAMMA'nın partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli farklı pH değerlerinde incelenmiştir. pH değişimini sağlamak için ise 0,5 M HCl ve 0,1 M NaOH çözeltileri kullanılmıştır. Ölçümler farklı pH değerlerinde tekrarlanmış, sonuçlar Tablo 5. 9' da verilmiştir.

**Tablo 5.9** MAMMA'nın partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine pH etkisi

| pH | Partikül Boyutu (nm) | Mobilite | Zeta Potansiyel (mV) |
|---|---|---|---|
| 2 | 194,7 | -1,10 | -14,06 |
| 3 | 198,9 | -1,23 | -15,72 |
| 4 | 192,7 | -1,30 | -16,65 |
| 5 | 191,9 | -0,86 | -11,04 |
| 6 | 205,3 | -2,00 | -25,57 |
| 7 | 298,5 | -2,14 | -20,43 |
| 8 | 279,3 | -1,87 | -23,90 |
| 9 | 259,6 | -1,29 | -16,52 |
| 10 | 330,5 | -2,13 | -27,21 |
| 11 | 462,8 | -2,40 | -30,75 |

MAMMA'nın zeta potansiyeli pH değeri arttıkça artmıştır. Yani ortam bazikleştikçe kararlılık artmıştır. Partikül boyutu ve mobilite değerleri ise pH 10-11 aralığında maksimum değerlere ulaşmıştır.

MAMMA'nın aktivitesinin farklı pH'lardaki değişimi UV/Vis ile absorbans değerleri ölçülerek bulunmuş ve sonuçlar Şekil 5. 11'da verilmiştir.




**Şekil 5.11** MAMMA'nın aktivitesi üzerine pH etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

MAMMA pH 11 de maksimum aktivite göstermektedir ve pH 3 de minumum aktiviteye sahiptir.

### 5.4.2 Poli(maleik anhidrit-ko-metilmetakrilat) Kopolimerinin PBS içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin İncelenmesi

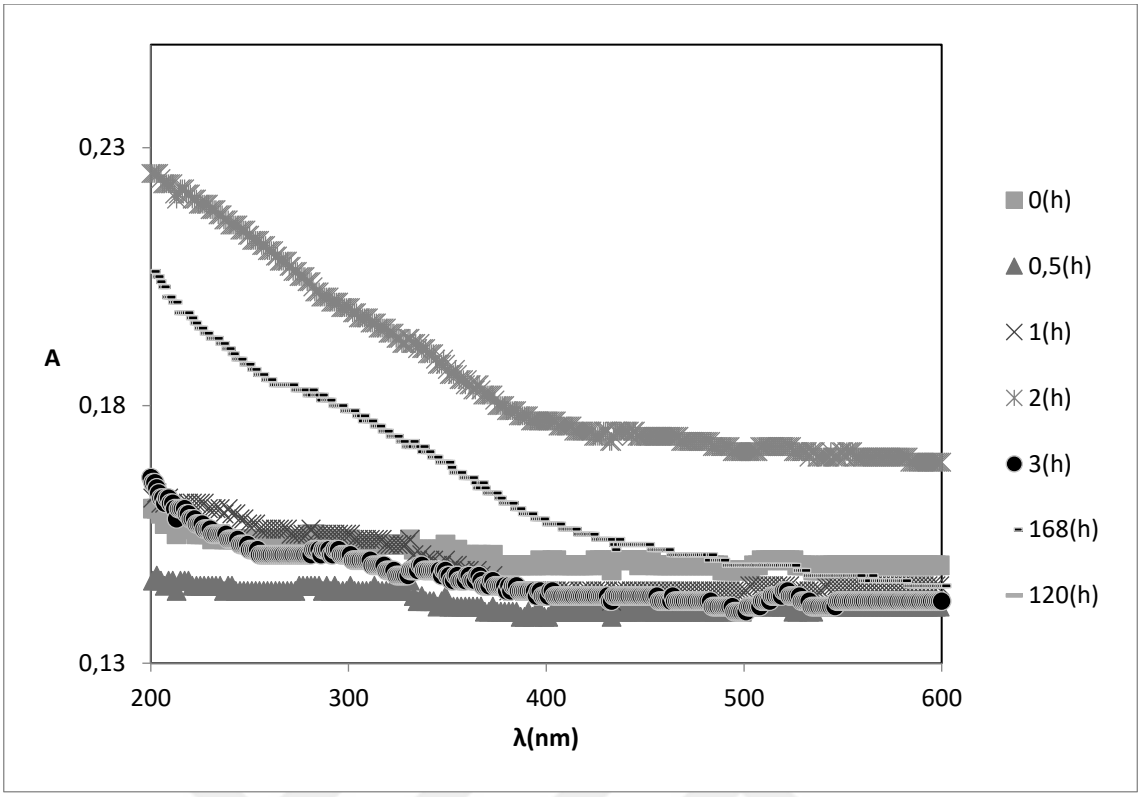
MAMMA'nın PBS içerisinde partükül boyutu, zeta potansiyeli ve mobilitesi üzerine zamanın etkisi incelenmiş, sonuçlar Tablo 5. 10' da verilmiştir.

**Tablo 5.10** MAMMA'nın PBS çözeltisi içindeki partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

| Zaman(sa) | Partikül Boyutu (nm) | Mobilite | Zeta Potensiyel (mV) |
|---|---|---|---|
| 0 | 414,4 | -0,93 | -11,83 |
| 0,5 | 595,5 | -0,55 | -17,03 |
| 1 | 983,0 | -0,71 | -19,07 |
| 2 | 621,5 | -0,92 | -11,72 |
| 3 | 583,7 | -1,29 | -16,54 |
| 120(5gün) | 702,0 | -1,41 | -18,05 |
| 168(7gün) | 593,7 | -1,80 | -17,29 |

MAMMA'nın PBS içinde ki partükül boyutu 1. Saatte maksimum değere ulaşmış fakat çalışılan zaman aralığında çok büyük değişikliğe uğramamıştır yani çalışılan zaman aralığında bozunmamıştır. MAMMA, PBS tamponu içinde negatif yüklenmiştir ve kararlılığı çok değişmemiştir.

MAMMA'nın PBS içerisindeki aktivitesi üzerine zamanın etkisi UV/Vis ile kontrol edilmiş, bu değişim Şekil 5. 12' da verilmiştir.




**Şekil 5.12** MAMMA'nın PBS içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

MAMMA'nın PBS içerisindeki aktivitesi 2. Saatte maksimuma ulaşmış sonraki zaman aralığında çok azda olsa düşmüştür.

### 5.4.3 Poli(maleik anhidrit-ko-metilmetakrilat) Kopolimerinin %5 lik Dekstroz içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin İncelenmesi

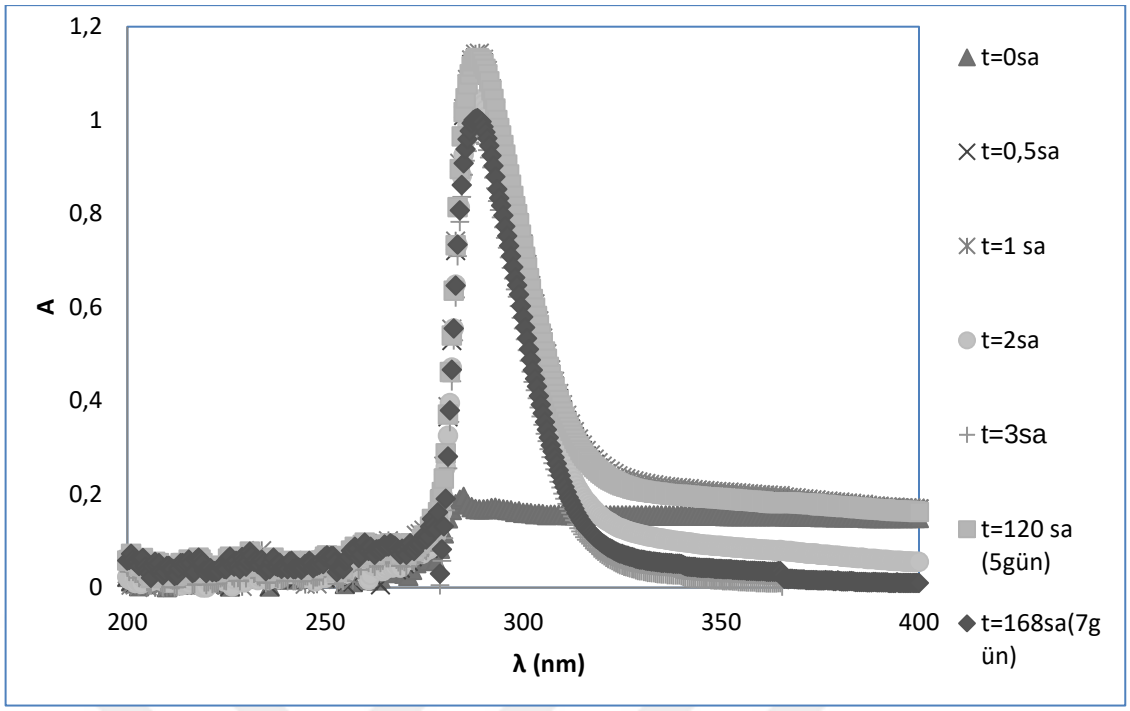
MAMMA'nın %5 dekstroz içerisinde partükül boyutu, zeta potansiyeli ve mobilitesi üzerine zamanın etkisi incelenmiş, sonuçlar Tablo 5. 11'de verilmiştir.

**Tablo 5.11** MAMMA'nın %5 lik Dekstroz çözeltisi içindeki partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

| Zaman(sa) | Partükül Bıyutu (nm) | Mobilite | Zeta Potensiyel(mV) |
|---|---|---|---|
| 0 | 866,3 | -1,37 | -17,53 |
| 0,5 | 871,1 | -0,81 | -10,41 |
| 1 | 843,2 | -1,15 | -14,66 |
| 2 | 843,2 | -1,09 | -13,96 |
| 3 | 852,2 | -1,06 | -13,61 |
| 96 | 870,1 | -1,16 | -14,80 |
| 168 | 894,3 | -1,25 | -16,01 |

MAMMA'nın %5 lik dekstroz çözeltisi içerisindeki partükül boyutu çalışılan süre aralığında çok değişmemiştir. Buda MAMMA'nın %5 lik dekstroz çözeltisi içerisinde bozunmadığını gösterir. MAMMA %5 lik dekstroz çözeltisi içerisindeki zeta potansiyeli değerlerine göre negatif yüklenmiştir ve kararlılığı çok değişmemiştir.

MAMMA'nın %5 lik Dekstroz çözeltisindeki aktivitesi üzerine zamanın etkisi UV/Vis ile kontrol edilmiş, bu değişim Şekil 5.11'da verilmiştir.




**Şekil 5.13** MAMMA'nin %5'lik dekstroz içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

MAMMA'nın % 5 lik dekstroz içerisindeki aktivitesi zamanla artmıştır ve aktivitesi 120. Saatten sonra çok az düşmüştür .

### 5.4.4 Poli(maleik anhidrit-ko-metilmetakrilat) Kopolimerinin %0,9 İzotonik NaCl içinde Partikül Boyutu, Mobilitesi ve Zeta Potansiyelinin Zamanın bir Fonksiyonu olarak İncelenmesi ve Aktivitesi üzerine zamanın Etkisinin İncelenmesi

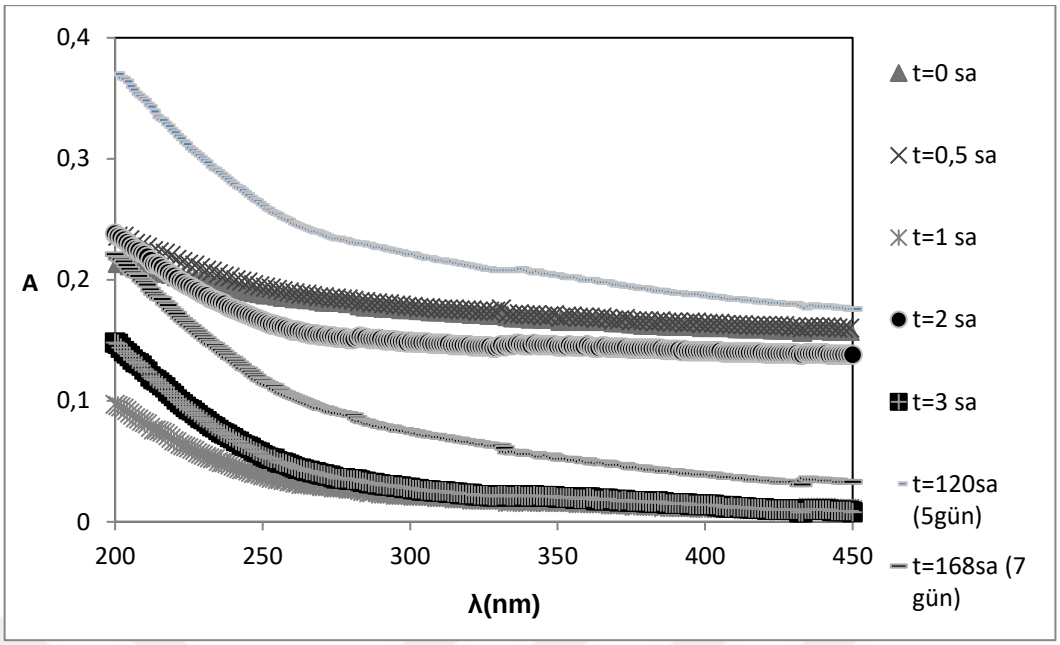
MAMMA'nın %0,9 izotonik NaCl çözeltisi içerisideki partükül boyutu, zeta potansiyeli ve mobilitesi üzerine zamanın etkisi incelenmiş, sonuçlar Tablo 5. 12'de verilmiştir.

**Tablo 5.12** MAMMA'nın İzotonik NaCl çözeltisi içindeki partükül boyutu, mobilitesi ve zeta potansiyeli üzerine zamanın etkisi

| Zaman(sa) | Partikül Boyutu(nm) | Mobilite | Zeta Potensiyel (mV) |
|---|---|---|---|
| 0 | 219,1 | -0,67 | -8,90 |
| 0,5 | 268,5 | -0,76 | -9,78 |
| 1 | 275,3 | -0,72 | -9,23 |
| 2 | 261,2 | -0,69 | -8,83 |
| 3 | 228,6 | -0,64 | -8,19 |
| 120(5gün) | 286,7 | -0,50 | -6,39 |
| 168(7gün) | 438,2 | -0,96 | -7,24 |

MAMMA'nın izotonik NaCl çözeltisi içinde ki partükül boyutunun zamanla çok değişmediği görülmüştür. Zeta potansiyeli negatif olup MAMMA izotonik NaCl içerisinde negatif yüklenmiştir ve kararlılığı zamanla çok değişmemiştir.

MAMMA'nın izotonik NaCl çözeltisi içinde ki aktivitesi üzerine zamanın etkisi UV/Vis ile kontrol edilmiş, bu değişim Şekil 5. 14' deverilmiştir.




**Şekil 5.14** MAMMA'nın İzotonik NaCl içindeki aktivitesine zaman etkisinin UV/Vis ile incelenmesi

MAMMA'nın izotonik NaCl çözeltisi içinde ki aktivitesi 120. saatte en yüksek aktivite vermiş sonra düşmüştür.

Sonuçlar toparlanıcak olursa;

- MAVA, MAST ve MAMMA çalışılan sıcaklıklarda negatif mobilite değerlerinden dolayı negatif yüklenmiştir.
- Çalışılan pH aralığında pH arttıkça parçacık büyüklüğü değişimi: MAST>MMMA>MAVA . MAST pH artışı ile daha çok şişmiştir.
- Çalışılan pH aralığında pH arttıkça zeta potansiyel değişimi: MAVA>MMMA>MAST. MAVA pH artışı ile kararlılığını korumuştur.
- % 5 lik dekstroz çözeltisi içerisinde zamanın bir fonksiyonu olarak parçacık büyüklüğü değişimi MAMMA>MAST>MAVA. MAST dışında zaman ilerledikçe MAVA ve MAMMA'nın partükül büyüklüğü çok değişmemiştir.
- % 5 lik dekstroz çözeltisi içerisinde zamanın bir fonksiyonu olarak zeta potansiyel değişimi MAVA>MAMMA>MAST. MAVA, MAST ve MAMMA'nın zeta potansiyeli zamanla çok değişmemiş, herhangi bir agregasyon gözlenmemiş ve kararlılıklarını korumuştur.

- PBS çözeltisi içerisinde zamanın bir fonksiyonu olarak parçacık büyüklüğü değişimi MAST>MAMMA>MAVA şeklindedir. MAVA, MAST ve MAMMA'nın partükül büyüklüğü zaman ilerledikçe çok değişmemiştir.
- PBS çözeltisi içerisinde zamanın bir fonksiyonu olarak zeta potansiyel değişimi MAST>MAMMA>MAVA. MAST, MAVA ve MAMMA nın zeta potansiyel değerleri zaman ilerledikçe değişmemiş kararlılığını korumuştur.
- %0,9 luk izotonik Sodyum Klorür çözeltisi içerisinde zamanın bir fonksiyonu olarak parçacık büyüklüğü değişimi MAVA>MAST>MAMMA. MAVA ve MAMMA nın partikül boyutu zaman ilerledikçe çok değişmemiştir. MAST ın tanecik boyutu 3. saatten sonra yaklaşık iki kat artmış zaman ilerledikçe şişmiştir.
- %0,9 luk izotonik Sodyum Klorür çözeltisi içerisinde zamanın bir fonksiyonu olarak zeta potansiyel değişimi MAST>MAMMA>MAVA. MAST ın kararlılığı 3. saatten sonra artmış, 7.gün maksimuma ulaşmıştır. MAVA ve MAMMA nın zeta potansiyel değerleri zaman ilerledikçe değişmemiştir. Ancak zeta potansiyel değeri -10 mV değerlerinden aşağıda olduğu için kararsızlık başlangıcındadır.
- Çalışılan pH aralığında kopolimerlerin aktivite değişimleri MAMMA>MAVA>MAST. MAMMA ve MAVA nın aktivetisi ortam bazikleştikçe artmış, pH 11 de maksimuma ulaşmıştır. MAST ın aktivitesi ise bazik ortamlarda çok azda olsa düşmüştür ve maksimum aktiviteyi pH 2 de göstermiştir
- % 5 lik dekstroz çözeltisi içerisinde zamanın bir fonksiyonu olarak aktivite değişimleri MAVA>MAMMA>MAST şeklindedir. MAST, MAVA ve MAMMA'nın aktivitesi zamanla artmıştır.
- PBS çözeltisi içerisinde zamanın bir fonksiyonu olarak aktivite değişimleri MAVA>MAMMA>MAST. MAVA'nın aktivitesi çalışılan zaman aralığında değişmemiştir. MAMMA ve MAST ın aktivitesi ise çalışılan zaman aralığında çok değişmemiş ancak zaman ilerledikçe çok azda olsa düşme olmuştur.

- %0,9 luk NaCl çözeltisi içerisinde zamanın bir fonksiyonu olarak aktivite değişimleri MAST>MAMMA>MAVA şeklindedir. MAVA ve MAST ın aktivitesi 3. Saatte maksimuma ulaşmakta daha sonra bu aktivite zamanla azalmaktadır. MAMMA nın aktivitesi ise 120. saate kadar artmış sonrasında ise azalmıştır.

# Kaynakça


[1] H.Tezcan ve E. Uzluk, "The Synthesis and Spectral Properties Determination of 1,3-Substituted phenyl-5-Phenylformazans". Dyes and Pigments, 75 (3): 633-640, 2007

[2] H.Tezcan ve E.Uzluk, "The Synthesis and Spectral Properties of 1,3-Substituted phenyl-5-phenylformazans and Their Ni(II) Complexes", Dyes and Pigments, 763): 733-740, 2008.

[3] L.Jose ve V.N. Rajasekhoran, "Catalyse-like activity of divinylbenzene (DVB)-cross linked polyakrilamide supported amino metal complexes", *Europan Polymer Journal,* 32 (12):1431-1435, 1996.

[4] M.R. Maurya, A. Kumar, P.Manikandan ve S. Chand. "Synthesis and characterization and catalytic potential of oxovanadium (IV) based coordination polymers having a bridging methylene group", Applied Catalyses, A:General, 277 (1-2):45-53, 2004.

[5] O.H. Ekberov, "Production of polymers with special properties on the basis of copolymers allyl ethers and maleic anhydride polymers" *I. Türkiye-Azerbaycan Polimer Sempozyumu* O.H Ekberov, Basan, 1995.

[6] E. Pişkin, "Polimer Teknolojisine Giriş", İnkılap Kitapevi, Ankara: 1-199, 1987.

[7] Y.Kişmir, "Bazı polimer jellerin hazırlanması ve ilaç aktif madde salınımında kullanılması", *Yüksek Lisans Tezi,* Türkiye, İstanbul: Istanbul Üniversitesi 2011.

[8] G. G.Odian, "Principles of Polymerization". 2nd John Wiley & Sons, Inc.(Ed.), New York: pp. 271- 469, 1981.

[9] M. Saçak, "Polimer Kimyası". Gazi Kitap Evi, 495, 2002.

[10] B.Beşergil, "Polimer Kimyası". Ankara: Gazi Kitapevi, 1-468,2003.

[11] A. Boztuğ, "Bazı Maleik Anhidrit Terpolimerlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu". *Yüksek Lisans Tezi,* Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 1-70, 1995.

[12] G. G. Odian, "Principles of Polymerization". 4rd, John Wiley & Sons, (Ed.), Inc.,New York: pp.6-19, 1991.

[13] O. Günaydın, "Elektroaktif ve Epoksi Fonksiyonel Grupları İçeren Kopolimerlerin Sentezi ve Karakterizasyonu". *Yüksek Lisans Tezi,* GYTE, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.

[14] R.J Fessenden and J.S. Fessenden, "Organik Kimya". T. Uyar (Çev.), Güneş Kitapevi, I. Baskı, Ankara, 1992.

[15] C. Soykan ve E. Özdemir, "Free Radical Copolymerization of [(4-Isopropyl phenyl) Oxycarbonyl] Methyl Methacrylate with Acrylonitrile and Methyl Methacrylate". J. of Appl. Polym. Sci., 88(9), 2331-2338, 2003.

[16] E. Bağda, "Polimer Kimyası".Stuttgart: Almanya, Institut für Grenzflöchen und bioverfahrenstechnik, 1976.

[17] M. Danckwerts ve A. Fassihi, "Implantable controlled release drug delivery systems: A review". Drug. Dev. Ind. Pharm, 17(11): 1465-1502, 1991.

[18] V. Torchilin ve V. Muzykantov, "Biomedical Aspects of Drug Targeting". First Edition, New York: Springer Science + Business Media, 2002.

[19] L. Zhang, F.X. Gu, J.M. Chan, A.Z. Wang, R.S. Langer ve O.C. Farokhzad, "Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments". Clinical Pharmacology and Therapeutics, 83, 761-769, 2008.
[20] S.S. Davis ve L. Ilium, "Colloidal Carriers and Drug Targeting". Acta Pharm. Technol, 32(1), 4-91986.
[21] E. Tomlinson, ve C. Livingstone, "Selective Drug Delivery and Targeting". Pharm. J.,November (1), 619-621, 1989.
[22] R.L. Juliano, Targeted Drug Delivery, vol: 100, Springer:-Verlag, Berlin Heidelberg, 1991.
[23] S. H. M. Albayatı " Safaa Hashım Mohammed Albayatı". *Yüksek Lisans Tezi*, Konya: Konya Selçuk Üniversitesi 2018.
[24] A. Z. Gürsoy (Ed.), "Kontrollü Salım Sistemleri". İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği 2002.
[25] S.S. Davis, ve L. I llum, "The Targeting of Drugs Using Polymeric Microspheres, Brit.Poly. J., December (15), 160-164, 1983.
[26] Davis, S.S. ve Illum, L., (1986). "Colloidal Delivery Systems-Opportunities and Challenges". In: Site Spesific Drug Delivery Eds. Tomlinson, E., Davis, S.S., John Wiley and Sons Ltd., pp. 93-110.
[27] Şengel, T. ve Hasçiçek, C., (2009). "Surface Modification of PolymericNanoparticulate Drug Carriers Systems". *Ankara Ecz. Fak. Dergisi.* 38: 137-154. http://obrienlawfirm.com/wpcontent/uploads/2012/12
[28] Steward, A.P., (1995). "Review of pharmaceutical controlled release methods an devices". *Nottingham Trent University PhD Thesis*.
[29] Çelik G., (2013). "İlaç Yüklü Nanolif Sistemlerden Kontrollü İlaç Salınımı". *Yüksek Lisans Tezi.* Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi FBE.
[30] https://en.wikipedia.org/wiki/Zeta_potential, 15 Temmuz 2011.
[31] Çolak B., (2009). "Maleikanhidrit Kopolimerinin Asetilsalisilikasit ile Kimyasal Modifikasyonu ve Kontrollü Salımının İncelenmesi". *Yüksek Lisans Tezi.* İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
[32] Mathiowitz E., Kreitz M. R., Brannon-Peppas L., (1999). "Microencapsulation" Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, New York: Wiley, 493-546.
[33] Brannon P. L., (1995). "Recent advances on the use of biodegradable microparticles and nanoparticles in controlled drug delivery". *International Journal of Pharmaceutics,* 116, 1-9.
[34] Peppas N. A. ve Reinhard L. T., "Solute diffusion in swollen membranes". I. A new Theory. *Journal of Membrane Science*, 15, 275-287.
[35] Hasgül B., (2013). "Karragenan Katkılı Yeni Polimer/Kil Kompozit Hidrojellerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Potansiyel Soğurum Kapasitelerinin Araştırılması". *Yüksek Lisans Tezi*, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
[36] Kontrollü ilaç salımı., http://www.gencbilim.com
[37] Brannon-Peppas L., (1997). "Polymers in Controlled Drug Delivery, Medical Plastic and Biomaterials Magazine". Alınış tarihi 15 Şubat, 2009. http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/003.html.
[38] Dash Alekha K. Ve Cudworth II Greggrey C., (1998)." Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 40(1), 1–12.
[39] Ganji F. ve Farahani E.V., (2009). "Hydrogels in Controlled Drug Delivery

Systems". *Iranian Polymer Journal.* 18:63-88.
[40] Elvira, C. 1, Gallardo, A.1, San Roman J. 1 and Cifuentes A. 2, (2005). "Covalent Polymer-Drug Conjugates". Molecules, 10, 114-125.
[41] Gökçe, M., (1994). "Hidrofilik polimer jellerde tutuklanmış biyomoleküllerin (MMC ve 5-FU) salım kinetiğinin incelenmesi ve oftalmolojik uygulamaları". *Yüksek Lisans Tezi,* Ankara: Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı.
[42] Ziegler, J. ve Wachtel, H. J., (2005). "Aerosol Med". 18-311.
[43] www.zetapotential.sourceforge.net/zetapotential.shtml#Smoluchowski
[44] Raj V. ve Prabha G., (2015). "Synthesis, Characterization and In Vitro Drug Release of Cisplatin Loaded Cassava Starch Acetate-PEG/Gelatin Nanocomposites". *Journal of the Association of Arab Universities for Basic and Applied Sciences.* 1:1815-3852.
[45] Sarıbuğa S. (2014). "Manyetik nanopartiküllerin analitik incelenmesi", *Yüksek Lisans Tezi*. İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Kimya Programı.
[46] Sivaneswari S., Karthikeyan E., Veena D., Chandana P.J., Sai Sumana P., Ramya L., Subhashree P., Rajalakshmi R. ve Ashok Kumar C.K., (2016). "Physiochemical Characterization of Taste Masking Levetiracetam Ion Exchange Resinates in the Solid State and Formulation of Stable Liquid Suspension for Pediatric Use". *Beni Suef University Journal of Basic and Applied Sciences,* 5:126-133.
[47] Özkahraman B., Acar I., Gök M.K. ve Güçlü G., (2014). "Poli(N-Vinilkaprolaktam) Mikrojellerinin Sentez Şartlarının Optimizasyonu".Afyon: *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi,* 14:13-21.
[48] Zhou, P. ve Deng, Y., (1998). "Preparation of Polymers and its applications: Maleic Anhydride". *Chemical Journal of Chinese Universities.*
[49] Saad GR, Morsi RE, Mohammady SZ, Elsabee MZ., (2008). "Dielectric relaxtion of monoesters based poly(styrene-co-maleic anhydride) copolymer".J Polym Res 15: 115-23.
[50] Atıcı O.G, Akar, A., Rahimian R., (2001). "Modification of poly(maleic anhydride-co-styrene) with hydroxyl containing compounds". Turk J Chem 25:259-66
[51] Ringsdorf H. Structure and properties of pharmacologicall active polymers. J Polymer Sci 1975;51: 135-53.
[52] Duncan R. (1999). "Polymer conjugates for tumour targeting and intracyto plasmic delivery. The EPR effect as a common gateway? Res Focus Rev 2: 441-9.
[53] Spridon D, Panaitescu L, Ursu D, Uglea CV (1997). "Synthesis and Biocom patibility of maleic anhydride copolymers: 1. Maleic anhydride–vinyl acetate". Maleic anhydride methyl methacrylate and maleic anhydride-styrene. Polym. Int. 43:175–181.
[54] Karakuş, G. Zengin, H. B., Akın Polat, Z., Yenidunya, A. F. ve Aydın, S., (2013). Cytotoxicity of three maleic anhydride copolymers and common solvents used for polymer solvation, Polymer Bulletin, May, 70(5), pp 1591–1612.
[55] Ahmed R.M., (2009). Optical study on poly(methyl methacrylate)/poly(vinyl acetate) blends. Int J Photoenergy. Article ID 150389, 1–7.doi:10.1155/2009 150389.

[56] Patel H., Raval D.A., Madamwar D. ve Patel, S.R., (1998). "Polymeric prod. Synthesis, release study and antimicrobial property of poly(styrene-co-maleic anhydride)-bound acriflavine". Angew Makromol Chem 263:25–30.
[57] Fles. D., Vukovic, R., Kuzmic, A.E., Bogdanic, G., Pilizota, V., Karlovic, D.Markus K., Wolsperger, K. ve Vikic-Topic, D., (2003). "Synthesis and spectroscopic evidences of N-arylmaleimides and N-aryl-2,3- dimethylmaleimides". Croat Chem Acta 76:69–74.
[58] Kumari, S., Nigam, D., Agarwal, D. ve Nigam, I. (2007). "Synthesis and characterization of alkali-modified styrene–maleic anhydride copolymer for dispersion of TiO2. J Appl Polym Sci 103:3194–3205. Doi:10.1002/app.25131.
[59] Nguyen, V., Yoshida, W. ve Cohen, Y., (2003). "Graft polymerization of vinyl acetate onto silica. J Appl Polym Sci 87:300–310.
[60] Karakuş, G. Zengin, H. B., Akın Polat, Z., Yenidunya, A. F. ve Aydın, S., (2013). Cytotoxicity of three maleic anhydride copolymers and common solvents used for polymer solvation, Polymer Bulletin, May, 70(5), pp 1591–1612.
[61] www.kansuk.com/turkçe/urunler/parenteral_solusyonlar/5_kanfleks.html. Alınış tarihi 12 Haziran 2019
[62] www.kansuk.com/turkce/urunler/parenteral_solusyonlar/9_kanfleks.html. Alınış tarihi 12 Haziran 2019

# Tezden Üretilmiş Yayınlar

**İletişim Bilgisi:** gamzetosun1209@gmail.com

**Makaleler**

1. Şakar Daşdan D.,Tosun G., Karahan Y. “An Investıgatıon Of The Ph Effect On The Partıcle Sıze And Zeta Potantıals Of Poly(Ethylene Glycol) And Poly Ethylene-Block-Poly(Ethylene Glycol) Wıth Varıous Molecular Weıghts”, Bulgarıan Chemıcal Communıcatıons, Vol50,No.I, Pp.5-11(SCI-EXP)

**Konferans Bildirileri**

1. Gungor G., Tosun G., Karahan Y., Şakar Daşdan D., Karakus G., Zetasızer Measurements of Polymers, 2017, Helsinki, Finlandiya
2. Karahan Y., Tosun G., Şakar Daşdan D., Karakus G., “An investigation on the stability behaviour of poly (maleıc anhydrıte-co-methyl methacrylate) copolymer in different pHs and mediums”, 2017, Helsinki, Finlandiya
3. Şakar Daşdan D., Tosun G., “Zetasızer measurements of Poly (ehtylene oxıde”, 2016, Zagreb, Hırvatistan.
4. Şakar Daşdan D., Tosun G., Karakus G., “Stability Behavior of Poly (maleic anhydride -co-styrene) in Different pHs and Simulated-Physiological Body Fluids”,2018,Eskişehir Türkiye
5. Şakar Daşdan D., Tosun G., Karakus G., “The Comparision of Activity and Stability of Maleic Anhydride Copolymers”,2018,Eskişehir Türkiye

**Projeler**

6. Maleik Anhidrit Kopolimerlerinin Kararlılıklarının Çeşitli pH ve Ortamlarda İncelenmesi", BAP Y.Lisans, FYL-2018-3446, Araştırmacı, Devam Ediyor