KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ BOR BAZLI 3,6-DİİZOBÜTİL-1,4-DİOKSAN-2,5-DİON POLİMERLERİNİN SENTEZLERİ VE İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE UYGULAMALARI

HURİ AYBÜKE SEZER KANDIRA

KOCAELİ 2015

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ BOR BAZLI 3,6-DİİZOBÜTİL-1,4-DİOKSAN-2,5-DİON POLİMERLERİNİN SENTEZLERİ VE İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE UYGULAMALARI

HURİ AYBÜKE SEZER KANDIRA

Doç.Dr. Olcay MERT
Danışman, Kocaeli Üniv. .....

Prof.Dr. Asgar KAYAN
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniv. .....

Prof.Dr. Nursel PEKEL BAYRAMGİL
Jüri Üyesi, Hacettepe Üniv. .....

Tezin Savunulduğu Tarih: 16.06.2015

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmada bor bazlı başlatıcı BF_2dbmOEtOH sentezlendi ve BF_2dbmOEtOH kullanılarak farklı kompozisyonlarda yeni L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion polimerleri sentezlenerek, boş ve paklitaksel ilaç yüklü nanopartikül sentezi gerçekleştirildi.

Yüksek lisansa başladığım günden beri beni destekleyen, çalışmanın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, bilgi birikimiyle beni yönlendiren, çalışma boyunca bana sabırla yaklaşan danışmanım Doç.Dr. Olcay MERT'e verdiği emek için sonsuz teşekkür ederim.

Çalışma boyunca her zaman desteğini aldığım, bilgi birikimi ve fikirleriyle bana yardımcı olan ve güler yüzünü eksik etmeyen sayın hocam Prof.Dr. Asgar KAYAN'a teşekkür ederim.

Çalışmamı 113Z263 numaralı proje ile destekleyen TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma boyunca tüm deneysel ve teorik yardımları için laboratuvar arkadaşım Mehmet Onur ARICAN'a, her zaman yanımda olan Arş.Gör. Meryem PİR'e, neşesi ile yüzümü güldüren, her zaman bana moral veren Arş.Gör. Begüm Canan YILDIZ'a, tezimin düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen analitik laboratuvarından arkadaşım Seda ÇETİNTAŞ'a, mesafelerin bizi ayıramayacağı arkadaşım Eliften SEMERCİ'ye ve yazım aşamasındaki yardımları için kuzenim Faruk KAPLAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin değerlendirilmesinde emeğini esirgemeyen, 7 yıl önce kurduğumuz bağı hiç koparmadığımız sevgili hocam Prof.Dr. Nursel Pekel BAYRAMGİL'e teşekkür ederim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde bana her zaman güvenen, beni her konuda destekleyen ve arkamda duran babam Ali SEZER ve annem Fatma SEZER'e ve eşim Ensar Uğur KANDIRA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Haziran - 2015 Huri Aybüke SEZER KANDIRA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİLLER DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT x
GİRİŞ 1
1. GENEL BİLGİLER 3
1.1. Kanser 3
1.1.1. Kanser hastalığının nedenleri 3
1.1.2. Başlıca kanser çeşitleri 3
1.1.2.1. Akciğer kanseri 3
1.1.2.2. Mide kanseri 4
1.1.2.3. Cilt kanseri 4
1.1.2.4. Meme kanseri 5
1.1.2.5. Rahim kanseri 5
1.1.2.6. Pankreas kanseri 5
1.1.3. Kanser tedavisi 6
1.1.3.1. Radyoterapi 6
1.1.3.2. İmmünoterapi 6
1.1.3.3. Kemoterapi 7
1.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri 7
1.2.1. İlaçların salım mekanizmaları 8
1.2.2. Kontrollü salım mekanizmaları 8
1.2.2.1. Difüzyon kontrollü sistemler 8
1.2.2.2. Şişme kontrollü sistemler 8
1.2.2.3. Erozyon kontrollü sistemler 9
1.2.2.4. Dışsal uyarı ile kontrollü sistemler 9
1.2.2.5. Kontrollü salım sistemlerinin diğer kullanım alanları 9
1.2.3. Gelecekte kontrollü ilaç salım sistemleri 10
1.3. Biyopolimerler 10
1.3.1. Biyoparçalanamayan biyopolimerler 10
1.3.2. Biyoparçalanabilen biyopolimerler 11
1.3.3. Doğal biyoparçalanabilen polimerler 11
1.3.4. Sentetik biyoparçalanabilen polimerler 12
1.4. Nanopartiküller 12
1.4.1. Polimerik nanopartiküllerin sağladığı avantajlar 12
1.4.2. Polimerik nanopartiküllerin uygulama alanları 13
1.4.3. Polimerik nanopartiküllerin hazırlanmasında kullanılan polimerler 13
1.4.4. Polimerik nanopartikül hazırlama yöntemleri 14
1.4.4.1. Çözücü buharlaştırma yöntemi 14

1.4.4.2. Nanoçöktürme yöntemi 14
1.4.4.3. Çözücü difüzyon yöntemi 15
1.4.4.4. Tuzla çöktürme yöntemi 15
1.4.4.5. Diyaliz 15
1.4.4.6. Süperkritik sıvı teknolojisi 15
2. MALZEME VE YÖNTEM 17
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 17
2.2. Kullanılan Çözücüler 17
2.3. Kullanılan Cihazlar 18
2.3.1. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrofotometresi (FTIR) 18
2.3.2. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) 18
2.3.3. Elementel analiz 18
2.3.4. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) 18
2.3.5. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) 19
2.3.6. Zetasizer 19
2.3.7. DSC 19
2.3.8. TGA 19
2.3.9. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) 19
2.3.10. Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) 20
2.4. Yöntem 20
2.4.1. Bor bazlı BF_2dbmOEtOH başlatıcı sentezi 20
2.4.1.1. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon sentezi 21
2.4.1.2. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon sentezi 22
2.4.1.3. 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion (DbmOEtOH) sentezi 23
2.4.1.4. BF2dbmOEtOH sentezi 25
2.4.2. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion monomerinin sentezi 26
2.4.2.1. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit sentezi 26
2.4.2.2. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (L-DIBG) sentezi 27
2.4.3. Yeni bor bazlı L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion homopolimer sentezi 28
2.5. Yeni PDIPG Polimerlerinden Nanopartikül Formülasyonları 29
2.5.1. Boş PDIBG nanopartiküllerinin hazırlanması 29
2.5.2. İlaç yüklü PDIBG nanopartiküllerinin hazırlanması 30
2.6. HPLC analizi 31
3. BULGULAR VE TARTIŞMA 32
3.1. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon (1) 32
3.2. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon (2) 34
3.3. 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion (3) 38
3.4. BF_2dbmOEtOH (4) 41
3.5. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik Asit (5) 44
3.6. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (L-DIBG) (6) 46
3.7. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion Polimeri (7) 49
3.7.1. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion polimerlerinin termal karakterizasyonu 54
3.8. Yeni PDIBG Nanopartikülleri 55
3.8.1. Boş PDIBG nanopartikülleri 55

3.8.2. İlaç yüklü PDIBG nanopartikülleri 58
3.9. PDIBG Nanopartikülleri HPLC İle İlaç Yükleme Çalışmaları 60
3.9.1. Kalibrasyon eğrisinin hazırlanması 60
3.9.2. İlaç yüklü nanopartiküllerin analizi 61
3.9.3. İlaç yüklü nanopartiküle ait SEM analizi 61
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 63
EKLER 70
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER 88
ÖZGEÇMİŞ 89

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. BF_2dbmOEtOH sentezi 21
Şekil 2.2. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon sentezi 21
Şekil 2.3. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon sentezi 22
Şekil 2.4. 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion (DbmOEtOH) sentezi 23
Şekil 2.5. BF_2dbmOEtOH sentezi 25
Şekil 2.6. L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit sentezi 26
Şekil 2.7. L-3,6-diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion sentezi 27
Şekil 2.8. Yeni Bor Bazlı L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion homopolimer sentezi 28
Şekil 3.1. 1 bileşiği 32
Şekil 3.2. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon FTIR-ATR spektrumu 32
Şekil 3.3. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon ^{1}H-NMR spektrumu 33
Şekil 3.4. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon ^{13}C-NMR spektrumu 34
Şekil 3.5. 2 bileşiği 34
Şekil 3.6. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon FTIR-ATR spektrumu 35
Şekil 3.7. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon ^{1}H NMR spektrumu 36
Şekil 3.8. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon ^{13}C NMR spektrumu 37
Şekil 3.9. 3 bileşiği 38
Şekil 3.10. 1-[4-(2-hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion FTIR-ATR spektrumu 38
Şekil 3.11. 1-[4-(2-hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion ^{1}H NMR spektrumu 39
Şekil 3.12. 1-[4-(2-hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion ^{13}C NMR spektrumu 40
Şekil 3.13. 4 bileşiği 41
Şekil 3.14. BF_2dbmOEtOH FTIR-ATR spektrumu 41
Şekil 3.15. BF_2dbmOEtOH ^{1}H NMR spektrumu 42
Şekil 3.16. BF_2dbmOEtOH ^{13}C NMR spektrumu 43
Şekil 3.17. 5 bileşiği 44
Şekil 3.18. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit FTIR-ATR spektrumu 44
Şekil 3.19. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit ^{1}H NMR spektrumu 45
Şekil 3.20. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit ^{13}C NMR spektrumu 46
Şekil 3.21. 6 bileşiği 46
Şekil 3.22. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion FTIR-ATR spektrumu 47
Şekil 3.23. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion ^{1}H NMR spektrumu 48
Şekil 3.24. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion ^{13}C NMR spektrumu 49
Şekil 3.25. 7 bileşiği 49
Şekil 3.26. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion polimerinin FTIR-ATR spektrumu 50

Şekil 3.27. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion Polimeri ^{1}H NMR spektrumu 51
Şekil 3.28. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion Polimeri ^{13}C NMR spektrumu 52
Şekil 3.29. PDIBG polimerinin GPC kromatogramı 53
Şekil 3.30. Boş nanopartiküle ait zeta boyut grafiği (14) 57
Şekil 3.31. Boş nanopartiküle ait zeta potansiyel grafiği (12) 58
Şekil 3.32. İlaç yüklü nanopartiküle ait zeta boyut grafiği (24) 59
Şekil 3.33. Paklitaksel kalibrasyon eğrisi 60
Şekil 3.34. İlaç yüklü nanopartiküle ait HPLC grafiği (24) 61
Şekil 3.35. İlaç yüklü nanopartiküle ait SEM görüntüsü-1 62
Şekil 3.36. İlaç yüklü nanopartiküle ait SEM görüntüsü-2 62

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. L-PIBG Sentezi için deneysel koşullar 29
Tablo 2.2. Boş nanopartikül sentezi için deneysel koşullar 30
Tablo 2.3. İlaç yüklü nanopartikül sentezi için deneysel koşullar..... 31
Tablo 3.1. BF_2dbmOEtOH ($C_{17}H_{15}BF_2O_4$) için hesaplanan ve bulunan elementel analiz değerleri..... 43
Tablo 3.2. PDIBG için deneysel koşullar..... 50
Tablo 3.3. PDIBG polimeri için GPC kromatogramı değerleri..... 53
Tablo 3.4. Boş nanopartikül değerleri 56
Tablo 3.5. HPLC grafiği pik değerleri..... 61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A°	: Angström (uzunluk birimi)
°C	: Celcius (sıcaklık birimi)
μm	: Mikrometre
Da	: Dalton (ağırlık birimi)
mHz	: Mega Hertz (frekans)
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
nm	: Nanometre
pA	: Piko amper
rpm	: Revolution Per Minute (dakikadaki devir sayısı)

Kısaltmalar

^{13}C NMR	: Carbon Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
^{1}H NMR	: Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
DIBG	: Diizo Bütil Glikolid
FTIR	: Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi)
GPC	: Gel Permeation Chromatography (Jel Geçirgenlik Kromatografisi)
NMR	: Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
PDIBG	: Poli(diizobütil glikolid)
PTSA	: p-Toluensülfonik Asit Monohidrat
SEM	: Scanning Electron Microscope (Taramalı Elektron Mikroskobu)
TGA	: Thermogravimetric Analysis (Termogravimetrik Analiz)

YENİ BOR BAZLI 3,6-DİİZOBÜTİL-1,4-DİOKSAN-2,5-DİON POLİMERLERİNİN SENTEZLERİ VE İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE UYGULAMALARI

ÖZET

Kanser, çeşitli çevresel ve kalıtsal etkenlerden dolayı hücrelerin kontrolsüz veya anormal bir şekilde büyümesi ve çoğalması olarak basitçe ifade edilebilir. Türkiye'de her yıl 170-175 bin kişinin kansere yakalandığı tahmin edilmektedir. Ülkemizde kanser tedavisine harcanan para ise yıllık 2.9 milyar dolara ulaşmış olup, bu rakam Sağlık Bakanlığı bütçesinin yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır. Birçok kanser türünün erken evrede tanısı yapıldığı zaman iyileşme şansı artmaktadır. Bu çalışmada bor katkılı bileşen sayesinde kolaylıkla işlenebilir, tek bileşenli ve çoklu emisyon özellik gösterebilecek ve böylece erken tanıda kullanılabilecek yeni bor içerikli 3,6-diizobütil-1,4-dioksan-2,5-dion polimerleri çeşitli kompozisyon ve uygun molekül ağırlıklarında üretilmiştir ve karakterizasyonları spektroskopik (NMR, FTIR) kromatografik (GPC) ve termal (DSC, TGA) metotlardan yararlanılarak yapılmıştır.
Çeşitli nanopartikül formülasyon teknikleri kullanılarak bu polimerlerden antikanser ilaç içeren ve içermeyen nanopartiküller üretilmiştir, partikül büyüklükleri partikül boyut analizatör ile ölçülmüştür ve partiküllerin görsel görüntüleri (SEM) alınmıştır.
Sonuç olarak bu çalışmada üretilen yeni bor bazlı biyobozunur polimerlerle hazırlanan antikanser ilaç yüklü nanopartiküller, pek çok kanser türünün tedavisine imkan verebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Biyobozunur Polimerler, Erken Tanı, İlaç Salım Sistemleri.

THE SYNTHESIS OF NEW BORON BASED 3,6 DIISOBUTYL-1,4 DIOXANE-2,5 DIONE POLYMERS AND ITS APPLICATIONS IN DRUG DELIVERY SYSTEMS

ABSTRACT

Cancer can simply be described as the growing or reproducing of cells abnormally or in an uncontrollable way due to various environmental and hereditary factors. It is estimated that every year 170 – 175 thousand people get cancer in Turkey. The money spent annually on cancer treatment in our country has reached up to 2.9 billion dollars, and this amount is about one fifth of the budget of the Ministry of National Health. When diagnosed early, the chance of recovery increases in many types of cancer. In this research, new boron 3,6-diisobutyl-1,4-dioxane-2,5-dione polymers, which can easily be processed due to boron based component and which can show single component and multiple emission features and thus can be used in early diagnosis of cancer were produced in various composition and suitable molecular weights, and their characterizations were performed with spectroscopic (NMR, FTIR), chromatographic (GPC) and thermal (DSC,TGA) methods. Using various nanoparticle formulation techniques, nanoparticles containing and not containing anticancer drug were produced out of these polymers. Particle sizes were measured with the particle size analyser, and the visual views of the particles (SEM) were recorded. As a result, nanoparticles which were produced in this research and which contain anti-cancer drug that was prepared with biodegradable polymers will be able to enable the possibility of the cure of many types of cancer.

Keywords: Biodegradable Polymers, Early Diagnosis, Drug Delivery Systems.

GİRİŞ

Kanser, çeşitli çevresel ve kalıtsal etkenlerden dolayı hücrelerin kontrolsüz veya anormal bir şekilde büyümesi ve çoğalması olarak basitçe ifade edilebilir. Dünyada her yıl 12 milyonun üzerinde kişi kansere yakalanmaktadır. Türkiye'de ise her yıl 170-175 bin kişinin kansere yakalandığı tahmin edilmektedir. Ülkemizde ölüme neden olan hastalıklar arasında kalp damar hastalıklarından sonra ikinci sırada kanser yer almaktadır. Kanser artış hızının böyle devam etmesi halinde 2030 yılına gelindiğinde ülkemizde her yıl yarım milyon vatandaşımız kansere yakalanacak, 1,5 milyon insan kanser ile yaşıyor olacaktır. Ülkemizde kanser tedavisine harcanan para ise yıllık 2,9 milyar dolara ulaşmış olup, bu rakam Sağlık Bakanlığı bütçesinin yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır. Bu yüzden erken teşhisin ülke ekonomisine katkısı çok büyük olacaktır. Birçok kanser türünün (örneğin erkeklerde prostat ve kalın bağırsak, kadınlarda ise meme ve serviks kanseri, her iki cinsiyette akciğer kanseri, …, vb gibi) erken evrede tanısı yapıldığı zaman iyileşme şansı belirgin bir şekilde artmaktadır. Örneğin, kanser sebebiyetli ölümlerin en önünde giden akciğer ve bronş kanserli hastaların yaşam oranı eğer kanser belirgin bir dokuya veya organa metastaz yapmadan önce erken bir evrede tanısı yapılırsa % 53'tür. Bununla birlikte, eğer kanser daha geç bir aşamada (örneğin belirli bir dokuya metastaz yaptıktan sonra) tanısı yapılırsa bu yaşama oranı direkt % 4'e düşmektedir. Teşhis teknolojilerinde kayda değer ilerleme yapılmış olmasına rağmen, kanser hastalarının büyük bir kısmı geleneksel teşhis tekniklerinin düşük seçicilik ve hassasiyetlerinden dolayı hala metastazdan sonra teşhis edilmektedir. Daha detaylı ifade edecek olursak kanser teşhisinde kullanılan klasik yöntemlerde, X-Ray ve/veya CT taramalar ile organlardaki büyümeler ve değişimler tespit edilmektedir. Şüpheli durumlarda biyopsi yapılarak kanser teşhisi netleştirilir. Bu yöntemlerle erken teşhis çok mümkün olmamaktadır. Klasik teşhis yöntemlerinde karşılaşılan çeşitli problemler, bu yöntemlerin verimliliğini azaltır. En önemli problemler spektrum aralığının sınırlı oluşu, penetrasyon derinliğinin yeterli olmayışı, hedef hücrelerin tam olarak

odaklanamaması ve sinyal / gürültü oranın düşük olmasıdır. Bu çalışmada bor bazlı biyomalzemelerden sadece erken tanıda faydalanılmamış ayrıca etkin tedavi için de kullanılmıştır. Etkin tedaviyi sağlayacak yöntem ise ilaç salım sistemleridir. İlaç salım sistemi basitçe tedavi edici bir maddenin (antikanser ilaçlar ve diğerleri) bir taşıyıcı yardımıyla vücut içine girişini mümkün kılan bir formülasyon veya araç olarak tanımlanabilir. Böylece ilaçların vücuttaki salım oranı, zamanı ve yeri kontrol edilerek daha etkin ve daha güvenli bir tedavi sağlanmaktadır. Son zamanlarda özellikle spesifik olarak amaçlanan hedef doku veya organa aktif moleküllerin salımını sağlayan nano boyutta ilaç taşıyıcıları geliştirmek için yoğun çabalar sarf edilmektedir. Böylece spesifik bölgede, kandaki daha düşük plazma konsantrasyonları ile ilgili olan daha az yan etkiye ve hedef dokuda uzun bir zaman aralığı geçirerek daha etkin ilaç konsantrasyonu sağlanmaktadır. İlaç salım sistemlerinde en çok tercih edilen biyomalzemeler arasında biyobozunur ve biyouyumlu özellikler taşıyan poli(laktid), poli(glikolid), poli(laktid-*ko*-glikolid) (PLGA) ve poli(ε-kaprolakton) bazlı polimerler sayılabilir. Bu tip polimerlere iyi bir alternatif olabilecek yeni biyomalzemeler, biyomedikal ve farmasotik endüstrinin geleceği için çok önemlidir.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Kanser

Kanser; anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölündüğü ve diğer dokulara yayılmasının da mümkün olduğu bir hastalık çeşididir. Kanser hücreleri kan ve lenf sistemleri ile vücudun diğer bölümlerine de yayılabilir. Kanser tek bir hastalık değil, birçok hastalık anlamına gelmektedir. Bilinen 100'den fazla kanser çeşidi vardır. Genellikle kanser organ veya hücre tipine göre adlandırılır. Örneğin kolonda oluşan kanser; kolon kanseri olarak adlandırılır [1].

1.1.1. Kanser hastalığının nedenleri

Kanser hastalığının nedenleri kesin olarak saptanamamakla birlikte aşağıdaki sebepler kanser oluşumuna yol açabilmektedir:

- Alkol ve sigara kullanımı,
- Radyasyona maruz kalma,
- Bazı bakteri ve virüsler,
- Bozuk beslenme alışkanlığı,
- Gıdalardaki katkı maddeleri,
- Uzun süreli olarak güneş ışığına maruz kalma,
- Aşırı dozda röntgen ışınına maruz kalma,
- Bir takım kimyasallar (katran, benzin, boya maddeleri, asbest v.b.),
- Hava kirliliği [2].

1.1.2. Başlıca kanser çeşitleri

1.1.2.1. Akciğer kanseri

Akciğerin vücudumuzdaki görevi oksijen sağlamaktır. Vücudumuzdaki diğer organlar gibi akciğerimiz de birçok hücreden oluşur. Akciğerin görevini normal bir şekilde yapabilmesi için bu hücreler ihtiyaç çerçevesinde bölünerek çoğalırlar [3].

Akciğer kanseri; akciğer hücrelerinin kontrolsüz olarak bölünmesi ile başlar ve hücre tipine göre küçük hücreli veya küçük hücreli olmayan şeklinde ikiye ayrılır. Akciğer kanserinin tipleri; hücrelerin mikroskop görüntüsüne göre belirlenir. Her iki kanser çeşidi de değişik şekillerde gelişip yayılır [4]. Akciğerde hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalması ile burada bir kitle oluşur ve bu kitle ilk olarak oluştuğu yerde büyür daha sonra yakındaki dokulara ya da dolaşım sistemi aracılığı ile daha uzaktaki organlara yayılır ve bu organlarda hasara neden olurlar. Bu yayılmaya metastaz denir [5]. Akciğer kanseri sık görülen kanser çeşitleri arasında bulunmaktadır [6]. 20. yüzyılın ilk yarısında akciğer kanserinin daha sık ortaya çıktığını rutin ölüm istatistikleri doğrulamıştır [7]. Akciğer kanserini tedavi edebilmek için ise öncelikle hastalığın evresi belirlenmelidir [8].

1.1.2.2. Mide kanseri

Mide kanseri oldukça hızlı gelişen ve metastaz yapan bir kanser çeşididir. Genelde ülser ile başlar [9]. Aynı zamanda gastrik kanser olarak adlandırılır [10]. Her yıl mide kanserine 7500 kişi yakalanmaktadır ve her 100 kanser tanısından 2 tanesi mide kanseridir [11]. Mide kanseri mide dokusunda tümörlü hücre sayısının arttığı bir kanser çeşididir ve beslenme tarzı, çevresel faktörler ve yaşam kalitesi gibi etkenler ile ilişkilidir [12]. Mide kanserinin tanısında en çok kullanılan yöntemlerden birisi radyolojik muayenedir ve en kolay tanı yöntemidir [13]. Mide kanserinin en önemli belirtileri iştahsızlık, mide bulantısı, kusma ve kilo kaybıdır. Mide kanserinin tedavisinde birçok yöntem izlense de başlıca metot cerrahi yöntemdir [14].

1.1.2.3. Cilt kanseri

Cilt kanseri cilt tabakalarındaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde aşırı çoğalması ile oluşan, cilt üzerindeki iyileşmeyen yaradır. Cilt kanseri çok sık görülmesine rağmen, cilt yüzeyinde göründüğünden tanısı kolaydır bu nedenle en az ölümle sonuçlanan kanser türüdür [15]. Çeşitli tiplerde cilt kanseri vardır, bu kanser tipleri ortaya çıktıkları hücreye göre adlandırılırlar [16]. Cilt rengi ve güneş ışığı altında uzun süre bulunma cilt kanserinin sebepleri arasında yer alır [17]. Ultraviyole güneş ışınlarının cilt kanserinin en önemli nedeni olduğu deneysel ve epidemiyolojik kanıtlarla desteklenmiştir [18]. Cilt kanserinin ortaya çıkma sıklığı giderek artmaktadır çünkü

insanlar daha uzun yaşamaya başlamıştır ve buda daha fazla güneş ışığına maruz kalmalarına neden olur [19].

1.1.2.4. Meme kanseri

Kadınlarda görülen kanser çeşitleri arasında ilk sırada meme kanseri vardır. Hayatı boyunca her 8 kadından birinin meme kanserine yakalanma riski vardır [20]. Memede meydana gelen kötü huylu tümör meme kanseri olarak adlandırılır [21]. Meme kanserinin teşhisi ve tedavisi kadınların hayatında birçok durumu etkiler. Bunlar fiziksel, psikolojik, sosyal ve manevi durumlardır [22]. Meme kanserinin erken evrede teşhis edilmesi için kendi kendine meme muayenesi (KKMM), klinik meme muayenesi (KMM) yapılması, mamografi çektirilmesi ve ultrasonografi ile manyetik rezonans gibi diğer tarama metotlarının kullanılması oldukça önem taşımaktadır [21]. Meme kanserini etkileyen risk faktörleri olarak yaş, ailesel faktörler, çevresel faktörler ve diğer faktörler (kişisel meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı vb.) gösterilebilir [23].

1.1.2.5. Rahim kanseri

Jinekolojik kanserler ülkemizde oldukça sık görülmektedir ve kadın sağlığı üzerinde çok boyutlu olumsuz bir etkiye sahiptir. Jinekolojik kanserlerde uygulanan tanı ve tedavi işlemleri, diğer kanserlerde yaşanan problemlere ek olarak kişi ve ailesinin yaşamını olumsuz olarak etkileyen bir takım sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Bunlardan bazıları beden imajı, cinsel kimlik ve üreme yeteneğidir [24]. Rahim kanseri aynı zamanda endometrium kanseri olarak adlandırılır ve rahim iç zarında hücrelerin kontrolsüz büyümesi ile meydana gelen kanser türüdür [25]. Jinekolojik kanserler içerisinde en yüksek sıklığa sahip olan endometrial kanserin %80'i menopoz sonrası kadınlarda ortaya çıkmaktadır [26]. Endometrium kanserine erken evrede tanı koymak önemlidir [27]. Erken evrede tanı koyabilmek ise düzenli bir jinekolojik muayene ile mümkündür [28].

1.1.2.6. Pankreas kanseri

Pankreas kanseri; karın ağrısı, bulantı, kusma, iştah kaybı, halsizlik, ishal, kilo kaybı gibi belirtilerle oraya çıkan, pankreasta gelişen bir kanser türüdür [29]. Pankreas

kanseri, sindirim sistemi ile ilişkili kanser çeşitleri arasında ölüm oranı çok yüksek olan kanser çeşididir. Pankreas kanseri yaş ile doğru orantılıdır. Özellikle 40 yaşın üzerinde daha çok kanser vakası olduğu tespit edilmiştir. Pankreas kanserinin en önemli belirtisi ise kilo kaybıdır [30]. Erken evrede tanısının oldukça ciddi önem taşıdığı ve yaşam süresi, kısa olan pankreas kanserinde tümörlerin tanısı ve izlenmesi çok büyük bir önem taşımaktadır [31].

1.1.3. Kanser tedavisi

Kanser tedavisinde kullanılan temel metotlar cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi ve biyolojik tedavidir. Kontrolsüz bir biçimde büyüyen kanser hücreleri ile savaşta vücudun bağışıklık sisteminin kullanılmasının yanında bu yöntemler de oldukça önemli bir yere sahiptir [32]. Bu tedavi yöntemleri tek başına veya birlikte uygulanmaktadır [33].

1.1.3.1. Radyoterapi

X ışınları, gamma ışınları ve elektronlar gibi iyonize radyasyonun kanser tedavisinde kullanılması radyoterapi olarak adlandırılır [34]. Radyasyon, kanserli bir tümörün küçültülmesi için cerrahi müdahaleden önce veya geriye kalan kanser hücrelerinin büyümesinin durdurulması için cerrahi müdahaleden sonra veya anti-kanser ilaçları ile birlikte ölümcül bir durumda olan bir tümörün tamamen temizlenmesi için kullanılabilir. Radyasyon özellikle lenf düğümleri veya ses tellerindeki kötü huylu tümörler gibi belli yerel kanser çeşitlerinin tedavisinde etkilidir [35].

1.1.3.2. İmmünoterapi

Kanser immünoterapisi bireyin kendi bağışıklık sistemini uyarıp antitümör etki yaratması esasına dayanmaktadır. Normal sağlıklı bireylerde immüntolerans nedeniyle kişinin kendi hücrelerine karşı bir immünolojik reaksiyon gerçekleşmemektedir. Eğer immüntolerans kırılırsa, vücuttaki bağışıklık sistemi, kendi hücrelerini yabancı bir hücre olarak algılar ve hem normal hücrelere hem de kötü huylu hücrelere karşı immünolojik reaksiyon başlar. Ortadan kaldırılacak kötü huylu hücre veya bu hücreye ait bir ürün hastadan alınıp, modifiye edilerek hastaya

geri verildiğinde, bağışıklık sistemi için bu hücre veya hücrelere ait antijenler artık yabancı olarak algılanır ve yok edilirler [36].

1.1.3.3. Kemoterapi

Kanser tedavisinde en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biri olan kemoterapi, kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyen ve bu hücreleri yok eden kimyasal ilaçlarla yapılan terapidir. Kanser vücudun tamamını etkileyen bir hastalıktır bu nedenle vücudun tamamına etkisi olan ilaç tedavisi uygulanmaktadır [37]. Kemoterapide kullanılacak ilaçlar kanserin türüne ve evresine göre değişiklik gösterilir. Kemoterapide amaç hastalığı kontrol altına almak, kanserin yayılmasını önlemek ve ilerlemesini yavaşlatmak, iyileşme şansı yok ise yaşamı uzatmak, tedavi imkansız ise yaşam kalitesini artırmaktır [38]. Diğer taraftan bulantı ve kusma kanser kemoterapisinde meydana gelen yan etkilerdir [39].

1.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin uygulamaları son yıllarda oldukça artmıştır, bu yöntem ilaçları istenilen hız ve periyodlarla hedeflenen doku veya organa vermek suretiyle oldukça etkili bir tedavi yöntemi oluşturmaktadır [40]. İlaç alanında yapılan araştırmaların asıl amacı; ilacı daha az miktarda ve daha seyrek almak, böylece hastanın yan etkilerden korunmasını sağlayarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Kontrollü ilaç salım sistemleri bu beklentiler için en iyi cevabı vermektedir. Kontrollü salım sistemleri enzimler, biyolojik ajanlar, antijenler gibi aktif ajanları istenilen hız ve periyodlarla belirli bölgelere salabilen sistemlerdir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde; ilacın etkisinin sürekli olması için, önceden saptanan hızda ve zamanda etkin madde salımı gerçekleştirilmelidir. İlacın etkisinin kalıcı olmasını sağlamak için, kontrollü salım yapan sistemlerin hastalıklı dokuya yerleştirilebilir olması gereklidir ve uygun taşıyıcılar ile etkin maddenin istenilen bölgelere ulaştırılması gerekir [41].

Kontrollü salım için şu ana kadar çok sayıda polimer üretilmiştir. Bu polimerler sentetik ya da doğal olarak sentezlenmiştir. Bu polimerlerin geliştirilme amacı hidrojel, mikro kapsül, ya da nanopartikül gibi biyouyumlu ve yüksek yükleme kapasitesine sahip özel salım sistemleri geliştirmektir [42].

1.2.1. İlaçların salım mekanizmaları

İlaçların polimer sistemlerinden kontrollü salımı için dört genel mekanizma bulunmaktadır [43].

1.2.2. Kontrollü salım mekanizmaları

Kontrollü ilaç salım mekanizmaları şu şekilde karakterize edilir:

1. Difüzyon kontrollü sistemler
2. Şişme kontrollü sistemler
3. Erozyon kontrollü sistemler
4. Dışsal kontrollü sistemler [43,44].

1.2.2.1. Difüzyon kontrollü sistemler

Son 50 yıl boyunca difüzyonal kontrollü sistemlerin matematiksel modellemesi çok sayıda basit ve karmaşık ilaç salım sistemlerini tasarlamak için kullanılmıştır. Bu tip sistemler farmasötik formülasyonları dizayn etmek için ve yeni ilaç salım sistemlerini analiz etmek için kullanılmaktadır. Difüzyon kontrollü ilaç salım sistemleri Fick difüzyon yasalarına göre gerçekleşir. İnce bir polimerik zar ile çevrelenen ilaç; zardan difüzyon ile salınır [45]. Difüzyon kontrollü salım mekanizması, literatürde belirtilen salım mekanizmaları arasında en önemli mekanizmadır. Polimerik ilaç salım sistemlerinin kinetiği boyut ve şekil ile doğrudan ilişkilidir. İstenen salım profilleri sistemin geometrisi ve boyutları değiştirilerek elde edilebilir [46].

1.2.2.2. Şişme kontrollü sistemler

Şişme kontrollü salım mekanizması, genellikle Fick difüzyon yasasından sapmaları açıklamak için kullanılır [47]. Çoğu kontrollü ilaç salım sistemleri hidrojellere dayanır. Hidrojeller hidrofilik polimerlerdir ve kovalent bağlar ile çapraz bağlanmışlardır. Hidrojeller sulu bir ortama yerleştirildiklerinde hızlı bir şekilde şişme yeteneğine sahiptir ve şişmiş halde yüksek hacimlerde su saklama yetenekleri vardır. Çoğu ilacın kontrollü olarak salınması için kullanılan hidrojeller polivinil alkol (PVA) ve kopolimerlerinden hazırlanır. Bu formülasyonlar oldukça

biyouyumludur. PVA hidrojelleri hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçların kontrollü salımında kullanılır [48].

1.2.2.3. Erozyon kontrollü sistemler

Oral ilaç salımında güvenlik, etkinlik ve kolaylığı artırmak amacıyla geçmiş yıllarda birçok kontrollü salım ilkeleri kurulmuş ve geliştirilmiştir. Kontrollü ilaç için en popüler kavramlar difüzyon, matriks tabletler, aşınan tabletler ve oral ozmotik terapötik sistemler (OROS®-tablet) dir. Difüzyon peletleri ve matriks tabletlerden ilaç salımı güçlü bir ilaç çözünürlüğüne bağlıdır. Az çözünen ilaçlarda, yetersiz salınma oranları elde edilir. Yeni potansiyel ilaçların büyük bölümünün oldukça düşük suda çözünürlüğünden dolayı, erozyon ve oral ozmotik terapötik sistemlere büyük bir ilgi vardır. Erozyon kontrol sistemleri sadece suda çözünür ilaç içeren polimerik taşıyıcılar (hidrokolloidler) ile düşük maliyetle hazırlanır. Çözünme ortamına temas ettiğinde, hidrofilik taşıyıcı madde şişmeye başlar ve bir jel tabakası oluşur. Oluşan jel tabakasının gücüne bağlı olarak ilaç salımı farklı kinetik mekanizmaları tarafından kontrol edilir. Örneğin düşük viskoziteli ajanlar kullanılırsa, ilaç salımı sıfırıncı dereceden kinetik ile gerçekleşir [49]. Polimer erozyonu, basit olarak bozunma, çözünme ve difüzyon proseslerinin kombinasyonu olarak tarif edilebilir [50].

1.2.2.4. Dışsal uyarı ile kontrollü sistemler

Akıllı polimerler, çevrelerinde meydana gelen küçük fiziksel veya kimyasal uyarılara karşı hassastırlar ve değişen çevre şartlarına uygun cevap verirler. Bu uyarı türleri sıcaklık, pH, iyonlar, çözücüler, reaktantlar vb olabilir. Çevresel faktörlerden etkilenerek şişme özellikleri değişen hidrojeller akıllı polimer grubuna girer. Bu tip polimerlerin ilaç salımında kullanılması dışarıdan gelen bir uyarı ile gerçekleşir [51].

1.2.2.5. Kontrollü salım sistemlerinin diğer kullanım alanları

Kontrollü ilaç salımı tıp, eczacılık, kimya, çevre, tarım ve veterinerlik alanlarında kullanılan ve çeşitli uygulamalara sahip bir konudur. Polimer teknolojisindeki gelişmeler ışığında da kontrollü salımın kullanım alanlarında önemli gelişmeler olmaktadır. Tarım ve çevre sistemleri ile ilgili uygulamalarda gübreler veya böcek

öldürücüler, kontrollü salım yapan sistemlerde, doğaya zarar vermeden, düşük miktarlarda kullanılarak etkili sonuçlar alınmaktadır. Veterinerlik alanında ise aşıların, hormonların, parazit ilaçlarının, antibiyotiklerin, süt verimini arttıran bir takım maddelerin ve doğum kontrol ilaçlarının kontrollü salım ile ilgili uygulamaları vardır [52].

1.2.3. Gelecekte kontrollü ilaç salım sistemleri

Günümüzde ilaç salımı ile ilgili çalışmaları malzeme bilimcileri, kimyagerler, biyologlar, mühendisler ve eczacılar yürütmektedirler. Önümüzdeki yıllarda bu konu hakkındaki gelişmeler daha da hızlanacak ve ilaçların daha etkili bir şekilde kullanılabileceği farmasötik formların (kontrollü ilaç salımı yapan tablet ve kapsüller başta olmak üzere) geliştirileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda ilaçlar hakkında yapılan araştırmalar hücre ve moleküler biyoloji alanlarındaki yeni gelişmelerin, protein ve peptit yapıların ve genlerin tedavi edici kullanımlarının önemli derecede artacağını göstermektedir. Kimyadaki ilerlemeler ise yeni biyomalzemelerin geliştirilmesinde kullanılacaktır [41].

1.3. Biyopolimerler

Biyopolimerler yaşayan organizmalardan üretilmiştir ve organik doğal polimerlerdir. Polimerler ile biyopolimerler arasındaki başlıca fark yapılarından kaynaklanmaktadır. Biyopolimerler tekrar kullanılabilir, ayrışabilir, doğada fazla miktarda bulunan polimerlerdir ve düşük maliyetle elde edilirler. Bu da biyopolimerleri diğer polimerlere göre üstün kılar [53].

Tıp ve eczacılık alanında kullanılan biyopolimerler temel olarak iki gruba ayrılabilir:

1.3.1. Biyoparçalanamayan biyopolimerler

Biyolojik ortamda parçalanamazlar. Biyoparçalanamayan polimerler hidrofil veya hidrofob, sentetik veya doğal yapıda bulunabilmektedir. En yaygın kullanıma sahip olanlardan poli(hidroksi etil metakrilat) ve metakrilatlar; sentetik, amorf ve hidrofil olanlara, poli(etilen–vinil asetat) kopolimeri ve diğer poliolefinler; sentetik, yarı kristal ve hidrofob olanlara örnek verilebilir [54].

1.3.2. Biyoparçalanabilen biyopolimerler

Biyoparçalanan biyopolimerler biyolojik sıvılarla temas edince kimyasal ve fiziksel değişime uğrarlar ancak suda çözünmezler. Biyolojik olarak parçalanma iki aşamadan meydana gelir. Birinci aşamada moleküler bağlar rasgele kopar ve bunun sonucunda molekül ağırlığı değişir ve bununla beraber polimerin mekanik özelliklerinde ve yapısında değişimler meydana gelir. İkinci aşamada; zincir kopması ile birlikte ölçülebilir oranda ağırlık kaybı gözlenir. Bu aşamada polimerin molekül ağırlığı iyice düşer ve yapıdan koparak çözünen en küçük birim olan oligomerler oluşur. Bu oligomerlerin en yakın dokuya difüzyon olacaklarından ötürü biyolojik olarak uyumlu olmaları istenir.

Biyoparçalanabilen polimerler, enzimatik ve enzimatik olmayan şekilde parçalanma yoluyla toksik olmayan biyouyumlu ürünler oluşturabilirler. Biyoparçalanabilen polimerler doğal ve sentetik olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır.

Biyoparçalanabilen polimerlerin paketlemede, tarımda ve medikal uygulamalarda yaygın kullanım alanları bulunmaktadır. Doğal biyoparçalanabilen polimerler yenilenebilen kaynaklardan elde edilirken, sentetik olanlar petrol kaynaklı polimerlerdir [55].

1.3.3. Doğal biyoparçalanabilen polimerler

Doğal biyobozunur polimerler, doğal polimerlerin dayanıklılarını artırmak amacıyla sonradan eklenen birkaç monomer ilavesiyle oluşurlar. Biyobozunur malzemeler doğaya bırakıldıklarında mikroorganizmalar tarafından kolaylıkla parçalandıkları için çevre kirliliğinin azalmasına katkıda bulunurlar. Doğal polimerler, sahip oldukları fonksiyonel özellikleri sebebiyle jel yapıcı, bağlayıcı, dağıtma ajanı, kayganlaştırıcı, yapıştırıcı ve biyomalzeme gibi değişik kullanım alanlarına sahiplerdir. Selüloz, nişasta, kitin ve kitosan en önemli doğal biyobozunur polimerler arasında yer alır. Bu grupta yer alan biyobozunur polimerlerin ilk uygulaması; hayvan bağırsağı, ipek ve patates nişastasının yara iyileşmesinde kullanılmasıyla gerçekleşmiştir. Bu tür polimerler elastomerik davranışları, yüksek seviyede biyouyumlulukları ve oksijen geçirgenlikleri gibi bir takım yararlı özellikleri nedeniyle doku yenilenmesi, biyosensör ve ilaç salım sistemleri başta olmak üzere

birçok malzemenin sentezlenmesinde kullanılmaktadır [56]. Doğal polimerler düşük toksisiteleri, kararlı olmaları ve biyoparçalanır olmaları sebebiyle yaygın olarak tercih edilmektedir [57].

1.3.4. Sentetik biyoparçalanabilen polimerler

Özellikle doku mühendisliği ve biyomedikal alan dahil bir çok alanda sentetik biyoparçalanabilen polimerler kullanılmaktadır. Mekanik etkilere karşı dayanıklı olan bu tür polimerlere polilaktik asit, polikaprolakton, poliamid, poliakrilamid örnek verilebilir [55].

1.4. Nanopartiküller

Nanopartiküller, boyutları 10-1000 nanometre arasında değişen, yeni malzemeler üretmek için kullanılan benzersiz fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip parçacıklardır [58].

Polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA) veya bunların kopolimeri olan poli(d,l-laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) gibi biyouyumlu ve biyobozunur polimerlerden üretilen nanopartiküller ilaç salım çalışmaları için en yaygın olarak kullanılan sistemlerdir. Son yıllarda, nanopartikül sistemlerinin tıp ve biyoteknoloji alanında kullanımı hakkındaki araştırmalar ve uygulamalar büyük ölçüde artış göstermiştir [59].

1.4.1. Polimerik nanopartiküllerin sağladığı avantajlar

- Polimerik partiküler yapı; katı matriks içine hapsedilmiş etkin maddeyi bozunmadan korur. Bu sayede etkin maddenin hedef dokuya ulaşma olasılığı yükselir.
- Nanopartiküllerin polimerik yapıları etkin maddenin hedeflendirilmesini, salımının kontrolünü ve sürdürülmesini temin ederler. Hedeflenen bölgede uzun süren etkin madde salımına olanak sağlarlar.
- Polimerik nanopartiküller biyolojik sıvılarda çok yüksek kararlılığa sahiptirler.
- Kolaylıkla sterilize edilebilirler.
- Etkin maddenin vücuttaki dağılımını ve etkinliğinin düzenlenmesini sağlarlar.
- Üretim teknikleri oldukça kolaydır [60].

1.4.2. Polimerik nanopartiküllerin uygulama alanları

Son yıllarda nanopartiküllerin gen tedavisinde kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Nanopartiküllerin kanserde kullanımı ise, moleküler görüntüleme, moleküler tanı ve hedeflendirilmiş ilaç tedavisini kapsamaktadır. Nanopartiküller, çoklu teşhis ve antikanser maddelerin bağlanması için oldukça uygun olup geniş bir yüzey alanına ve fonksiyonel gruplara sahiptirler. Nanopartiküller peptid ve proteinlerin vücuda verilişini sağlamaktadır. Ayrıca nanopartiküller tanı için görüntülemede kullanılmaktadır. Erken teşhisi hızlandıran ve yan etkileri ortadan kaldırması nedeniyle nanopartiküllerin görüntüleme ajanı olarak kullanımları gelecek için umut vaat edicidir.

Nanopartiküller aynı zamanda aşağıdaki alanlarda da kullanılmaktadır:

- Mikro-Akışkan Bilimi
- Biyomikroelektromekanik– Biyonanoelektromekanik ve Biyoçipler
- Akıllı Barkodlar
- Biyoanalitik Nanosensörler
- Nanomalzeme
- Biyoseçici Yüzeyler [61].

1.4.3. Polimerik nanopartiküllerin hazırlanmasında kullanılan polimerler

Nanopartikül hazırlamada kullanılan polimerler biyolojik olarak parçalanabilen ve biyolojik olarak uyumlu olmalıdır. Polimerik nanopartikül hazırlamakta kullanılan doğal polimerler:

- Kitosan
- Jelatin
- Sodyum Aljinat
- Albumin

Aynı zamanda çok sayıda sentetik polimer de kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları aşağıdaki gibidir:

- Polilaktidler (PLA)
- Poliglikolidler (PGA)
- Poli(laktid ko-glikolid)ler (PLGA)
- Polianhidridler
- Polikaprolakton [62].

1.4.4. Polimerik nanopartikül hazırlama yöntemleri

Geleneksel olarak nanopartikül hazırlamak için iki yöntem kullanılır. Bunlardan ilki önceden hazırlanmış polimerlerin dispersiyonu ve diğeri monomerlerin polimerizasyonudur [63]. Önceden oluşturulmuş polimerlerde ilacın dispersiyonu yaygın bir tekniktir. Bu teknik aşağıdaki yöntemlerle uygulanır:

- Çözücü Buharlaştırma
- Nano Çöktürme
- Çözücü Difüzyon
- Tuzla Çöktürme (Salting Out)
- Diyaliz
- Süperkritik Akışkan Teknolojisi [62].

1.4.4.1. Çözücü buharlaştırma yöntemi

Bu yöntemde polimer çözeltisi organik çözücü içerisinde çözülür. Organik çözücü olarak genellikle diklorometan, kloroform ve etil asetat kullanılır. Emülsiyon, çözücünün buharlaştırılması sonucu nanopartikül süspansiyonuna dönüştürülür. Bu yöntem polimerik nanopartiküllerin hazırlanmasında en çok kullanılan yöntemdir [64].

1.4.4.2. Nanoçöktürme yöntemi

Nanoçöktürme yöntemine aynı zamanda çözücü yer değiştirme metodu da denir. Bu yöntemin amacı lipofilik çözeltideki, suyla karışabilen çözücünün yer değişimi sonucu önceden hazırlanmış polimerin çökmesidir. Bu yöntemde polimer ve etkin madde organik bir çözücü içerisinde çözünmesi sağlanır. Bu çözelti manyetik

karıştırıcı ile karıştırılan ve stabilizatör içeren destile su içerisine enjekte edilir. Çözücü ve bir miktar suyun uzaklaştırılması ile süspansiyonun son hacmi ayarlanır [65].

1.4.4.3. Çözücü difüzyon yöntemi

Bu yöntem çözücü buharlaştırma yönteminin modifiye edilmiş halidir. Suda çözünmeyen etkin madde ve polimer için ortak bir çözücü seçilir ve her ikisi de ortak organik çözücüde çözündürülür. Yüzey aktif madde içeren sulu ortama karıştırılarak nanopartiküller üretilirler [65].

1.4.4.4. Tuzla çöktürme yöntemi

Polimer ve etkin madde öncelikle organik bir çözücüde çözülürler ve sonrasında salting-out ajanı (magnezyum klorür, kalsiyum klorür gibi elektrolitler) içeren kolloidal stabilizatörlerin sulu jel çözeltisi içerisinde emülsifiye edilirler. Bu emülsiyon çözücünün difüzyonu için gerekli hacme kadar seyreltilir ve difüzyon sonucunda nanopartiküller elde edilir [65].

1.4.4.5. Diyaliz

Diyaliz küçük boyutlu nanopartiküllerin oluşturulmasında kullanılan bir metottur. Bu yöntemde polimer organik bir çözücüde çözülür ve uygun molekül ağırlığına göre diyaliz yapan bir diyaliz tüpü içerisine konulur. Çözücünün diyaliz sonucu yer değiştirmesi sonucunda polimer çözünürlüğü kaybeder ve polimerin kademeli çökelmesi meydana gelir ve böylece homojen nanopartikül süspansiyonu elde edilir [65].

1.4.4.6. Süperkritik sıvı teknolojisi

Süperkritik sıvılar süperkritik sıcaklık üzerinde, basıncın değişmesine rağmen faz değiştirmeyen sıvılardır. Süperkritik CO_2 en çok kullanılan süperkritik sıvıdır çünkü ucuzdur, zehirli değildir ve alev almaz. Nanopartikül hazırlamada süperkritik çözeltinin hızlı genleşmesi ve süperkritik anti-çözücü yöntemi en çok kullanılan yöntemlerdir. Süperkritik çözeltinin hızlı genleşmesi yönteminde, etkin madde ve polimer süperkritik çözücüde yüksek basınçta çözündürülürken, diğer yöntemde ilaç

molekülleri organik çözücüde çözündürüldükten sonra süperkritik sıvı ile temas ettirilir. Organik faz süperkritik çözücüde hızla çözünür ve sonuçta süzülebilen nanopartiküller kalır [65].

2. MALZEME VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

P-hidroksi asetofenon (Alfa Aesar, %99), sodyum hidroksit (NaOH) (Sigma Aldrich) ve etilen klorohidrin (Merck) 1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon sentezi için kullanıldı. P-toluensülfonik asit monohidrat (PTSA) (Sigma-Aldrich, % 98,5) 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon sentezi ve L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion sentezinde kullanıldı. Dihidropiran (Sigma-Aldrich, %97), 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon sentezi için kullanıldı. Sodyum hidrür (Sigma-Aldrich, %95) ve Metil benzoat (Sigma-Aldrich, %99) 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion (DbmOEtOH) sentezinde kullanıldı. Bor trifloro dietil eterat (Sigma-Aldrich) BF_2dbmOEtOH sentezinde kullanıldı. L-lösin (Sigma-Aldrich, % 98) ve sodyum nitrit ($NaNO_2$) (Sigma-Aldrich) L-2-hidroksi-4-metilbütanoik asit sentezi için kullanıldı. P-Toluensülfonik asit monohidrat (PTSA) (Sigma-Aldrich, % 98,5) L-3,6-diizopropil-1,4-diokzan-2,5-dion sentezi için kullanıldı. Sodyum sülfat (Na_2SO_4) (Sigma-Aldrich) L-2-Hidroksi-4-metilbütanoik asit sentezinde kullanıldı. Kalay(II) 2-etilhekzanoat ($Sn(Oct)_2$) (Aldrich, % 95) yeni bor bazlı PDIBG polimerlerinin sentezinde kullanıldı. Pluronik F-127 ve PVA (Mowiol) (Sigma Aldrich) yeni PDIBG polimerlerinden nanopartikül hazırlanması için kullanıldı.

2.2. Kullanılan Çözücüler

Diklorometan (Sigma-Aldrich, %99) 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon sentezinde ve BF_2dbmOEtOH sentezi için kullanıldı. Tetrahidrofuran (Sigma-Aldrich, % 99,9) 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion (DbmOEtOH) sentezi için ve GPC analizlerinde hareketli faz olarak ve numune hazırlamak için kullanıldı. Sülfürik asit (H_2SO_4) (Sigma-Aldrich, % 95-97) L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit sentezinde kullanıldı. Dietil eter (Sigma-Aldrich, %

99,5) L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asidin saflaştırılmasında kullanıldı. Toluen (Sigma-Aldrich, % 99,7) L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion sentezi ve saflaştırılması için kullanıldı. Asetonitril (Sigma-Aldrich, % 99,9) filtre edilip HPLC analizi için hareketli faz olarak kullanıldı.

2.3. Kullanılan Cihazlar

2.3.1. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrofotometresi (FTIR)

FTIR spektrumları ATR Bruker-Tensor 27 model spektrometre kullanılarak 4000-600 cm^{-1} aralığında ve 4 cm^{-1} çözünürlüğünde 30 tarama yapılarak alındı.

2.3.2. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR)

Sentezlenen bor bazlı başlatıcı, monomer ve polimerlerin yapısal tayini ^{1}H ve ^{13}C NMR cihazları ile yapıldı. ^{1}H ve ^{13}C NMR ölçümleri için sırasıyla 400 ve 100 MHz frekansları kullanıldı. Analizler Bruker Avance DPX 400 ve Avance III Ultrashield cihazları ile gerçekleştirildi. Örnekler NMR tüplerinde dötero-kloroform ($CDCl_3$) ile hazırlandı.

2.3.3. Elementel analiz

Sentezlenen bor bazlı başlatıcının yapısal tayininde Costech Elemental Combustion System (ECS 4010) model elementel analiz cihazı kullanıldı. Numunelerin analizi 980 °C'de azot, helyum ve oksijen gazı altında gerçekleştirildi.

2.3.4. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC)

GPC analizleri 30 °C'de RID-10A refraktif indeks dedektör, LC-20AD çözücü dağıtım birimi ve PSS SDV 5 µL 1000 A° ve PSS SDV 5 µL 50 A° olmak üzere iki kolon içeren CTO-10AS kolon fırın ile donatılmış Shimadzu GPC cihazı ile yapıldı. THF (HPLC saflıkta) 1 mL/dk akış hızında hareketli faz olarak kullanıldı. Numune konsantrasyonu 2 mg/ml ve enjeksiyon hacmi 50 µL'dir. Kalibrasyon eğrisi 162–34 300 Da aralığındaki yedi adet polistiren standardı ile yapıldı.

2.3.5. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)

HPLC spektrumları 1260 Infinity Agilent cihazı kullanılarak UV dedektör ile kaydedildi. Datalar Agilent ChemStation yazılım programı kullanılarak hesaplandı. Paklitaksel antikanser ilacının analizi için ZORBAX SB-C18 4,6 x 150 mm, 3,5 µm HPLC kolonu kullanıldı.

2.3.6. Zetasizer

Nanopartiküllerin boyut ölçümü Malvern Zetasizer Nano ZS ile yapıldı. Partikül ve boyut ölçümleri dinamik ışık saçılması yöntemi ile gerçekleştirildi. Ölçümler 25 °C ‘de yapıldı.

2.3.7. DSC

Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizleri PerkinElmer DSC 4000 cihazı kullanılarak -70 - 200 °C aralığında, erime sıcaklığı için 20 °C/dk ısıtma hızında çift tarama yapılarak, azot atmosferi altında gerçekleştirildi. Polimerlerin erime sıcaklık değerleri (T_m) Pyris programı yardımı ile hesaplandı.

2.3.8. TGA

Termogravimetrik analiz (TGA) PerkinElmer TGA 4000 cihazı kullanılarak yapıldı. Analizler azot gazı altında 40°C’den 600 °C’ye kadar 40 °C/dk hızla ısıtılarak gerçekleştirildi. Polimerlerin kütle kaybı ve büküm noktası değerleri Pyris programı yardımı ile hesaplandı.

2.3.9. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

İlaç yüklü nanopartiküllerin SEM analizleri için yüksek voltaj ayrım gücü (SEI) 3,5 nm (30 kV, WD = 6mm) ve 25x-100000x arası büyütme kapasitesine sahip JEOL JSM 6060 Tarama Elektron Mikroskobu kullanıldı. Elektron kaynağı olarak K- tipi tungsten filaman kullanılıp akım değeri yaklaşık 1 pA’den 0,3 µA’ye kadar değiştirildi.

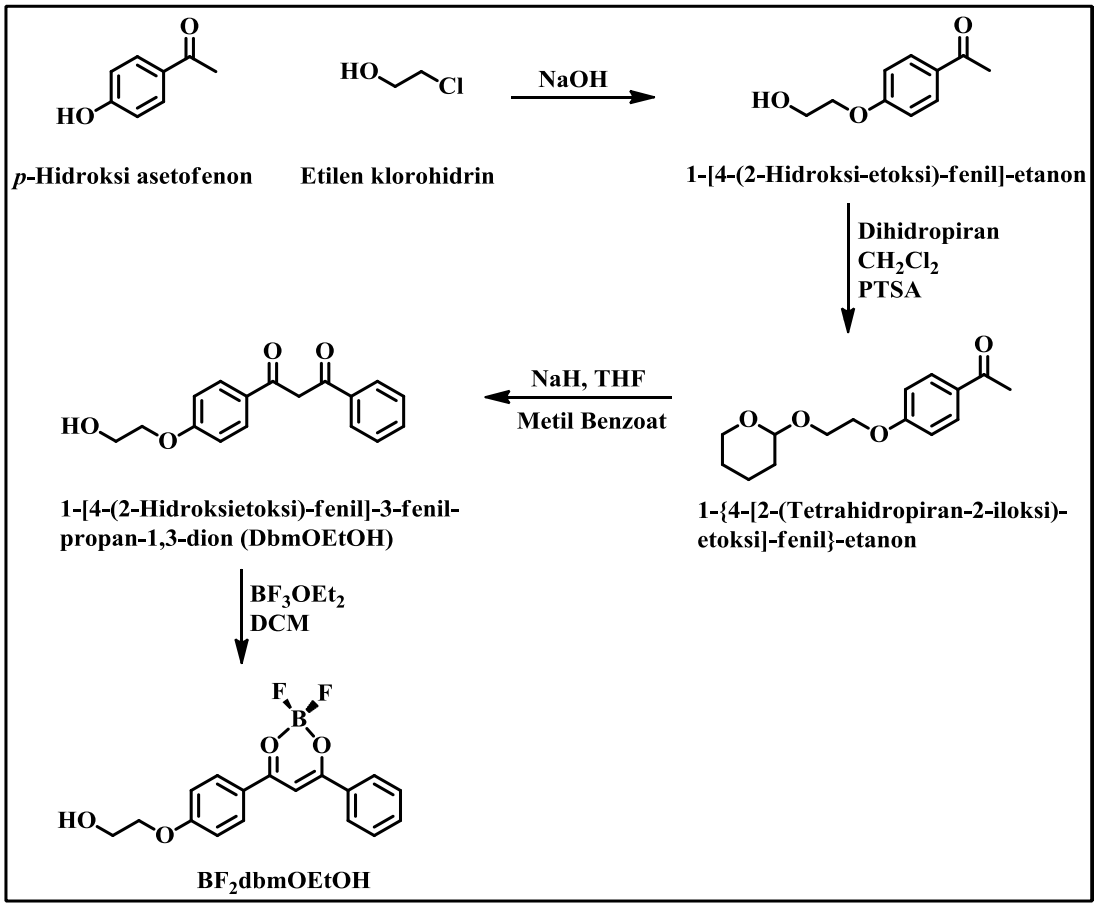
2.3.10. Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC)

Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizleri PerkinElmer DSC 4000 cihazı kullanılarak -65 - 220 °C aralığında, kopolimerlerin erime sıcaklıkları için 10 °C/dk ısıtma hızında çift tarama ve camsı geçiş sıcaklıkları için 40 °C/dk ısıtma hızında tek tarama yapılarak, azot atmosferi altında gerçekleştirildi. Kopolimerlerin camsı geçiş sıcaklık (Tg) ve erime sıcaklık değerleri (Tm) Pyris programı yardımı ile hesaplandı.

2.4. Yöntem

2.4.1. Bor bazlı BF_2dbmOEtOH başlatıcı sentezi

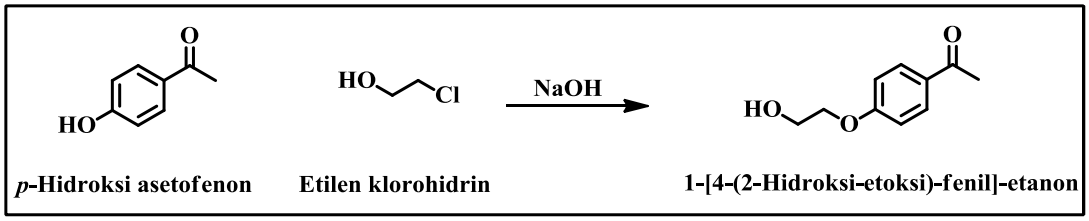
BF_2dbmOEtOH sentezi dört basamakta gerçekleştirildi. İlk basamakta 1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon bileşiği, sodyum hidroksit (NaOH) sulu çözeltisi içerisinde p-hidroksi asetofenon ve etilen klorohidrin'in reaksiyonu sonucunda elde edildi [66]. Bir sonraki adımda literatürdeki metod modifiye edilerek [67] 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon bileşiği, 1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon ve dihidropiran bileşiklerinin oda sıcaklığında diklorometan (CH_2Cl_2) içerisinde ve p-toluen sülfonik asit monohidrat (PTSA) varlığında karıştırılmasıyla sentezlendi. Sonrasında 1-[4-(2-hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion bileşiği (DbmOEtOH), metil benzoat ve 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon bileşiğinin tetrahidrofuran (THF) içerisinde sodyum hidrür (NaH) ile kaynatılmasından elde edildi [67]. Son aşamada ise BF_2dbmOEtOH bileşiği, DbmOEtOH ve bor triflorür dietil eteratın (BF_3OEt_2) 60 °C'de diklorometan içerisinde ısıtılmasıyla sentezlendi [68].



Şekil 2.1. BF_2dbmOEtOH sentezi

BF_2dbmOEtOH sentezinin ayrıntılı protokolü aşağıda verilmiştir.

2.4.1.1. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon sentezi



Şekil 2.2. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon sentezi

Saf su (20 ml) içerisine NaOH (2 g, 50mmol) eklendi ve konsantre NaOH çözeltisi hazırlanıp bu çözeltiye *p*-hidroksi asetefenon (6,8 g, 50 mmol) katıldı. Karışmakta olan çözeltiye etilen klorohidrin (4 g, 50 mmol) 15 dk içerisinde pastör pipet yardımıyla damla damla eklendi. Ekleme bittikten sonra balondaki çözelti 100 °C' deki silikon yağı banyosunda ısıtılmaya başlandı ve 5 saat boyunca reflaks edildi. Reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi (TLC, Silika Jel 60 F_{254}) ile yapıldı.

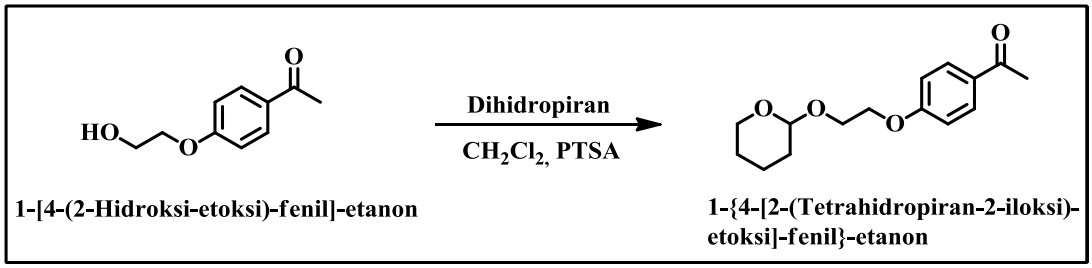
Spotlar TLC plakasında EtOAc/Hekzan (1:1) mobil fazı ile şale içerisinde yürütüldü (R_f: 0,32). Reaksiyon sonlandıktan sonra karışım konsantre NaOH ile bazik yapıldı, etil asetat (3 x 100 mL) ile ekstrakte edildi, organik fazlar birleştirilip doymuş NaCl çözeltisi (2x30 mL) ile yıkandı ve susuz sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutuldu. Kurutulan faz süzülüp, dietil eter evaporatörde uçuruldu [66]. Sonuçta % 58 verim ile 1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon kristalleri elde edildi.

Sonrasında literatürden [66] farklı olarak, bakılan TLC sonucu ürünün yanında az da olsa başlangıç maddesi kaldığı görüldü ve elde edilen ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Hareketli faz olarak EtOAc/Hekzan (1:1) kullanıldı ve sonuç olarak % 46 verim ile saf 1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon kristalleri elde edildi.

1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon sentezinin karakterizasyonu spektroskopik (FTIR, ^{1}H ve ^{13}C NMR) teknikler kullanılarak yapıldı.

FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 3402 (OH), 1651 (C=O), 1600, 1578 (Ar, C=C). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2,55 (s, 3H, CH_3), 2,65 (s, 1H, OH), 4,0 (t, 2H, CH_2), 4,15 (t, 2H, CH_2), 6,94 (d, 2H, 3,5-ArH), 7,92 (d, 2H, 2,6-ArH) . ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 26,3, 61,2, 69,5, 114,2, 130,6, 130,6, 162,6, 196,9.

2.4.1.2. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon sentezi



Şekil 2.3. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon sentezi

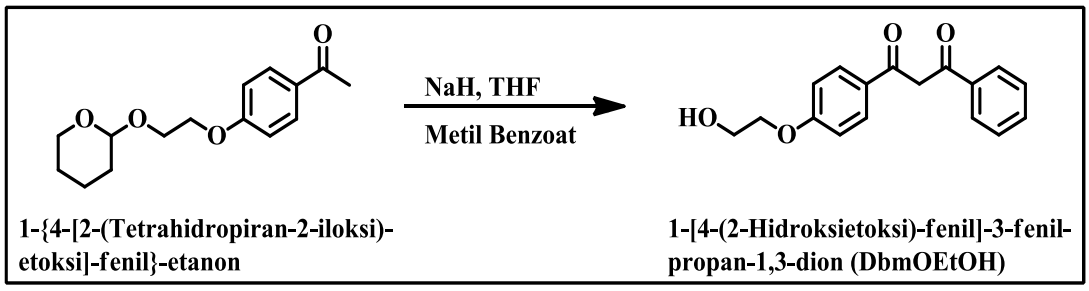
Diklorometan (125 mL) içerisine 1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon (5,0 g, 28 mmol) eklendi ve bu çözeltiye p-toluensülfonik asit monohidrat (PTSA) (27 mg, 0,14 mmol) ve dihidropiran (3,8 ml, 41,6 mmol) eklenerek manyetik karıştırıcı yardımıyla karışım oda sıcaklığında 2 saat boyunca 1000 rpm'de başlangıç maddesi bitene kadar karıştırıldı. Reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi (TLC, Silika Jel 60 F_{254}) ile yapıldı. Spotlar TLC plakasında EtOAc/Hekzan (1:1) mobil fazı ile yürütüldü (R_f: 0,79). Elde edilen çözelti literatürdeki metottan [67] farklı olarak

doymuş NaCl çözeltisi (19,5 g, 75 mL) ile yıkanarak organik faz ayrıldı ve susuz sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutuldu. Kurutulan faz süzülüp, diklorometan evaporatörde vakum altında uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Hareketli faz olarak EtOAc/Hekzan (1:2) kullanıldı ve sonuçta % 82 verim ile sarı renkli yağımsı 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon elde edildi [67].

1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon sentezinin karakterizasyonu spektroskopik (FTIR, ^1H ve ^{13}C NMR) teknikler kullanılarak yapıldı.

FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 2941, 2872 (CH), 1674 (C=O), 1600, 1576 (Ar, C=C). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,51-1,65 (m, 4H, 2xCH_2), 1,71-1,89 (m, 2H, CH_2), 2,55 (s, 3H, CH_3), 3,51-3,56 (m, 1H, CH), 3,81-3,91 (m, 2H, RO*CH_2*CH_2OAr), 4,05-4,11 (m, 1H, CH), 4,18-4,27 (m, 2H, ROCH$_2$*CH_2*OAr), 4,71 (t, 1H, CH), 6,96 (d, 2H, 3,5-ArH), 7,93 (d, 2H, 2,6-ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 19,3, 25,4, 26,3, 30,5, 62,2, 65,6, 67,6, 99,1, 114,3, 130,4, 130,5, 162,8, 196,7.

2.4.1.3. 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion (DbmOEtOH) sentezi



Şekil 2.4. 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion (DbmOEtOH) sentezi

Sodyum hidrür (NaH) (1,29 g, 51 mmol) 250 ml'lik iki ağızlı bir balona alındı ve üzerine THF (66 mL) ilave edilerek süspansiyon hazırlandı. THF (14,6 mL) içerisindeki 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon (3,9 g, 14,7 mmol) ve metil benzoat (3,73 mL, 29,2 mmol) çözeltisi, NaH süspansiyonunun içerisine pastör pipet ile damla damla 45 dk boyunca eklendi. Elde edilen reaksiyon karışımı 80 °C'de 5 saat boyunca reflaks edildi. Reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi (TLC, Silika Jel 60 F_{254}) ile yapıldı. Spotlar TLC plakasında EtOAc/Hekzan (1:1) mobil fazı ile yürütüldü (R_f: 0,21). Daha sonra reaksiyon önce

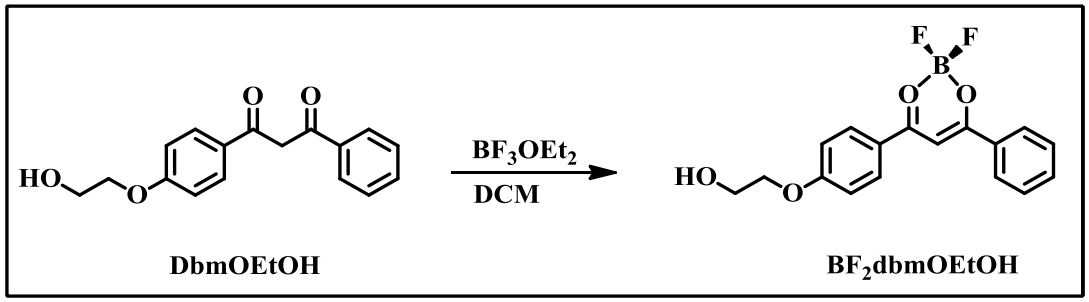
oda sıcaklığına getirildi ardından da buz banyosunda soğutuldu ve hazırlanan doymuş sodyum bikarbonatın ($NaHCO_3$) (5,5 g, 55 mL) sulu çözeltisi damla damla eklenerek çözelti bazik hale getirildi. Ardından reaksiyon karışımı etil asetat (3 x 50 ml) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilip susuz sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutuldu. Kurutulan faz süzülüp, etil asetat evaporatörde uçuruldu.

Koyu turuncu renkteki yağımsı çözelti asetik asit (29,2 mL), THF (14,6 mL) ve destile su (7,3 mL) içerisinde çözüldü ve 24 saat boyunca 45 °C de karıştırıldı. Reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi (TLC, Silika Jel 60 F_{254}) ile yapıldı. Spotlar TLC plakasında EtOAc/Hekzan (1:1) mobil fazı ile yürütüldü (R_f: 0,11). Reaksiyon karışımı, THF'i uzaklaştırmak amacı ile vakum altında bekletildi ve elde edilen asidik çözeltinin pH'ı (0,84), doymuş sodyum bikarbonatın ($NaHCO_3$) sulu çözeltisi dikkatli bir biçimde eklenerek pH'ı 6,24'e getirildi. Daha sonra süspansiyon etil asetat (3x100 mL) ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organik fazlar doymuş NaCl (1x100 ml) ile yıkanıp susuz sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutuldu. Kurutulan faz süzülüp, etil asetat evaporatörde vakum altında uçuruldu. Elde edilen kahverengi yağımsı ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Hareketli faz olarak EtOAc/Hekzan (1:1) kullanıldı. Kolon ile saflaştırılan ürün 45°C'ye ısıtılmış Hekzan/EtOAc (3:2) çözeltisinde çözüldü (yaklaşık 10ml), sonikatörde birkaç saniye bekletildi ve sarı kristaller elde edildi. Kristaller yaklaşık 10 ml soğuk Hekzan/EtOAc (3:2) çözeltisinde yıkandı ve sonuçta % 36 verim ile sarımsı 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion (DbmOEtOH) katısı elde edildi [67].

DbmOEtOH sentezinin karakterizasyonu spektroskopik (FTIR, ^1H ve ^{13}C NMR) teknikler kullanılarak yapıldı.

FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 3535 (OH), 2943, 2884 (CH), 1591, 1541, 1503, 1479, 1450 (Ar, C=C). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 2,5 (s, 1H, *H*OCH_2CH_2OAr), 4,0 (t, 2H, HO*C*$H_2$$CH_2$OAr), 4,15 (t, 2H, RO$CH_2$*C*$H_2$OAr), 6,8 (s, 1H, CO*CH*CO, enol), 7,0 (d, 2H, 3′,5′-ArH), 7,47-7,59 (m, 3H, H-3″, H-4″, H-5″-ArH), 7,96-7,98 (m, 4H, 2′,6′-ArH, 2″,6″-ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 61,2, 69,5, 92,4, 114,5, 127, 128,5, 128,7, 129,4, 132,3, 135,5, 162,3, 184,2, 186,1.

2.4.1.4. BF_2dbmOEtOH sentezi



Şekil 2.5. BF_2dbmOEtOH sentezi

İki ağızlı 100 ml'lik bir balonun içerisine DbmOEtOH (200 mg, 0,704 mmol) konuldu ve üzerine diklorometan (30 ml) eklenip sarı renkli çözelti elde edildi. Bor triflorür dietil eterat (200 µl, 1,6 mmol) şırınga yardımı ile reaksiyon karışımının içerisine eklendi ve çözeltinin rengi koyu sarıya döndü. Reaksiyon azot gazı altında 2,5 saat boyunca 60 °C'de reflaks edildi. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi (TLC, Silika Jel 60 F_{254}) ile takip edildi. Spotlar TLC plakasında EtOAc/Hekzan (1:1) mobil fazı ile yürütüldü (R_f: 0,13). Çözelti oda sıcaklığına soğutuldu ve diklorometan vakum altında uçuruldu. Elde edilen ürün literatürdeki metoddan [68] farklı olarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Hareketli faz olarak Aseton/Hekzan (2:3) kullanıldı ve sonuç olarak % 55 verim ile parlak sarı renkli BF_2dbmOEtOH katısı elde edildi.

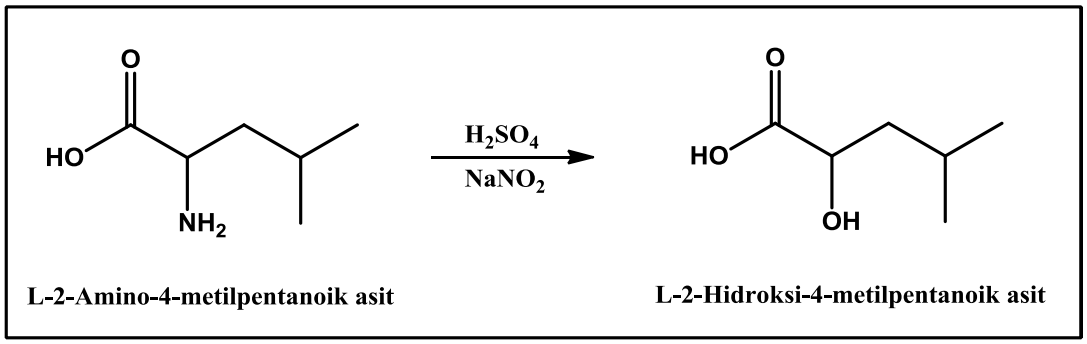
BF_2dbmOEtOH sentezinin karakterizasyonu FTIR, NMR ve elementel analiz teknikleri kullanılarak yapıldı. Ayrıca BF_2dbmOEtOH bileşiğinin erime noktası tayini de yapıldı ve 170 °C olarak bulundu.

FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 3744, 3566 (OH), 3128 (Ar, CH), 2984, 2880 (CH), 1547, 1491 (Ar, C=C). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3,79 (t, 2H, HO*CH*$_2$CH$_2$OAr), 4,21 (t, 2H, ROCH$_2$*CH*$_2$OAr), 5,0 (b, 1H, *H*OCH$_2$CH$_2$OAr), 7,23 (d, 2H, 3′,5′-ArH), 7,67 (t, 2H, 3″,5″-ArH), 7,81 (t, 1H, 4″-ArH), 7,86 (s, 1H, CO*CH*CO), 8,36 (d, 2H, 2′,6′-ArH), 8,42 (d, 2H, 2″,6″-ArH) . ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 59,3, 70,4, 93,4, 115,4, 123,2, 128,9, 129,3, 131,6, 132,3, 135,2, 165,4, 180,4, 181,8.

2.4.2. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion monomerinin sentezi

2.4.2.1. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit sentezi

L-2-Amino-4-metilpentanoik asit (L-lösin) başlangıç maddesi kullanılarak sülfürik asit (H_2SO_4) ve sodyum nitrit ($NaNO_2$) varlığında L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit sentezi gerçekleştirildi. Sentezi gerçekleştirilen L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit için uygulanan protokol aşağıda verilmiştir.



Şekil 2.6. L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit sentezi

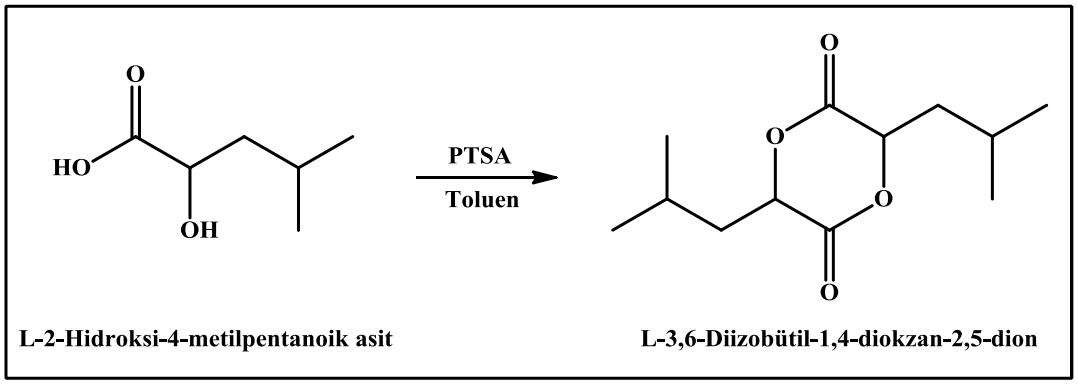
500 ml'lik bir erlen içerisine L-2-Amino-4-metilpentanoik asit (L-lösin) (1,31 g, 10 mmol) 0,5 M H_2SO_4 (40 mL, 20 mmol) eklendi. Bu çözelti 0 °C'ye soğutuldu ve saf su (13,5 mL) içerisinde hazırlanan $NaNO_2$ (4,14 g, 60 mmol) çözeltisi karışmakta olan çözeltinin içerisine damlatma hunisi yardımı ile damla damla eklendi. Ekleme işlemi bittikten sonra reaksiyon 3 saat daha 0 °C'de karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon oda sıcaklığına getirildi ve 24 saat boyunca karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımı sodyum klorür (NaCl) ile doyuruldu, dietil eter (3x50 mL) ile ekstrakte edildi, organik fazlar birleştirildi ve susuz sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutuldu. Kurutulan faz süzülüp, dietil eter evaporatörde vakum altında uçuruldu. Elde edilen kalıntı, dietil eter ile çözülüp hekzan ile -18 °C'de kristallendirildi. Sonuç olarak % 50 verim ile açık beyaz L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit kristalleri elde edildi [69].

L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit sentezinin karakterizasyonu spektroskopik (FTIR, ^1H ve ^{13}C NMR) teknikler kullanılarak yapıldı.

FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 3420 (OH), 2957, 2934, 2905, 2874 (CH), 1701 (C=O) ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 0,97 (d, 6H, 2xCH_3), 1,63 (t, 2H, CH_2), 1,82-1,96 (m, 1H, CH), 4,31 (t, 1H, CH), 7,18 (b, 2H, OH) . ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 21,4, 23,2, 24,4, 43,1, 69, 180.

2.4.2.2. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (L-DIBG) sentezi

Literatürdeki metot modifiye edilerek [70] L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asidin kondensasyonu ile L-3,6-diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (L-DIBG) sentezi toluen içerisinde ve p-toluen sülfonik asit monohidrat (PTSA) varlığında gerçekleştirildi. Sentez gerçekleştirilirken uygulanan modifiye protokol aşağıda verilmiştir.



Şekil 2.7. L-3,6-diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion sentezi

L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit (1 g, 7,57 mmol) 250 ml'lik iki ağızlı bir balon içerisine konuldu ve üzerine p-toluen sülfonik asit monohidrat (20 mg, 0,1 mmol) eklenip toluen içerisinde dean-stark aparatı kullanılarak oluşan suyun reaksiyon ortamından uzaklaştırılması ile 1 gün boyunca reflaks edildi. Reaksiyon durdurulduktan sonra toluen çözeltisi soğutuldu ve toluen evaporatörde vakum altında yaklaşık 15 ml kalana kadar uçuruldu. Toluen çözeltisi kristallenmesi için 4 °C'de bir gün boyunca bekletildi. Bekletme sonucu oluşan kristaller süzüntüden dekantasyonla ayrıldı. Safsızlıkları gidermek amacı ile ikinci kez kristallendirme yapılmak üzere kirli kristallerin içerisine az bir miktar toluen eklenip 50-55 °C'ye ısıtılarak kristaller çözüldü ve ardından kristal oluşumu için tekrar 4 °C'de bekletildi. Sonrasında toluen dekantasyonla ayrılıp çözücünün tamamen uçması için balon vakum pompasına takıldı. Sonuç olarak % 20 verim ile beyaz L-3,6-diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion kristalleri elde edildi.

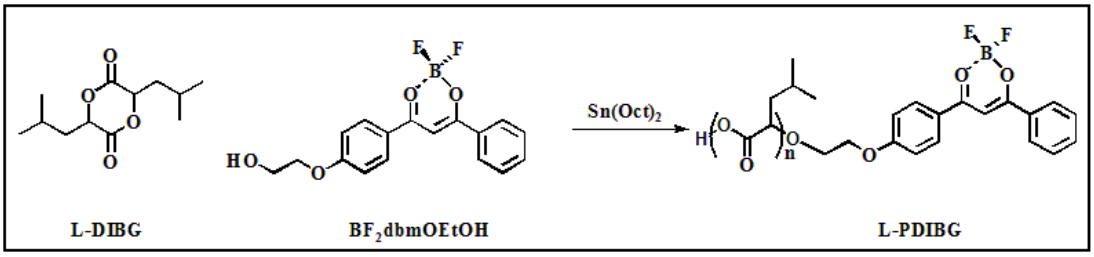
Reaksiyon takibi için önce TLC denendi ancak üründe UV aktivitesi görülmediği için başarılı olmadı. Alternatif olarak hem ATR-FTIR'dan faydalanıldı hem de monomer piki ve diğer olası oligomerik türleri görmek için GPC kullanıldı. Sonuç olarak reaksiyonun süreye oldukça bağımlı olduğu görüldü. Kısa sürelerde başlangıç

maddesi hidroksi asitin bitmediği, uzun sürelerde de monomerin oligomerik türlere dönmeye başladığı gözlemlendi.

L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion sentezinin karakterizasyonu spektroskopik (FTIR, ^{1}H ve ^{13}C NMR) teknikler kullanılarak yapıldı.

FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 2957, 2928, 2868 (CH), 1755(C=O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0,76-0,8 (dd, 6H, 2xCH_3), 1,63-1,81 (m, 3H, CH_2, CH) 4,71-4,74 (dd, 1H, CH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 21,3, 23, 23,9, 38,8, 74,1, 167,4.

2.4.3. Yeni bor bazlı L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion homopolimer sentezi



Şekil 2.8. Yeni Bor Bazlı L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion homopolimer sentezi

115 mg L-DIBG ($500x10^{-3}$ mmol), 1,66 mg BF_2dbmOEtOH ($5x10^{-3}$ mmol) ve 2,03 mg $Sn(Oct)_2$ ($5x10^{-3}$ mmol) polimerizasyon tüpünün içerisine eklendi. Reaksiyon 180 °C'de azot gazı altında 3 saat süreyle gerçekleştirildi. GPC sonucundan % 96,8 dönüşüm ile sayıca ortalama molekül ağırlığı 7348 $g.mol^{-1}$, ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı 12658 $g.mol^{-1}$ ve heterojenlik indeksi 1,72 olan bir homopolimer elde edildiği görüldü. Ayrıca elde edilen homopolimerin karakterizasyonu spektroskopik (FTIR, ^{1}H ve ^{13}C NMR) teknikler kullanılarak da yapıldı.

FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 2957, 2934, 2870 (CH), 1753 (C=O) . ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0,85-0,9 (dd, 6H, 2xCH_3), 1,5-1,9 (m, 3H, CH_2, CH) 5,01-5,04 (dd, 1H, CH) . ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 21,4, 23, 24,5, 39,3, 71,4, 169,7.

L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion polimerleri farklı monomer, bor bazlı başlatıcı ve katalizör mol oranları ile sabit zaman ve sıcaklıkta sentezlendi. Farklı mol oranlarında sentezlenen polimerlere ait deneysel koşullar Tablo 2.1'de verilmektedir.

Tablo 2.1. L-PIBG Sentezi için deneysel koşullar

No	IBG Monomeri ($x10^{-3}$mmol)	BF_2dbmOEtOH ($x10^{-3}$ mmol)	$Sn(Oct)_2$ ($x10^{-3}$ mmol)	Zaman (saat)	Sıcaklık (°C)
7	200	5	5	3	180
8	500	5	5	3	180
9	900	5	5	3	180
10	500	5	1	3	180
11	500	1	5	3	180

2.5. Yeni PDIBG Polimerlerinden Nanopartikül Formülasyonları

Tüm nanopartikül formülasyonu çalışmalarında molekül ağırlığı en uygun olan 8 numaralı polimer kullanıldı. Nanopartikül sentezi kontrol amaçlı boş ve paklitaksel yüklü olarak ve iki farklı formülasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Aynı zamanda surfaktan, surfaktan konsantrasyonu ve organik çözücü değiştirilerek nanopartikül karakterizasyonuna formülasyon parametrelerinin etkisi incelendi.

2.5.1. Boş PDIBG nanopartiküllerinin hazırlanması

Formülasyon nano çöktürme ve tekli emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemleri kullanılarak gerçekleştirildi. Nano çöktürme yönteminde genel protokol olarak belirli konsantrasyonlarda 40 ml Pluronik F-127 ve Mowiol (PVA) süzülerek ayrı ayrı 50 ml'lik beherlere alındı ve içlerine manyetik karıştırıcı atılıp orta seviye dönme hızına (450 rpm) ayarlanmış karıştırıcıya konuldu. Aynı zamanda her bir sürfaktan için 20 mg polimer 1 ml organik çözücü içerisinde çözüldü, vortekslendi ve pastör pipet yardımıyla karışmakta olan beherlere 3 dakikada eklendi. Beherlere ekleme tamamlandığında beherler içerisindeki çözeltiler opak beyaz bir renk aldı. 3 saatin sonunda ise çözeltilerin renginin açıldığı gözlendi.

Tekli emülsiyon çözücü buharlaştırma yönteminde ise çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan surfaktandan 40 ml alınarak 50 ml'lik behere eklendi ve orta seviyede karıştırıldı. Daha sonra 10 ml'lik bir şişeye 10 mg polimer tartıldı, üzerine 2 ml organik çözücü eklendi. Bu sırada şişedeki polimer+organik çözücü karışımının içine 4 ml surfaktan eklendi ve 30 saniye en yüksek hızda vortekslendi. Hemen sonra emülsifikatör ile 5 döngü %30 güç uygulanarak 3 dakika boyunca sonike edildi, karışmakta olan behere tek seferde eklendi ve 3 saat boyunca karıştırıldı. Eklendikten

hemen sonra beherdeki çözelti opak beyaz bir renk aldı ve 3 saatin sonunda rengin açıldığı gözlendi. Her iki yöntemde de 3 saatin sonunda beherdeki çözelti 40 ml'lik santrifüj tüpüne alındı ve 20 dakika boyunca 4 ºC 12000 rpm'de santrifüj edildi. Sıvı faz döküldükten sonra nanopartiküller resüspanse edildi. Daha sonra su eklenerek nanopartiküller yıkandı ve tekrar resüspanse edildi, vortekslendi ve üzerine su eklenerek santrifüj ve yıkama işlemi iki kere daha tekrarlandıktan sonra numuneler bir ependorfa alınıp bir gece -18 ºC'de bekletilerek donduruldu. Daha sonra numuneler 1 gün boyunca da liyofilizatörde bekletilerek kurutuldu. Böylece numuneler HPLC analizine hazır hale getirildi. Boş nanopartikül sentezine ait deneysel koşullar Tablo 2.2 'de verilmektedir.

Tablo 2.2. Boş nanopartikül sentezi için deneysel koşullar

No	Yöntem	Surfaktan	Konsantrasyon (%)	Çözücü
12	Nano çöktürme	Mowiol (PVA)	1	Asetonitril
13*	Nano çöktürme	Mowiol (PVA)	1	Asetonitril+DMSO
14	Nano çöktürme	Pluronic F127	1	Asetonitril
15	Tekli emülsiyon	Mowiol (PVA)	0,1	Diklorometan
16	Tekli emülsiyon	Mowiol (PVA)	1	Diklorometan
17	Tekli emülsiyon	Mowiol (PVA)	1	Etil Asetat
18**	Tekli emülsiyon	Mowiol (PVA)	1	Diklorometan

*: Asetonitril +DMSO karışımı, 0,8 ml asetonitril + 0,2 ml DMSO 'dan oluşmaktadır.
**: Tekli emülsiyon yöntemi modifiye edildi. Bu yöntemde polimer ependorfa alınıp, organik çözücü ile çözüldü, aynı zamanda 13 cm'lik deney tüpüne 2 ml surfaktan eklenip vortekslendi. Vorteksleme esnasında polimer çözeltisi deney tüpüne damla damla eklenip, emülsifikatör ile 5 döngü %40 güç'de sonike edildi. Daha sonra beher içerisinde karışmakta olan 40 ml'lik surfaktan çözeltisine tek seferde eklenip, 3 saat boyunca karışması sağlandı. Sonrasında ise benzer yıkama işlemleri yapıldı.

2.5.2. İlaç yüklü PDIBG nanopartiküllerinin hazırlanması

İlaç yüklü PDIBG nanopartikülleri de aynı boş PIDBG nanopartikülleri gibi nano çöktürme ve tekli emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemleri ile ve çeşitli formülasyon parametreleri kullanılarak hazırlanmıştır. İlaç yüklü nanopartikül formülasyonuna ait deneysel koşullar Tablo 2.3'de verilmektedir.

Tablo 2.3. İlaç yüklü nanopartikül sentezi için deneysel koşullar

No	Yöntem	Surfaktan	Kons. (%)	Çözücü	İlaç Yüklemesi (%)
19*	Nano çöktürme	Mowiol (PVA)	1	Asetonitril+DMSO	20
20	Nano çöktürme	Pluronic F127	1	Asetonitril	1
21	Nano çöktürme	Mowiol (PVA)	1	Asetonitril	5
22	Nano çöktürme	Mowiol (PVA)	5	Asetonitril	5
23	Tekli emülsiyon	Mowiol (PVA)	0,1	Diklorometan	10
24	Tekli emülsiyon	Mowiol (PVA)	1	Diklorometan	10
25	Tekli emülsiyon	Mowiol (PVA)	1	Etil Asetat	10
26**	Tekli emülsiyon	Mowiol (PVA)	1	Diklorometan	10

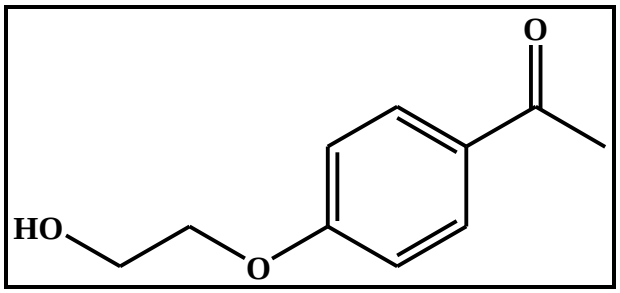
*: Asetonitril +DMSO karışımı, 0,8 ml asetonitril + 0,2 ml DMSO'dan oluşmaktadır.
**: Tekli emülsiyon yöntemi modifiye edildi. Bu yöntemde polimer ve ilaç bir ependorfa alınıp, organik çözücü ile çözüldü. Aynı zamanda 13cm'lik deney tüpüne 2 ml surfaktan eklenip vortekslendi. Vortekseleme esnasında önceden hazırlanan polimer çözeltisi deney tüpüne damla damla eklenip, emülsifikatör ile 5 döngü %40 güç'de sonike edilip, beher içerisinde karışmakta olan surfaktan çözeltisine tek seferde eklenip, 3 saat boyunca karışması sağlandı. Sonrasında boş nanopartikül formülasyonuna benzer şekilde yıkama işlemleri yapıldı.

2.6. HPLC analizi

Paklitaksel antikanser ilacının nanopartikül içerisindeki miktarlarının belirlenmesi için C18 ters faz kolon, UV dedektör ve mobil faz olarak asetonitril/su kullanıldı. Paklitakselin stok çözeltisi, vial içerisine 1,5 mg paklitaksel tartılıp 1,5 mL asetonitril ile seyreltilerek 1000 µg/mL olacak şekilde hazırlandı. Kalibrasyon eğrisinin yapılması için asetonitril kullanılarak stok çözeltiden seri seyreltme yöntemi ile 31,25, 62,5, 125, 250 ve 500 µg/mL'lik çözeltiler hazırlandı. Kromatografik koşullar; akış hızı 1 mL/dk, dalga boyu 227 nm, enjeksiyon hacmi 20 µL, hareketli faz asetonitril/su (60/40) ve alıkonma zamanı 8 dakika olacak şekilde belirlendi ve R^2 değeri 0,9999 olarak bulundu**.** -18 °C'de muhafaza edilen ilaç içeren ve içermeyen liyofilize edilmiş numuneler analize verilmeden önce 1,2 ml asetonitril ile çözüldü.

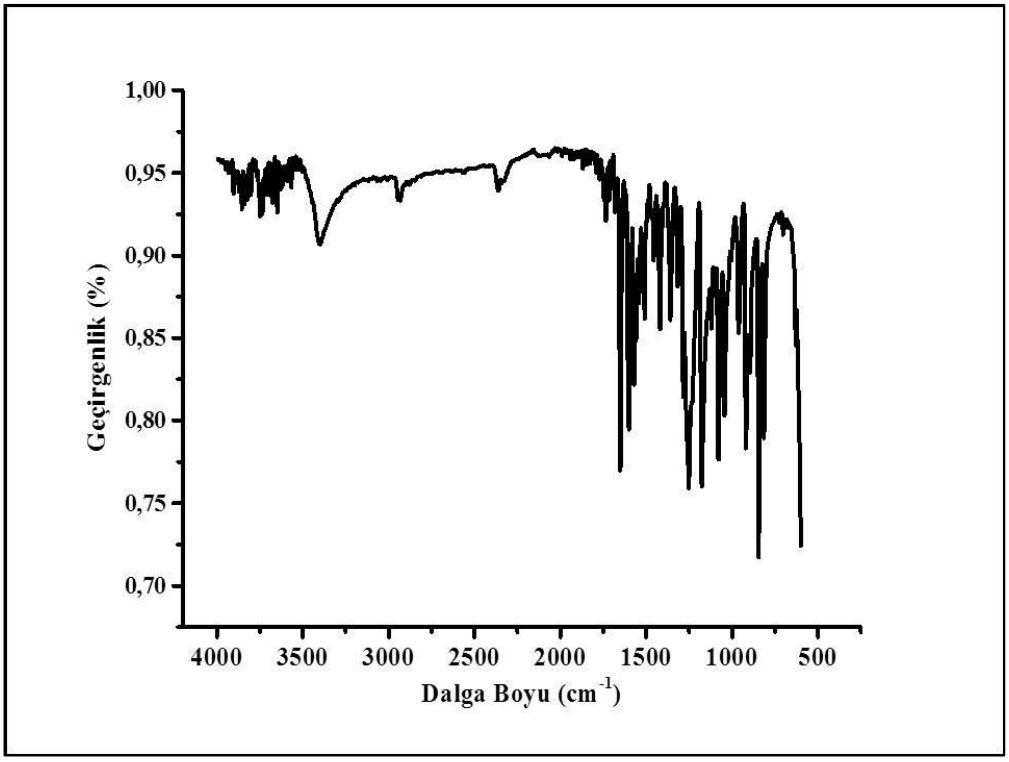
3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon (1)



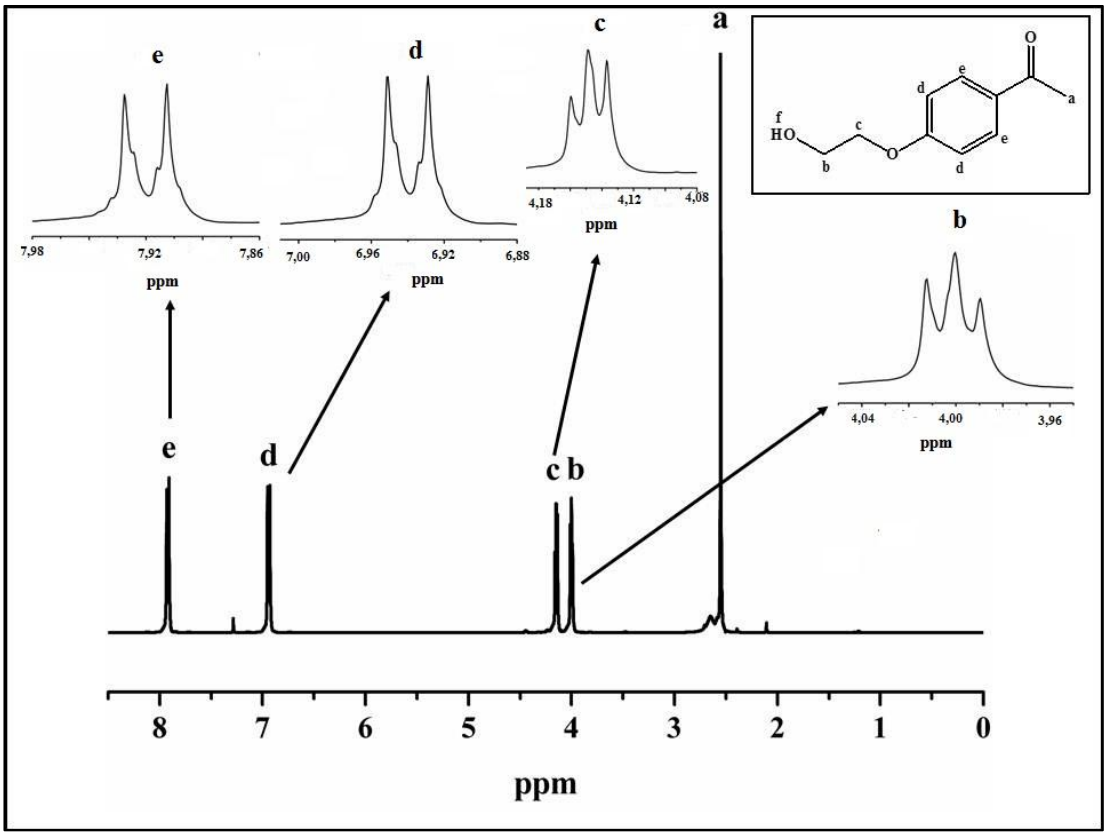
Şekil 3.1. 1 bileşiği

1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon bileşiği, sodyum hidroksit (NaOH) sulu çözeltisi içerisinde p-hidroksi asetofenon ve etilen klorohidrin'in reaksiyonu sonucunda elde edildi (Şekil 3.1). 1 bileşiğinin karakterizasyonu FTIR-ATR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR teknikleri kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmektedir.



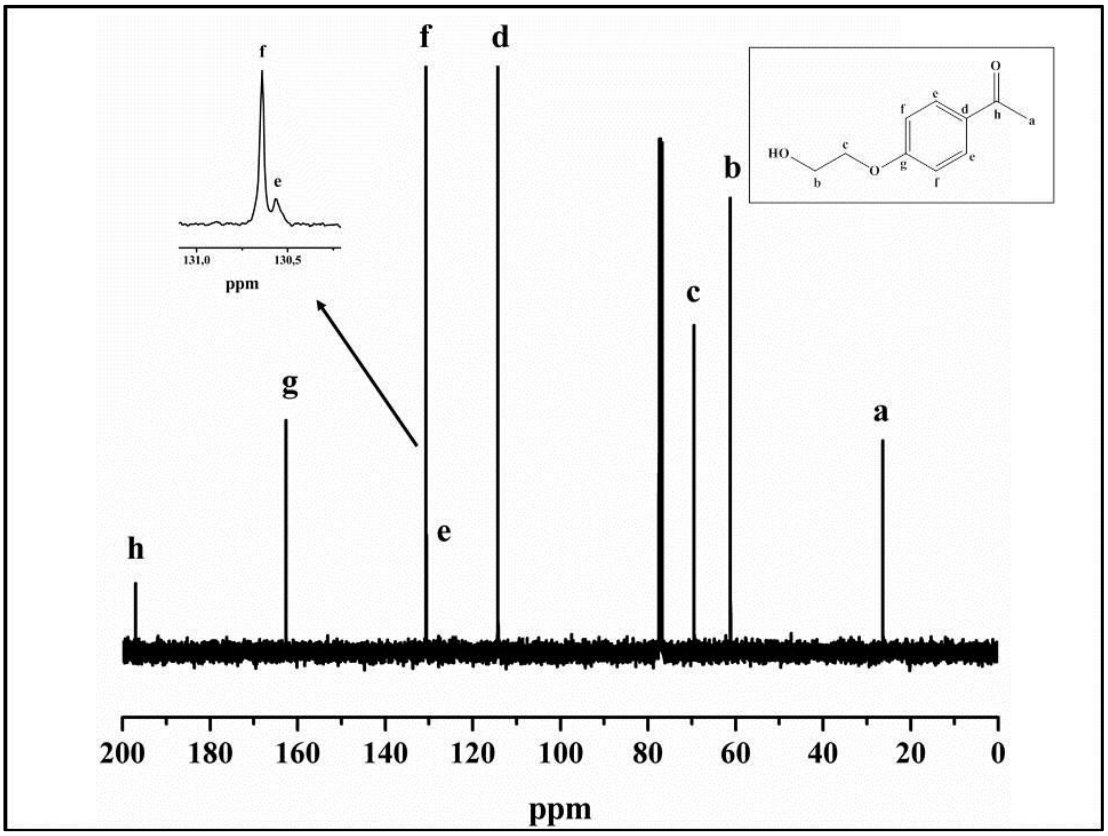
Şekil 3.2. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon FTIR-ATR spektrumu

1 bileşiğinin FTIR-ATR spektrumu (Şekil 3.2) incelendiğinde; 1651 cm^{-1}de gözlenen keskin pik karboksilik asit grubunun karbonil (C=O) gerilmesine aittir. 1578 ve 1600 cm^{-1}deki pikler aromatik C=C gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. 2945 cm^{-1}de gözlenen pik C-H gerilmesine aittir. 3402 cm^{-1}de gözlenen pik ise hidroksil (OH) grubuna aittir ve başlangıç maddesinde görünmemektedir.



Şekil 3.3. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon ^{1}H-NMR spektrumu

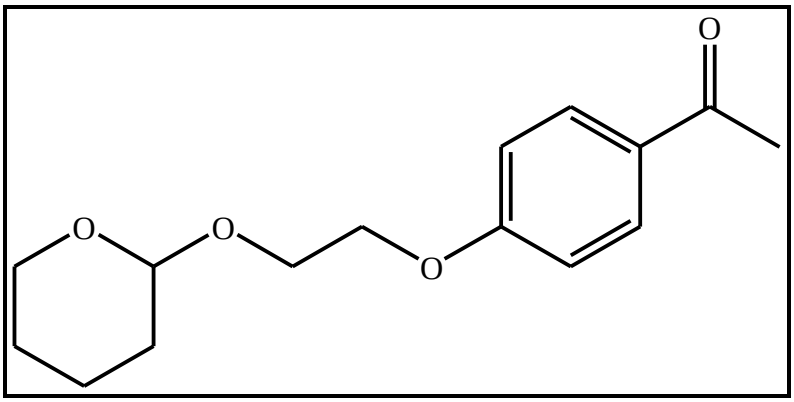
1 bileşiğine ait ^{1}H-NMR spektrumu Şekil 3.3'de verilmektedir. 2,55 ppm'de a kodlu CH_3 protonuna ait tekli bir pik, 4,0 ppm'de b kodlu CH_2 protonuna ait üçlü bir pik, 4,15 ppm'de c kodlu CH_2 protonuna ait üçlü bir pik, 6,94 ve 7,92 ppm'de d ve e kodlu ArH protonuna ait ikili bir pik görülmektedir. Aynı zamanda piklerin altındaki alanların proton sayıları ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır.



Şekil 3.4. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon ^{13}C-NMR spektrumu

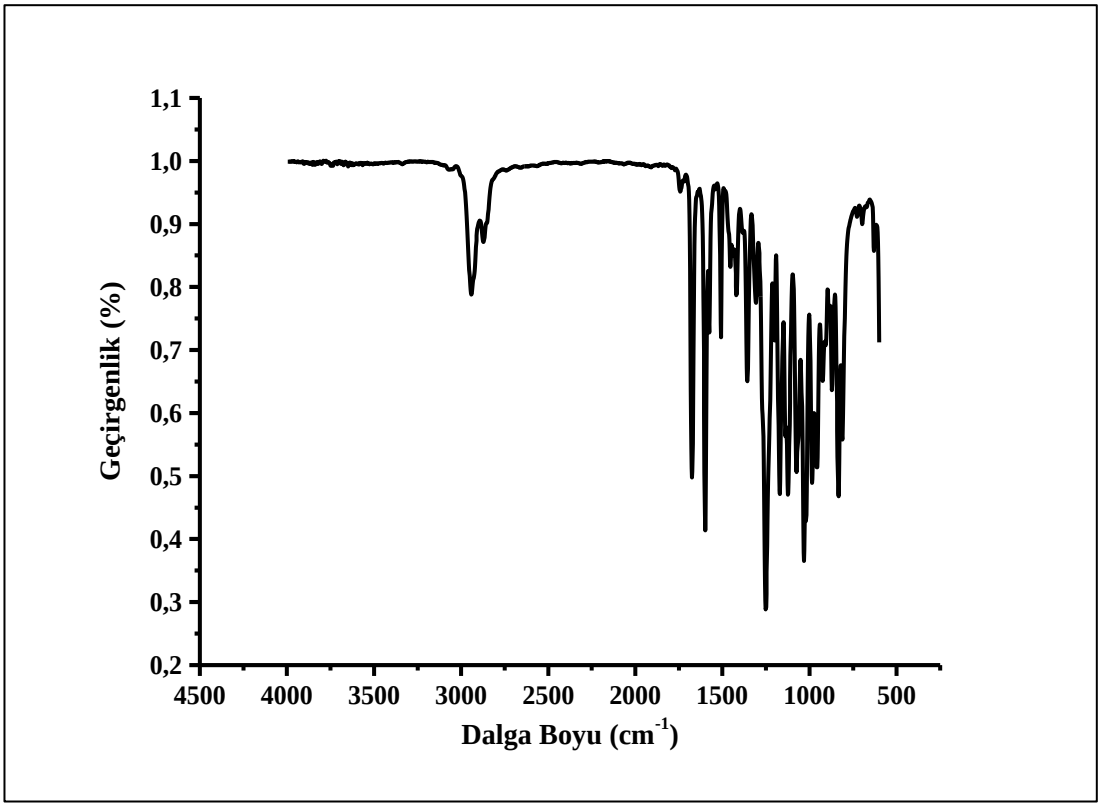
1 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu Şekil 3.4'de görülmektedir. 26,3 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 61,2 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 69,5 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 114,2 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 130,6 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 130,6 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 162,6 ppm'de g kodlu karbona ait pik ve 196,9 ppm'de h kodlu karbona ait pik görülmektedir.

3.2. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon (2)



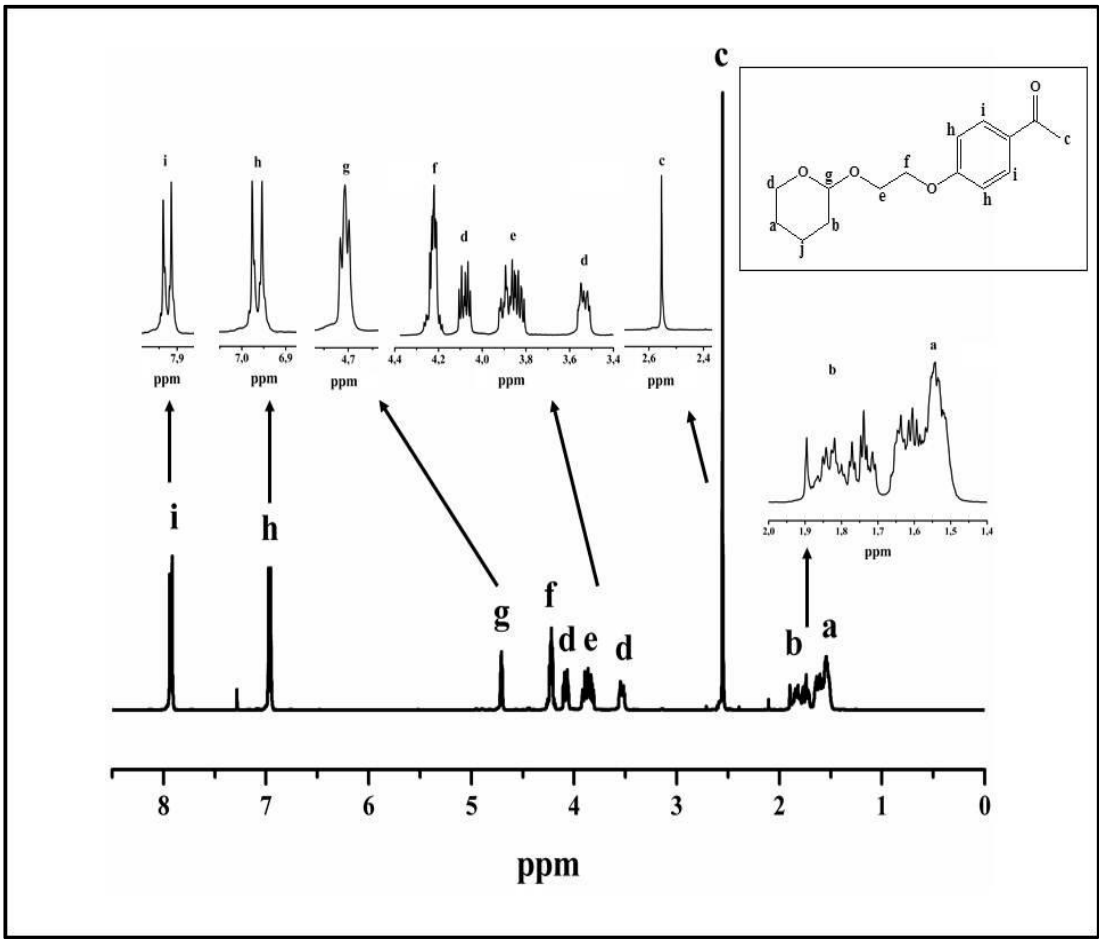
Şekil 3.5. 2 bileşiği

1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon bileşiği (Şekil 3.5), 1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon ve dihidropiran bileşiklerinin oda sıcaklığında diklorometan (CH_2Cl_2) içerisinde ve *p*-toluen sülfonik asit monohidrat (PTSA) varlığında karıştırılmasıyla sentezlendi. 2 bileşiğinin karakterizasyonu FTIR-ATR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR teknikleri kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmektedir.



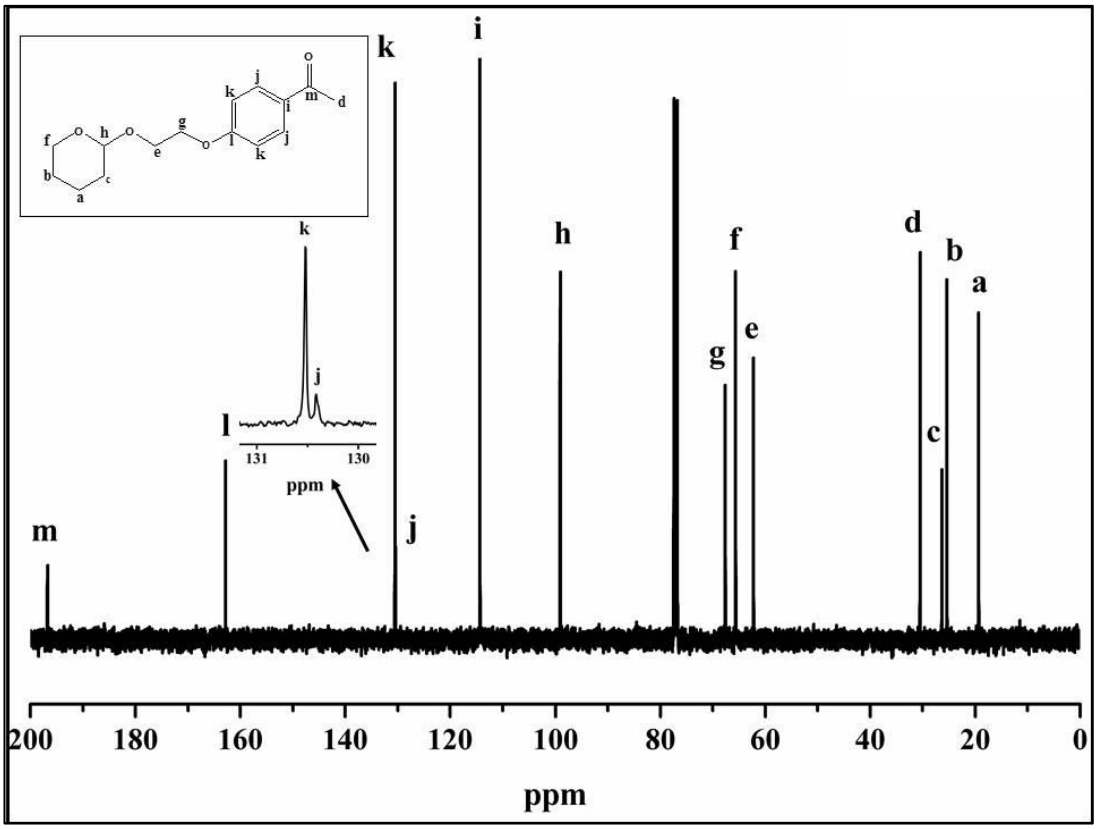
Şekil 3.6. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon FTIR-ATR spektrumu

2 bileşiğine ait FTIR-ATR spektrumu Şekil 3.6'da verilmektedir. Spektrum incelendiğinde, 1674 cm^{-1}deki keskin pik karbonil (C=O) gerilmesine aittir. 1600 ve 1576 cm^{-1}deki pikler aromatik C=C gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. 2941 ve 2872 cm^{-1}deki pikler ise CH gerilmelerine aittir.



Şekil 3.7. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon ^{1}H NMR spektrumu

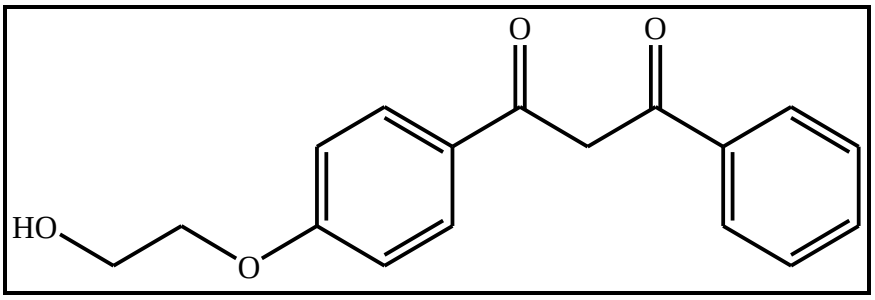
2 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu Şekil 3.7'de verilmektedir. 1,51-1,65 ppm'de a kodlu CH_2 protonuna ait çoklu bir pik, 1,71-1,89 ppm'de b kodlu CH_2 protonuna ait çoklu bir pik, 2,55 ppm'de c kodlu CH_3 protonuna ait tekli bir pik, 3,51-3,56 ppm'de ve 4,18-4,27 ppm'de d kodlu CH_2 protonuna ait çoklu bir pik, 3,81-3,91 ppm'de e kodlu CH_2 protonuna ait çoklu bir pik, 4,05-4,11 ppm'de f kodlu CH_2 protonuna ait çoklu bir pik, 4,71 ppm'de g kodlu CH protonuna ait tekli bir pik, 6,96 ppm'de h kodlu ArH protonuna ait ikili bir pik ve 7,93 ppm'de i kodlu ArH protonuna ait ikili bir pik görülmektedir.



Şekil 3.8. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon ^{13}C NMR spektrumu

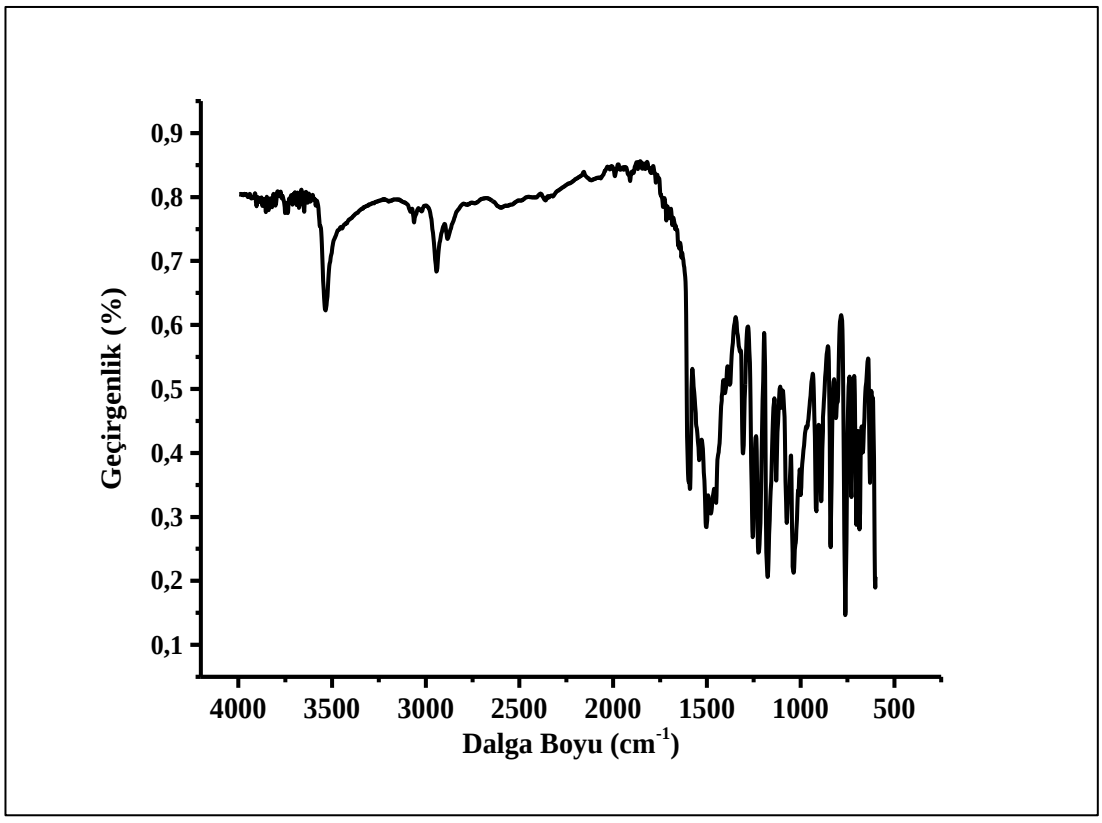
2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu Şekil 3.8'de görülmektedir. 19,3 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 25,4 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 26,3 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 30,5 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 62,2 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 65,6 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 67,6 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 99,1 ppm'de h kodlu karbona ait bir pik, 114,3 ppm'de i kodlu karbona ait pik, 130,4 ppm'de j kodlu karbona ait pik, 130,5 ppm'de k kodlu karbona ait pik, 162,8 ppm'de l kodlu karbona ait pik,196,7 ppm'de m kodlu karbona ait pik görülmektedir.

3.3. 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion (3)



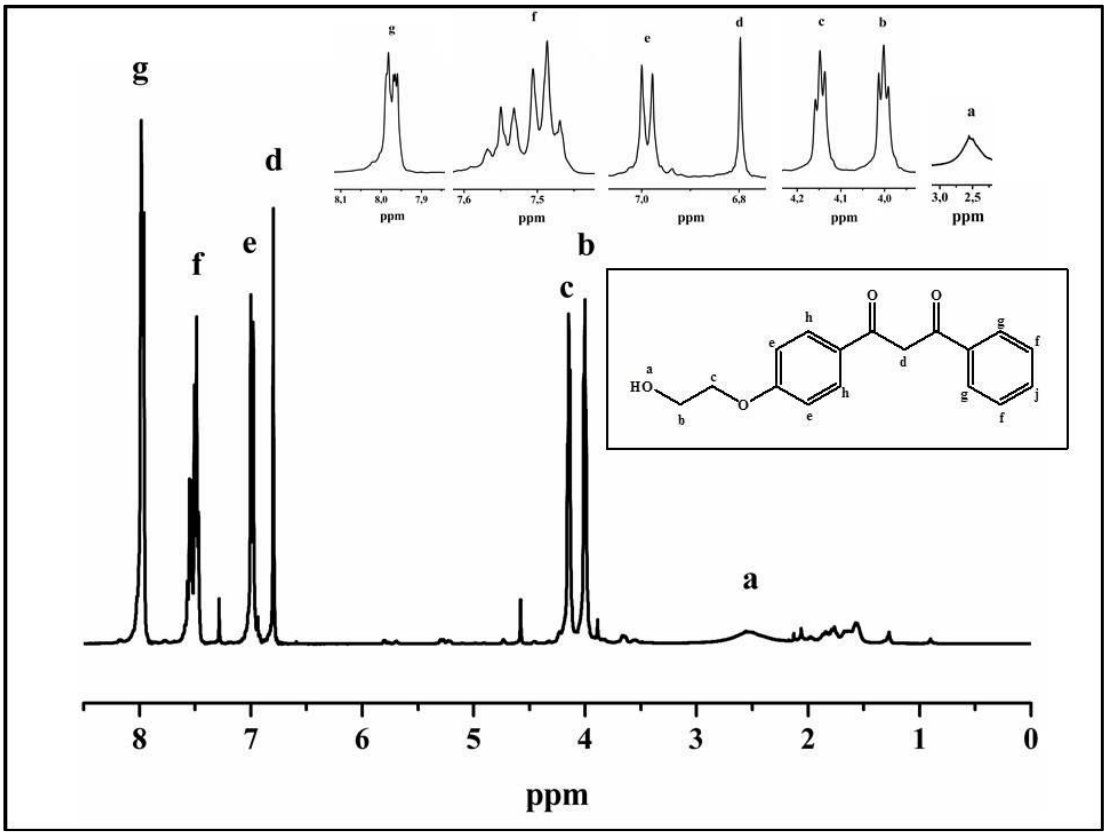
Şekil 3.9. 3 bileşiği

1-[4-(2-hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion bileşiği (DbmOEtOH), metil benzoat ve 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon bileşiğinin tetrahidrofuran (THF) içerisinde sodyum hidrür (NaH) ile kaynatılmasından elde edildi (Şekil 3.9).



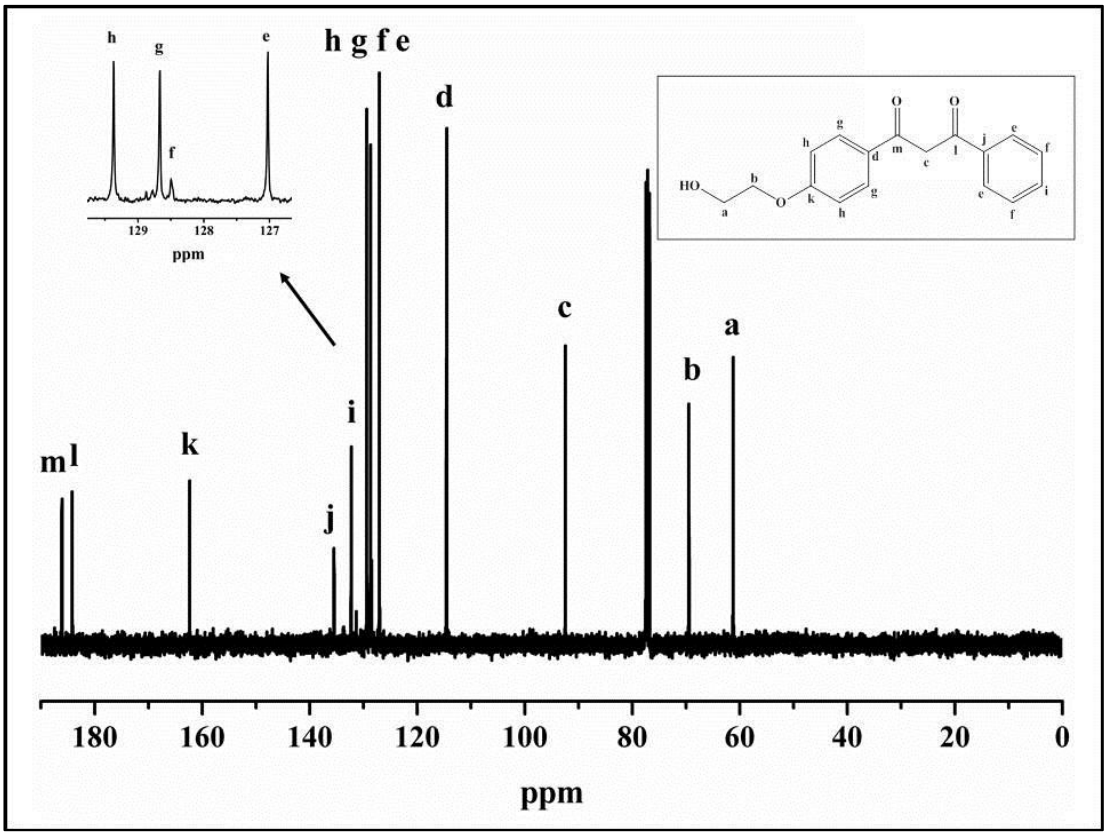
Şekil 3.10. 1-[4-(2-hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion FTIR-ATR spektrumu

3 bileşiğine ait FTIR-ATR spektrumu Şekil 3.10'da verilmektedir. Spektrum değerlendirildiğinde, 1591, 1541, 1503, 1479, 1450 cm^{-1}de aromatik C=C gerilmeleri, 2943 ve 2884 cm^{-1}de CH gerilmeleri ve 3535 cm^{-1}de OH gerilmesi görülmektedir.



Şekil 3.11. 1-[4-(2-hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion ^{1}H NMR spektrumu

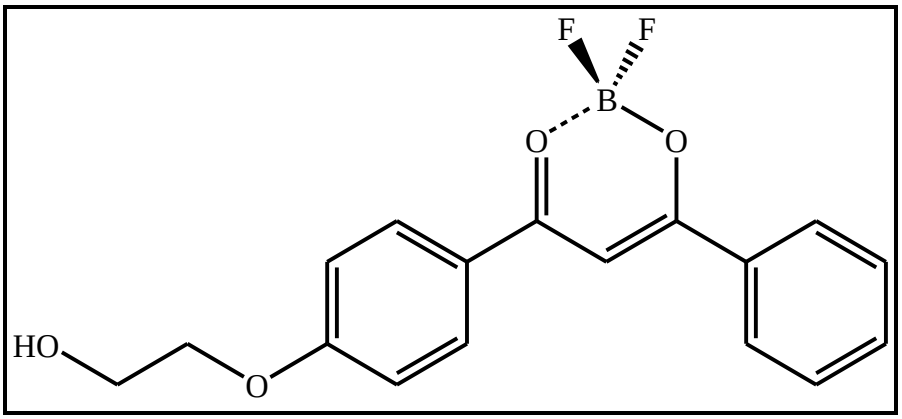
3 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (Şekil 3.11) incelendiğinde, 2,5 ppm'de a protonuna ait tekli bir pik, 4,0 ve 4,15 ppm'de b ve c protonlarına ait üçlü pik, 6,8 ppm'de d protonuna ait tekli pik, 7,0 ppm'de e protonuna ait ikili pik, 7,47-7,59 ppm'de f protonuna ait çoklu pik ve 7,96-7,98 ppm'de g protonuna ait çoklu pik görülmektedir.



Şekil 3.12. 1-[4-(2-hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion ^{13}C NMR spektrumu

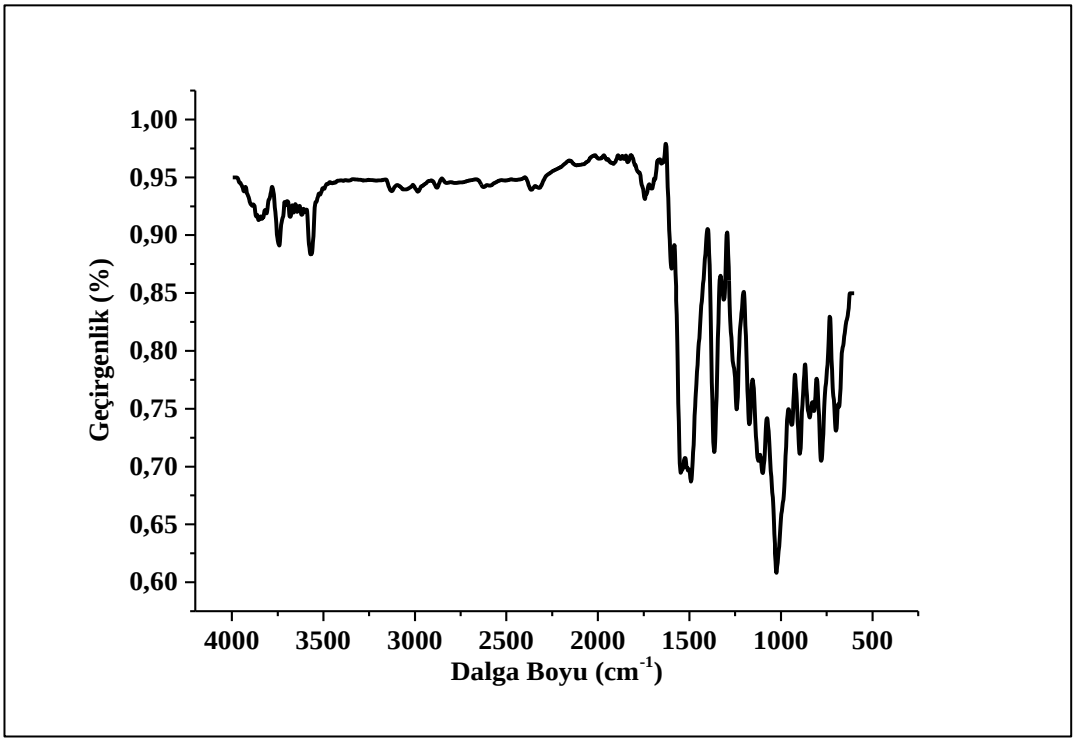
3 bileşiğine ait ^{13}C spektrumu Şekil 3.12'de görülmektedir. Spektrum incelendiğinde, 61,2 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 69,5 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 92,4 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 114,5 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 127 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 128,5 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 128,7 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 129,4 ppm'de h kodlu karbona ait pik, 132,3 ppm'de i kodlu karbona ait pik, 135,5 ppm'de j kodlu karbona ait pik, 162,3 ppm'de k kodlu karbona ait pik, 184,2 ppm'de l kodlu karbona ait pik ve 186,1 ppm'de m kodlu karbona ait pik görülmektedir.

3.4. BF_2dbmOEtOH (4)



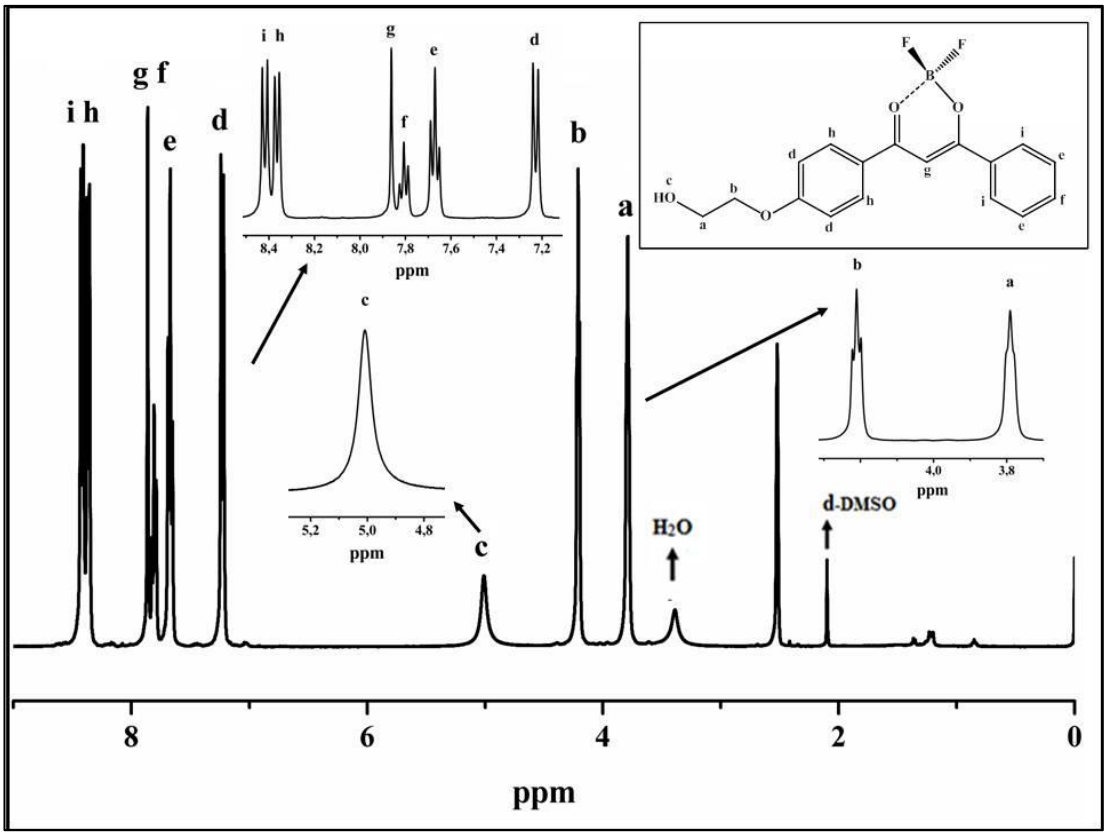
Şekil 3.13. 4 bileşiği

BF_2dbmOEtOH bileşiği, DbmOEtOH ve bor triflorür dietil eteratın (BF_3OEt_2) 60 °C'de diklorometan içerisinde ısıtılmasıyla sentezlendi.



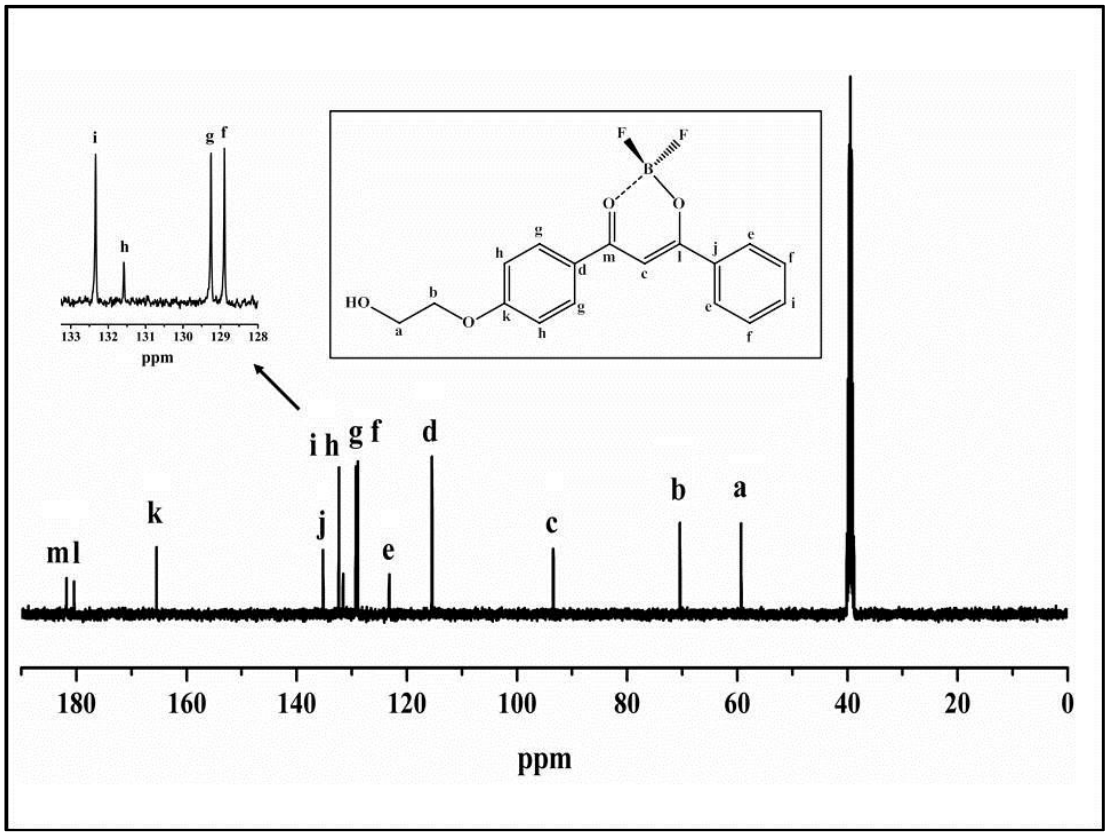
Şekil 3.14. BF_2dbmOEtOH FTIR-ATR spektrumu

4 bileşiğine ait FTIR-ATR spektrumu (Şekil 3.14) incelendiğinde, 1547 ve 1491 cm^{-1}de aromatik C=C gerilmeleri, 2984 ve 2880 cm^{-1}de CH gerilmeleri, 3128 cm^{-1}de aromatik CH gerilmesi, 3744 ve 3566 cm^{-1}de ise OH gerilmeleri görülmektedir.



Şekil 3.15. BF_2dbmOEtOH ^{1}H NMR spektrumu

4 bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (Şekil 3.15) değerlendirildiğinde, 3,79 ppm'de a kodlu protona ait üçlü pik, 4,21 ppm'de b kodlu protona ait üçlü pik, 5,0 ppm'de c kodlu protona ait tekli pik, 7,23 ppm'de d kodlu protona ait ikili pik, 7,67 ppm'de e kodlu protona ait üçlü pik, 7,81 ppm'de f kodlu protona ait üçlü pik, 7,86 ppm'de g kodlu protona ait tekli pik, 8,36 ppm'de h kodlu protona ait ikili pik, 8,42 ppm'de i kodlu protona ait ikili pik görülmektedir.



Şekil 3.16. BF_2dbmOEtOH ^{13}C NMR spektrumu

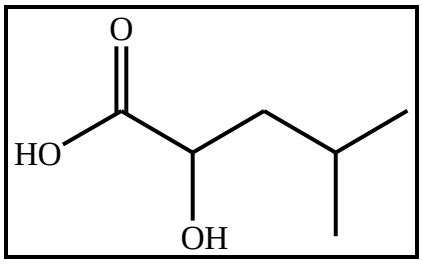
4 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (Şekil 3.16) incelendiğinde, 59,3 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 70,4 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 93,4 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 115,4 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 123,2 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 128,9 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 129,3 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 131,6 ppm'de h kodlu karbona ait pik, 132,3 ppm'de i kodlu karbona ait pik, 135,2 ppm'de j kodlu karbona ait pik, 165,4 ppm'de k kodlu karbona ait pik, 180,4 ppm'de l kodlu karbona ait pik ve 181,8 ppm'de m kodlu karbona ait pik görülmektedir.

Tablo 3.1. BF_2dbmOEtOH ($C_{17}H_{15}BF_2O_4$) için hesaplanan ve bulunan elementel analiz değerleri

Element	C %	H %
Bulunan	60,6	4,87
Hesaplanan	61,48	4,55

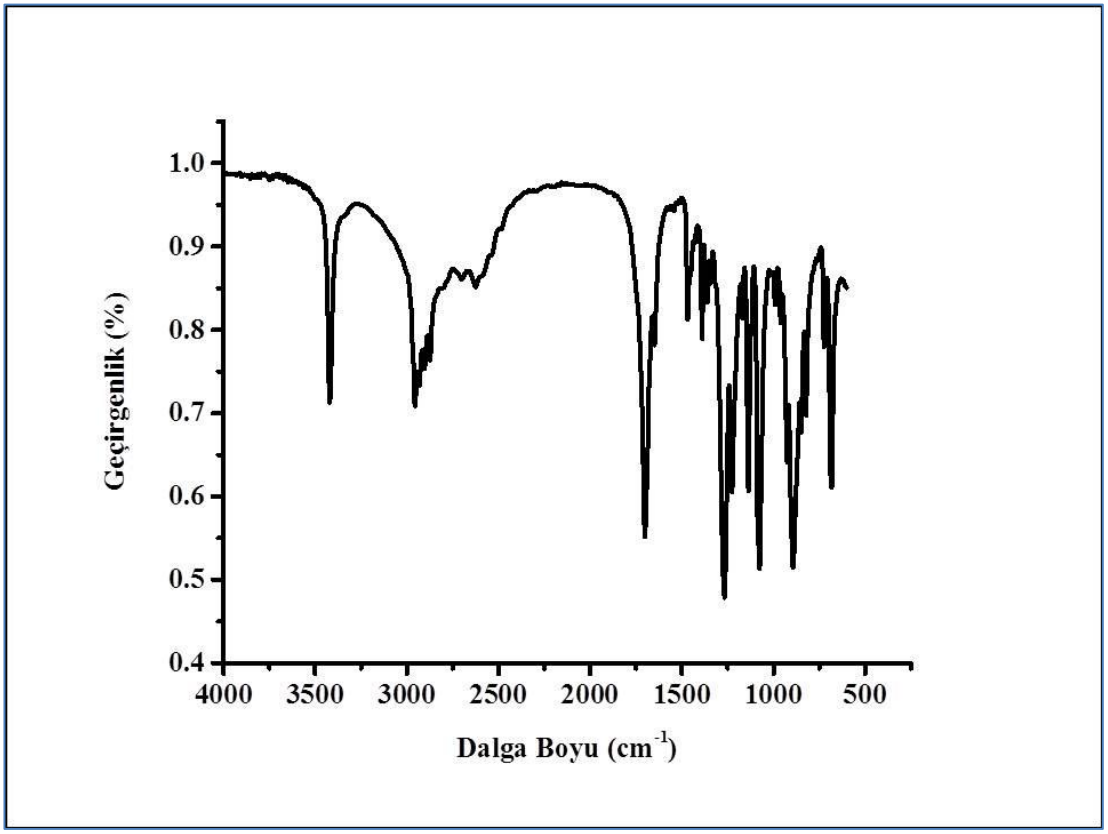
Aynı zamanda BF_2dbmOEtOH bileşiğinin erime noktası tayini de yapıldı ve 170 °C olarak bulundu. Elde edilen verilerin literatür ile uyumlu olduğu görüldü [68].

3.5. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik Asit (5)



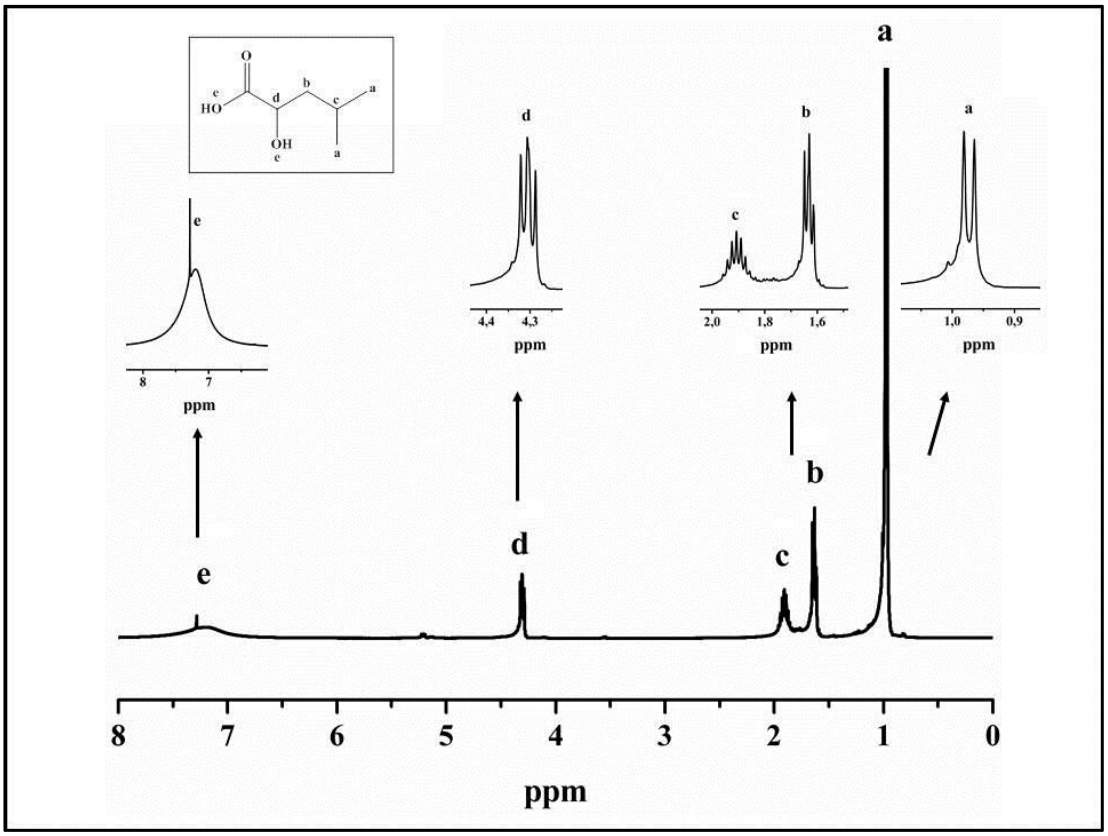
Şekil 3.17. 5 bileşiği

L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit; L-2-Amino-4-metilpentanoik asit (L-lösin) başlangıç maddesi kullanılarak sülfürik asit ve sodyum nitrit varlığında 24 saat boyunca 0°C'de gerçekleştirildi (Şekil 3.17). 5 bileşiğine ait FTIR-ATR grafiği Şekil 3.18'de verilmektedir.



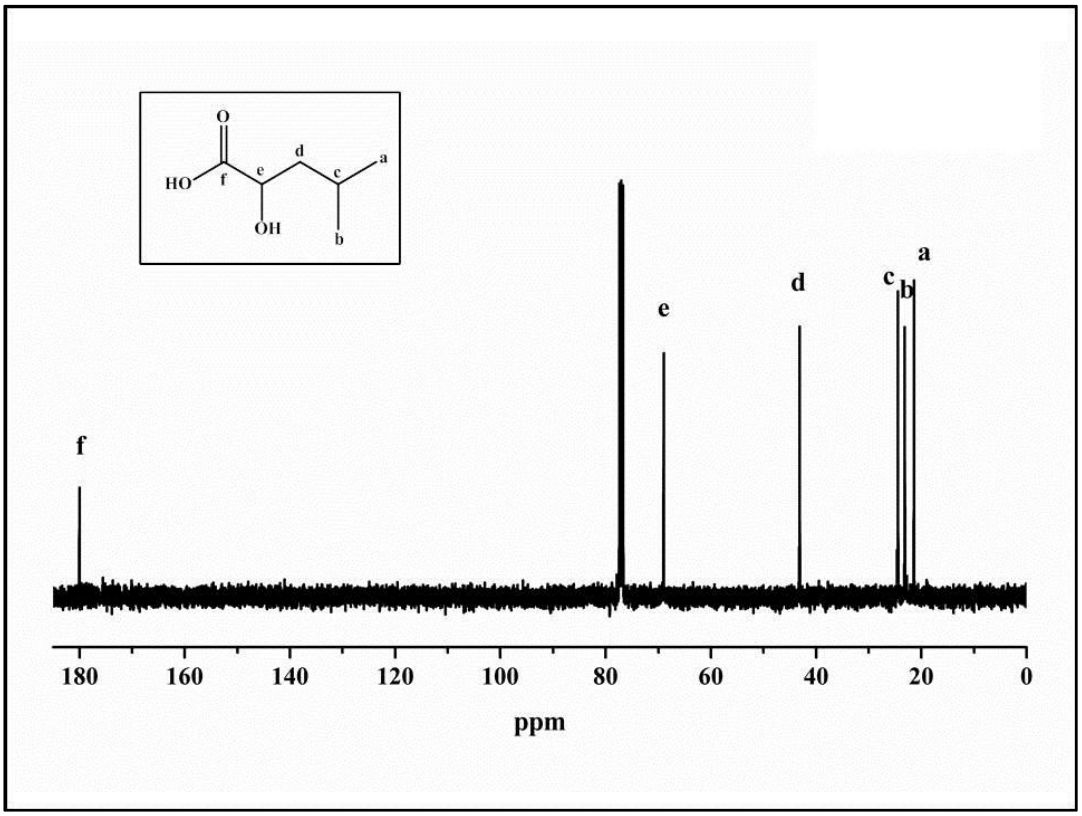
Şekil 3.18. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit FTIR-ATR spektrumu

5 bileşiğinin FTIR-ATR spektrumu incelendiğinde, 1701 cm^{-1}de görülen keskin pik karbonil (C=O) gerilmesine aittir. 2957, 2934, 2905, 2874 cm^{-1}'de gözlenen pikler C-H gerilmelerine aittir. 3420 cm^{-1}de gözlenen pik ise hidroksil (OH) grubuna aittir ve başlangıç maddesinde görülmemektedir.



Şekil 3.19. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit ^{1}H NMR spektrumu

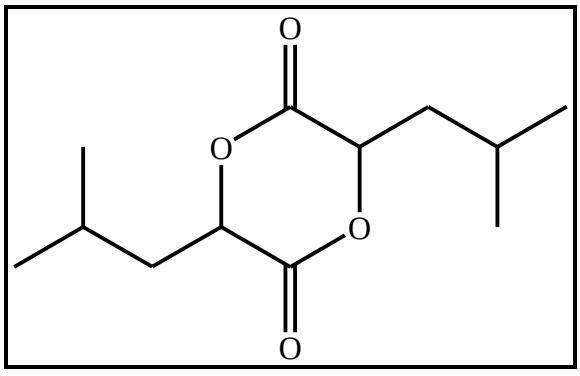
5 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.19) 0,97 ppm'de a kodlu CH_3 protonuna ait ikili bir pik, 1,63 ppm'de b kodlu CH_2 protonuna ait üçlü bir pik, 1,82-1,96 ppm arasında c kodlu CH protonuna ait çoklu bir pik, 4,31 ppm'de d kodlu CH protonuna ait üçlü bir pik ve 7,18 ppm'de OH protonlarına ait yayvan bir pik görülmektedir.



Şekil 3.20. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit ^{13}C NMR spektrumu

5 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (Şekil 3.20) değerlendirildiğinde, 21,4 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 23,2 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 24,4 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 43,1 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 69 ppm'de e kodlu karbona ait pik ve 180 ppm'de f kodlu karbona ait pik görülmektedir.

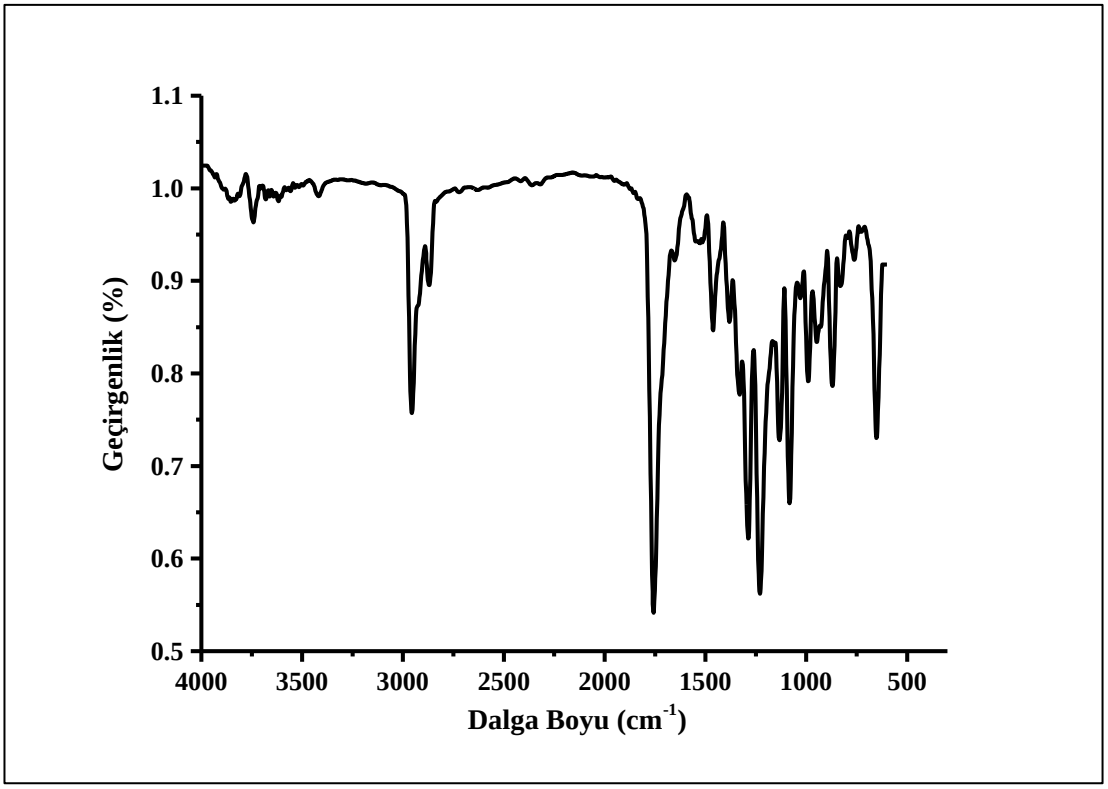
3.6. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (L-DIBG) (6)



Şekil 3.21. 6 bileşiği

L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (Şekil 3.21) sentezi L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asidin toluen içerisinde ve p-toluen sülfonik asit monohidrat varlığında kondensasyonu ile gerçekleştirildi. Üründe UV aktivitesi görülmediği için reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi (TLC) yerine ATR-FTIR ve GPC ile yapıldı. Reaksiyon süresi gereğinden uzun tutulduğunda monomer oligomerik türlere dönüştüğünden reaksiyon süresi önem taşımaktadır.

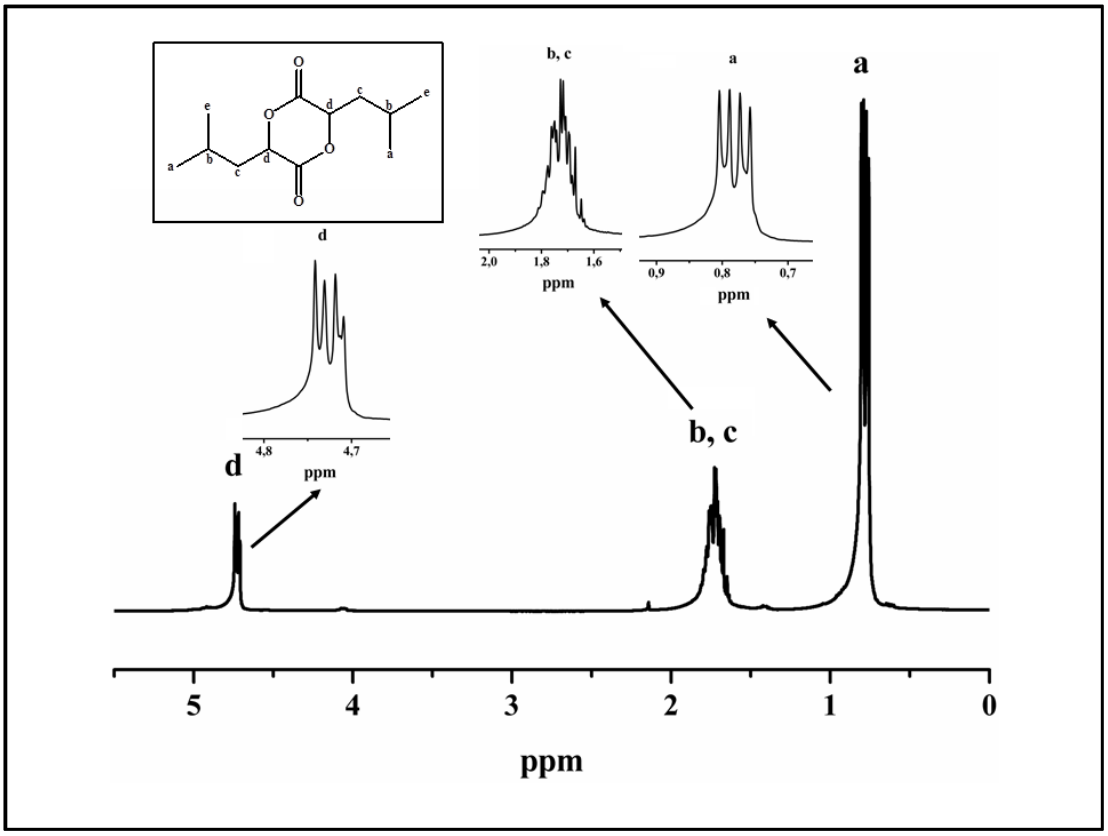
6 bileşiğinin karakterizasyonu FTIR-ATR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve elementel analiz teknikleri kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşağıda verilmektedir.



Şekil 3.22. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion FTIR-ATR spektrumu

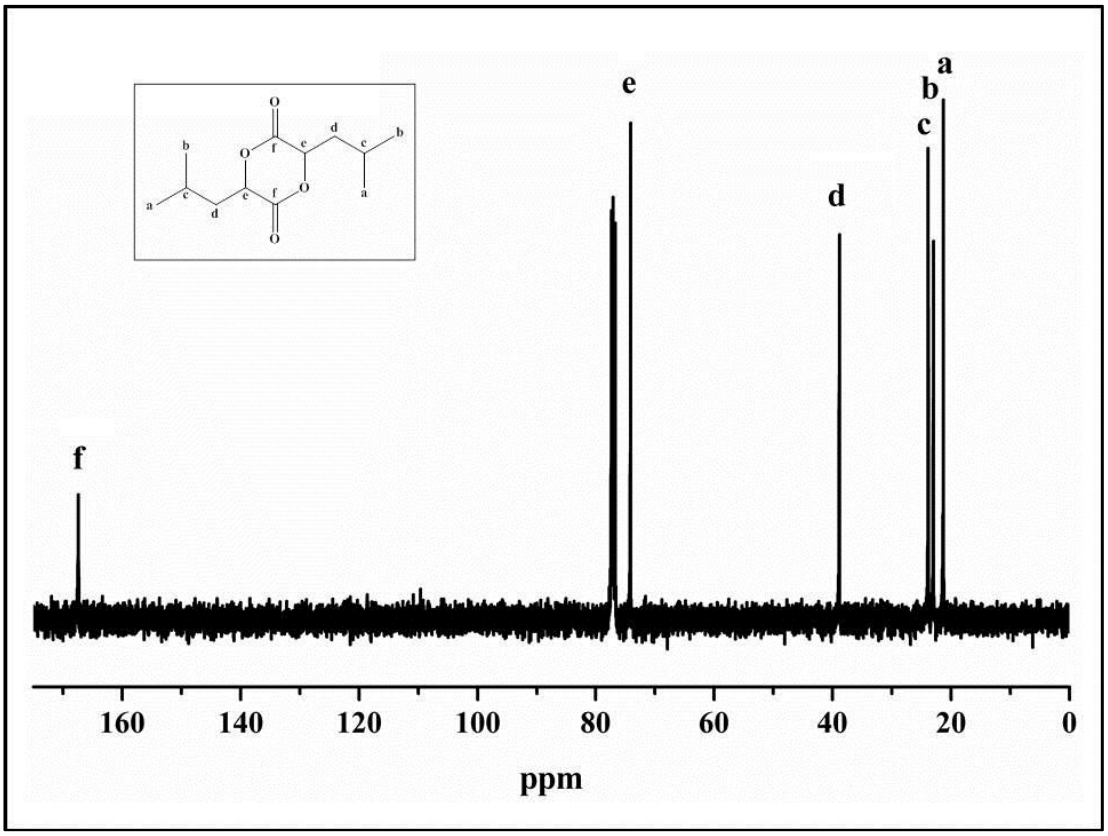
6 bileşiğinin FTIR-ATR spektrumu (Şekil 3.22) incelendiğinde; 1755 cm^{-1}de gözlenen keskin pik ester grubunun karbonil (C=O) gerilmesine aittir. 2868, 2928 cm^{-1} ve 2957 cm^{-1}de gözlenen pikler C-H gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda başlangıç maddesinde karboksilik asit grubunun karbonil gerilmesi 1701 cm^{-1} iken, halka kapanması ile oluşan ester grubu sayesinde karbonil gerilmesinin beklenildiği gibi 1755 cm^{-1}e kaydığı gözlemlendi.

Ayrıca L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asidin FTIR-ATR spektrumunda 3420 cm^{-1}de görülen hidroksil (OH) gerilmesine ait pikin kaybolması, halka kapanması ile 6 bileşiğinin sentezinin gerçekleştiğini kanıtlamaktadır.



Şekil 3.23. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion 1H NMR spektrumu

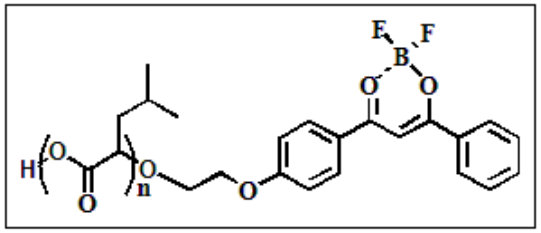
Şekil 3.23'de verilen 6 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu yorumlandığında 0,76-0,8 ppm'de a kodlu CH_3 protonuna ait iki adet ikili pik, 1,63-1,81 ppm'de b kodlu CH protonuna ait ve c kodlu CH_2 protonuna ait çoklu pik, ve 4,74 ppm'de d kodlu CH protonuna ait ikili bir pik görülmektedir. Ayrıca 6 bileşiğinde bulunan proton sayılarının piklerin altında kalan alanlarla uyumlu olduğu bulundu. Ürünün L-2-hidroksi-4-metilbütanoik asitte 4,31 ppm'de gelen CH protonuna ait pik, 6 bileşiğinde kimyasal kaymaya uğrayarak 4,71-4,74 ppm'de gelmektedir.



Şekil 3.24. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion ^{13}C NMR spektrumu

6 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (Şekil 3.24) değerlendirildiğinde 21,3 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 23 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 23,9 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 38,8 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 74,1 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 167,4 ppm'de e kodlu karbona ait pik görülmektedir. Diğer taraftan başlangıç maddesinde 69 ppm ve 180 ppm'de gelen piklerin halka kapanmasıyla oluşan ester sayesinde beklenildiği gibi kayarak 6 bileşiğinde sırasıyla 74,1 ve 167,4 ppm'de geldiği bulundu.

3.7. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion Polimeri (7)



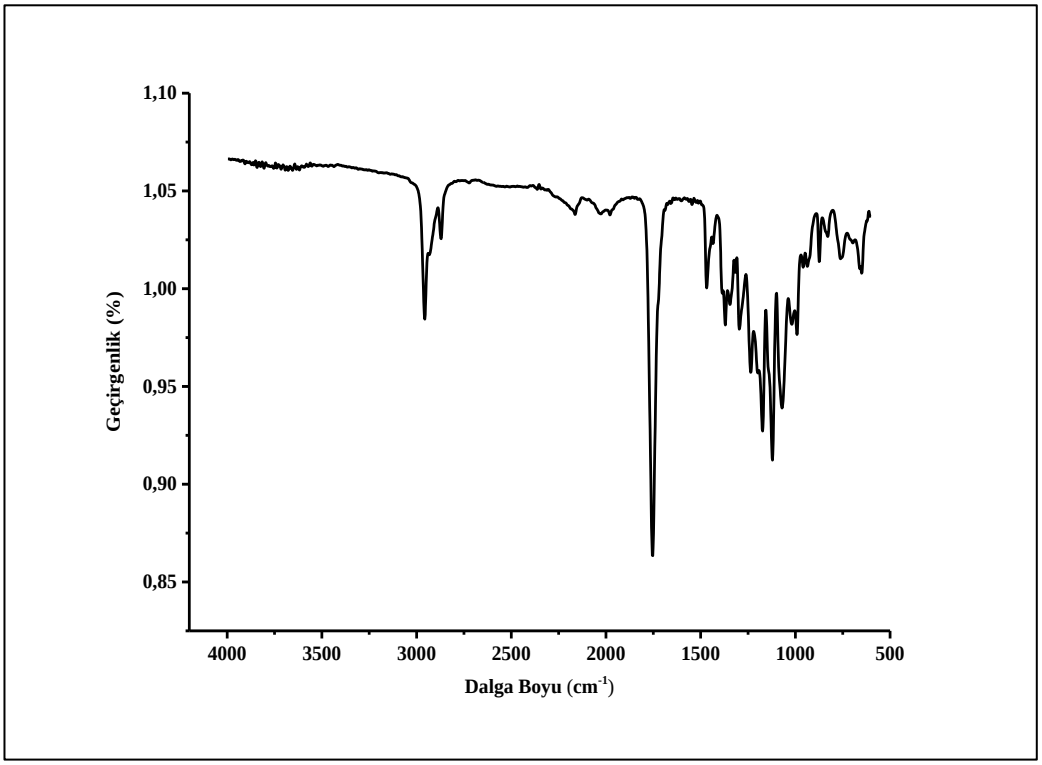
Şekil 3.25. 7 bileşiği

7 bileşiği (Şekil 3.25) L-DIBG monomeri, BF_2dbmOEtOH başlatıcısı ve $Sn(Oct)_2$ katalizörü varlığında 180 °C'de 3 saatte sentezlendi. PDIBG sentezi için deneysel koşullar Tablo 3.2'de verilmektedir. Tablo incelendiğinde, 7,8 ve 9 no'lu polimerlerde BF_2dbmOEtOH ve $Sn(Oct)_2$ sabit tutulup, monomer miktarı değiştirilmiştir. Buna göre en yüksek molekül ağırlığı 8 numaralı polimerde 500:5:5 mol oranları ile elde edilmiştir. Monomer miktarı değiştikçe molekül ağırlığının da değiştiği gözlemlenmiştir. Diğer yandan monomer miktarı sabit tutulup, BF_2dbmOEtOH ve $Sn(Oct)_2$ miktarının molekül ağırlığına olan etkisi incelenmiştir. $Sn(Oct)_2$ miktarı azaltıldığında molekül ağırlığı düşmektedir.

Tablo 3.2. PDIBG için deneysel koşullar

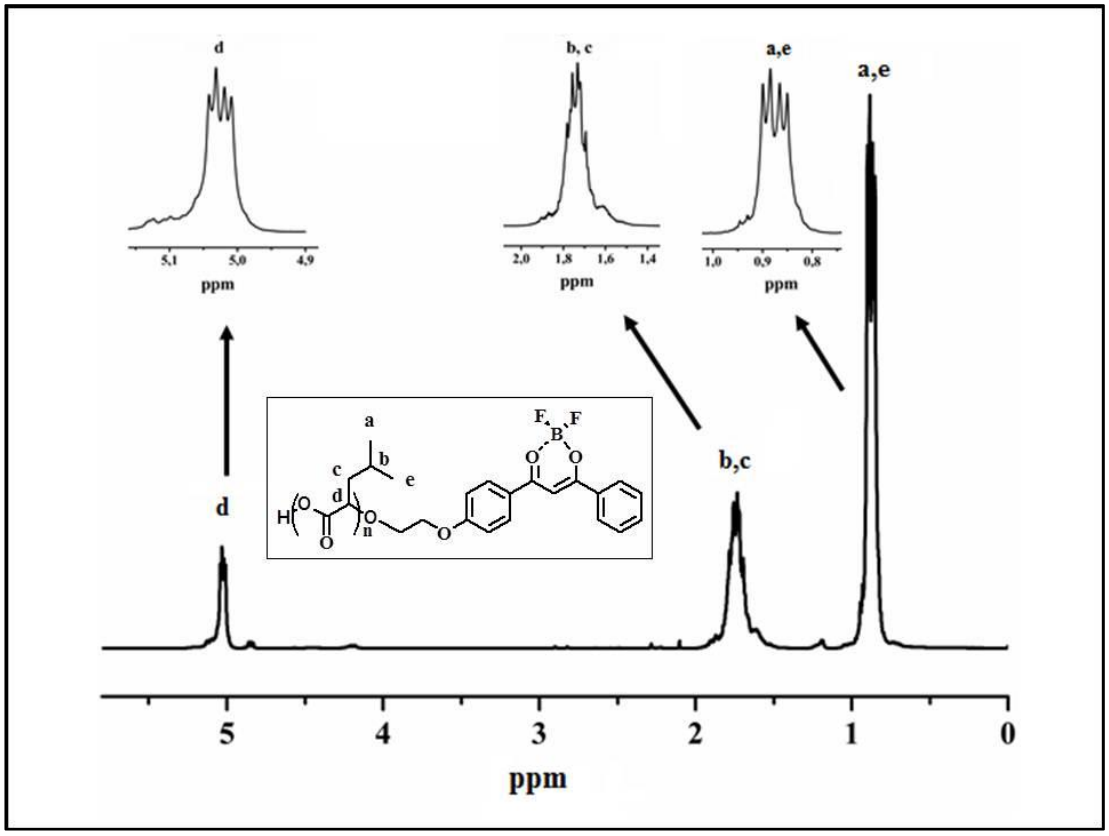
No	Mw^a (g/mol)	Mn^a	Mw/Mn^a	Dönüşüm[a] (%)	Dönüşüm[b] (%)	DIBG/$Sn(Oct)_2$	DIBG/ BF_2dbmOEtOH
7	11000	6280	1,75	96,8	99,7	40	40
8	12660	7350	1,72	96,8	99,5	100	100
9	10430	6160	1,69	93,1	99,2	180	180
10	4850	3100	1,54	95,7	99,3	100	500
11	11480	7430	1,59	95,0	99,4	500	100

TB: Tekrarlayan birim sayısı; a: GPC ile bulundu; b: ^{1}H NMR ile bulundu.



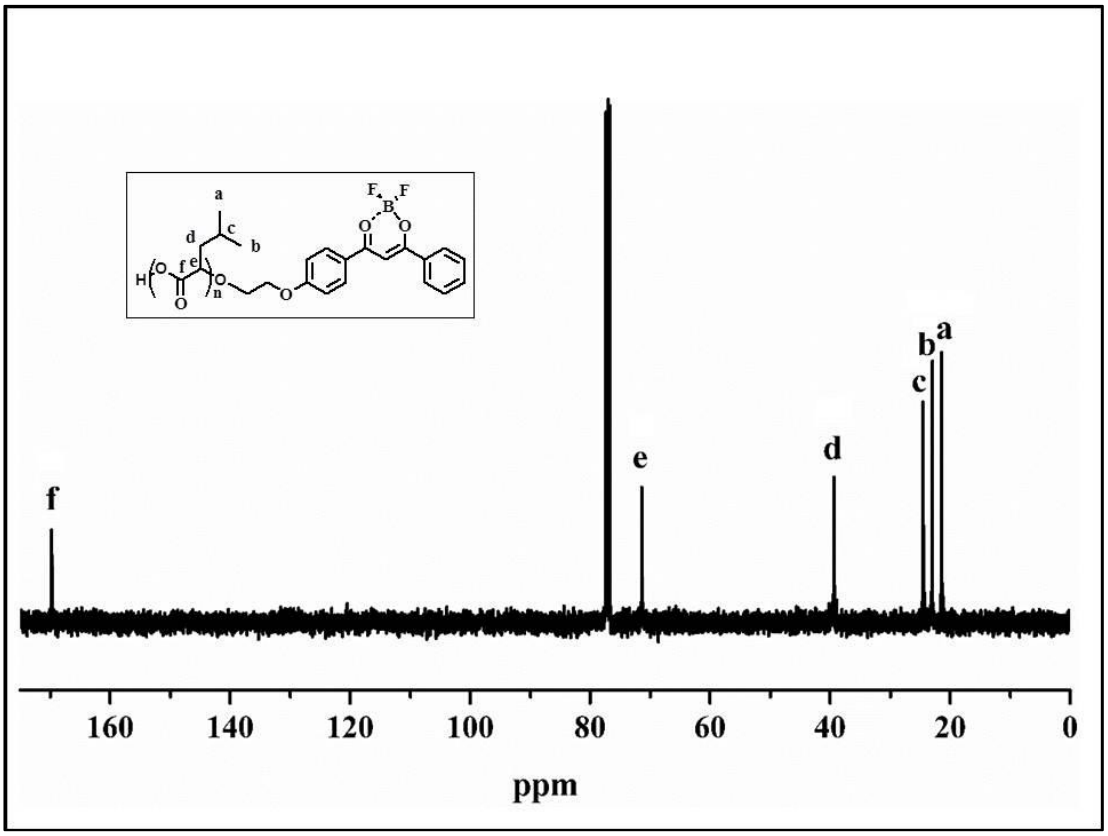
Şekil 3.26. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion polimerinin FTIR-ATR spektrumu

7 bileşiğinin FTIR-ATR spektrumu (Şekil 3.26) incelendiğinde; 1753 cm^{-1}de gözlenen keskin pik ester grubunun karbonil (C=O) gerilmesine aittir. 2870 cm^{-1}, 2934 cm^{-1} ve 2957 cm^{-1}de gözlenen pikler C-H gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte L-DIBG monomerinin karbonil gerilmesi 1755 cm^{-1} iken, 7 bileşiğinin karbonil gerilmesinin 1753 cm^{-1}e kayması halka açılması ile polimerin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 3.27. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion Polimeri ^{1}H NMR spektrumu

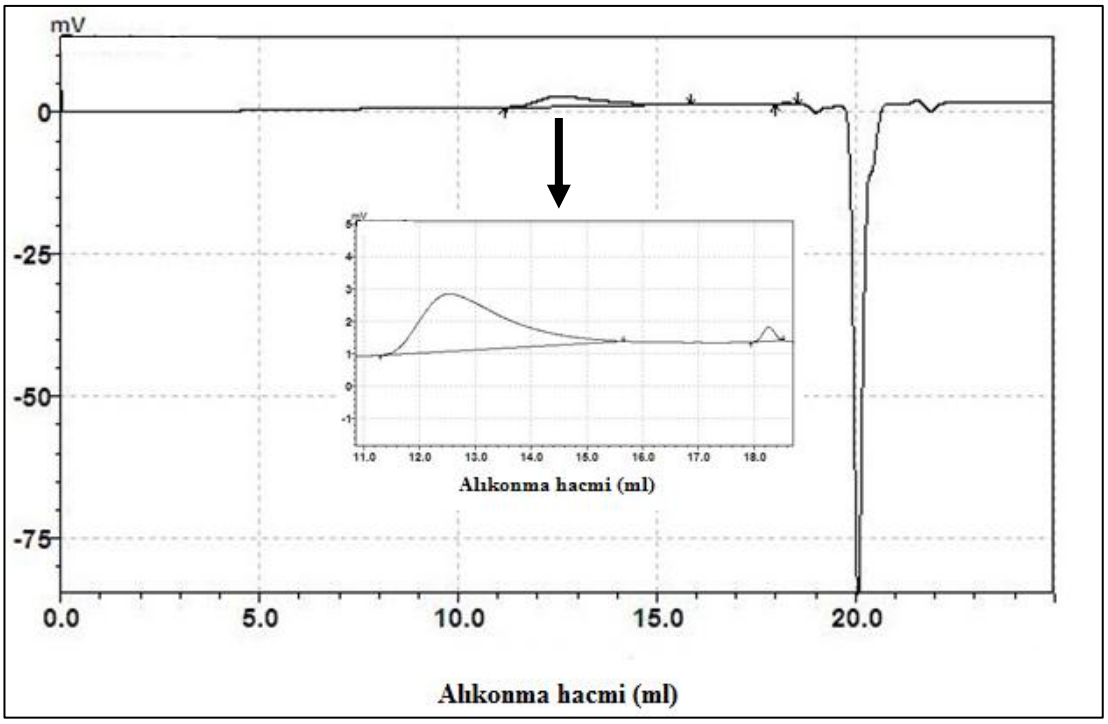
7 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (Şekil 3.27) yorumlandığında 0,85-0,9 ppm arasında a ve e kodlu CH_3 protonuna ait iki adet ikili pik, 1,5-1,9 ppm arasında b kodlu CH protonuna ve c kodlu CH_2 protonuna ait çoklu bir pik, 5,01-5,04 ppm'de d kodlu CH protonuna ait dörtlü bir pik görülmektedir. L-DIBG monomerinde 4,74 ppm'de gelen CH protonuna ait pik, halkanın açılması ile birlikte beklenildiği gibi kayarak 7 bileşiğinde 5,01-5,04 ppm'de görülmektedir. Ayrıca ^{1}H NMR spektrumunda piklerin integrasyonları alınarak hesaplanan alanların 7 bileşiğinin proton sayıları ile doğru orantılı olduğu bulundu.



Şekil 3.28. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion Polimeri ^{13}C NMR spektrumu

Şekil 3.28'de verilen 7 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu değerlendirildiğinde 21,4 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 23 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 24,5 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 39,3 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 71,4 ppm'de e kodlu karbona ait pik ve 169,7 ppm'de f kodlu karbona ait pik görülmektedir. Ayrıca L-DIBG monomerinde 74,1 ppm ve 167,4 ppm'de gelen pikler halka açılması ile birlikte beklenildiği gibi kayarak 7 bileşiğinde sırasıyla 71,4 ve 169,7 ppm'de gelmektedir.

GPC kromatogramında (Şekil 3.29) 2 tane pik görünmektedir. Alıkonma hacmi 12.52 olan birinci pik homopolimeri göstermektedir. Alıkonma hacmi 18.25 olan ikinci pik monomeri göstermektedir. İşaretlenmeyen ve alıkonma hacmi 20 olarak görülen pik de hareketli faz olan tetrahidrofuranı (THF) göstermektedir.



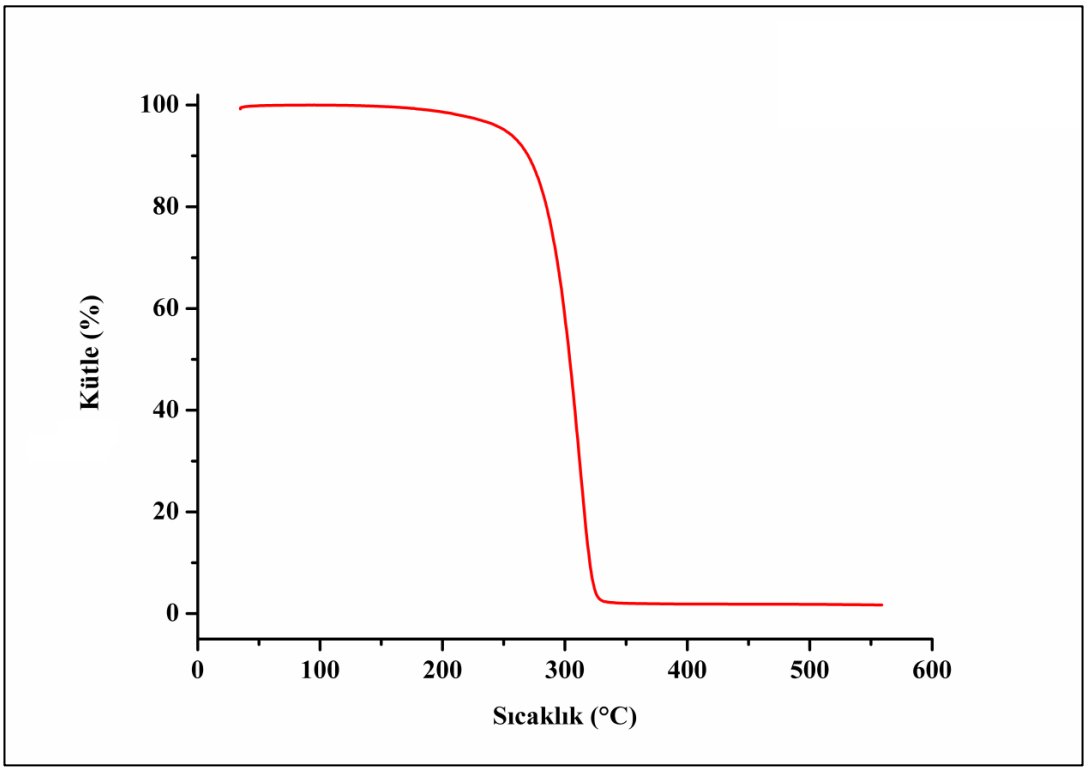
Şekil 3.29. PDIBG polimerinin GPC kromatogramı

Tablo 3.3. PDIBG polimeri için GPC kromatogramı değerleri

Pik	Alıkonma Hacmi	Alan	Yükseklik	Pik Başlangıç	Pik Sonlanma	Alan (%)
1	12,52	194587	1788	11,17	15,86	96,77
2	18,25	6499	442	17,99	18,55	3,23

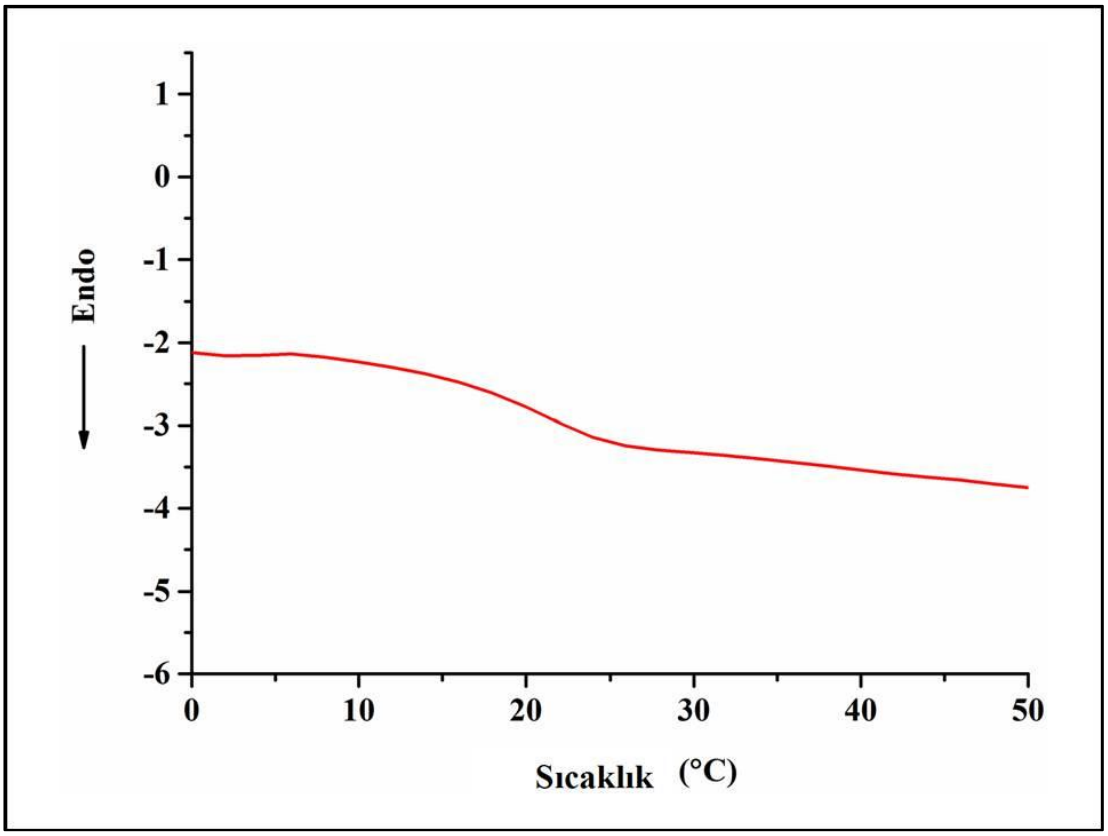
7, 9, 10 ve 11 no'lu polimerlerin FTIR-ATR spektrumları EK-A, NMR spektrumları EK-B ve GPC kromatogramları EK-C kısmında verildi.

3.7.1. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion polimerlerinin termal karakterizasyonu



Şekil 3.30. 9 no'lu polimerin TGA eğrisi

L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion polimerlerine ait 9 numaralı polimerin termal kararlılığı TGA ile incelendi. L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion polimerlerinin TGA eğrisinde (Şekil 3.30) tek bir kütle kaybı görüldü. Birinci türevinde büküm noktası (inflection point) 311,65 °C olarak bulundu ve 600 °C ısıtmadan sonra polimerin % 1,7'sinin bozunmadan kaldığı görüldü.



Şekil 3.31. 9 no'lu polimerin DSC termogramı

9 no'lu polimere ait DSC termogramı Şekil 3.31'de verilmektedir. DSC termogramı incelendiğinde polimerin camsı geçiş sıcaklığı (T_g) 18,76 °C olarak bulundu.

3.8. Yeni PDIBG Nanopartikülleri

Nanopartikül sentezi nano çöktürme ve tekli emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemleri ile boş ve ilaç yüklü olarak gerçekleştirildi. Nanopartikül oluşumuna surfaktan, surfaktan konsantrasyonu, organik çözücü türü ve ilaç miktarının etkileri incelendi.

3.8.1. Boş PDIBG nanopartikülleri

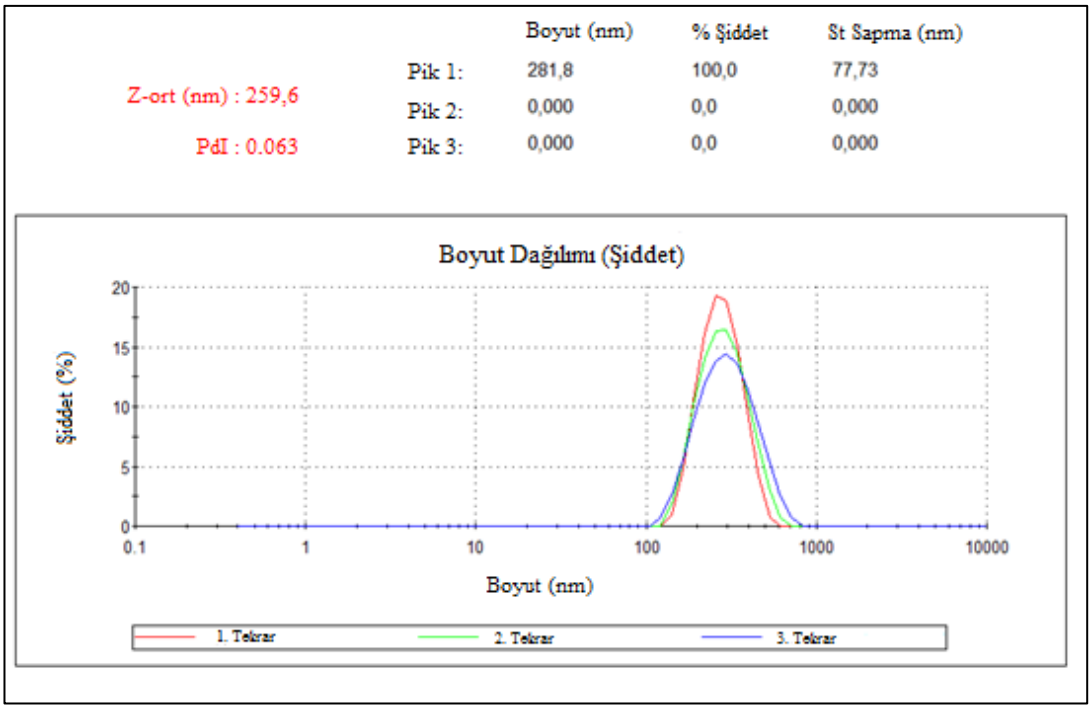
Boş PDIBG nanopartikülleri çeşitli formülasyon parametreleri ile sentezlenmiş ve bu parametrelerin (surfaktan, surfaktan konsantrasyonu, organik çözücü türü) nanopartikül boyutuna etkisi incelenmiştir. Çeşitli şekilde sentezlenen nanopartiküllere ait değerler Tablo 3.4'te verilmektedir. 12,13 ve 14 no'lu formülasyonlar nano çöktürme yöntemi ile, 15,16,17 ve 18 no'lu formülasyonlar tekli emülsiyon yöntemi ile sentezlenmiştir.

Tablo 3.4. Boş nanopartikül değerleri

No	Surfaktan	(%)	Çözücü	Boyut (nm)	Şiddet (%)	Z-ort. (nm)
12	Mowiol (PVA)	1	Asetonitril	358	100	346
13	Mowiol (PVA)	1	Asetonitril+DMSO	334	100	310
14	Pluronic F127	1	Asetonitril	282	100	260
15	Mowiol (PVA)	0,1	Diklorometan	713	100	720
16	Mowiol (PVA)	1	Diklorometan	299	100	279
17	Mowiol (PVA)	1	Etil Asetat	225	100	201
18	Mowiol (PVA)	1	Diklorometan	257	100	225

Tablo 3.4 incelendiğinde, surfaktan olarak Mowiol kullanıldığında (No:12) Pluronik F127'ye göre (No:14) daha yüksek partikül boyutu gözlemlenmiştir. Hem nano çöktürme hem tekli emülsiyon yöntemleri nanopartikül sentezi için uygundur ancak konsantrasyon %0,1 seçildiğinde partikül boyutu oldukça yüksek çıkmıştır. Aynı zamanda çözücü olarak THF ve aseton da denenmiş ancak çok yüksek boyutta partikül oluşumu ve çökmeler gözlendiği için uygun bulunmamıştır.

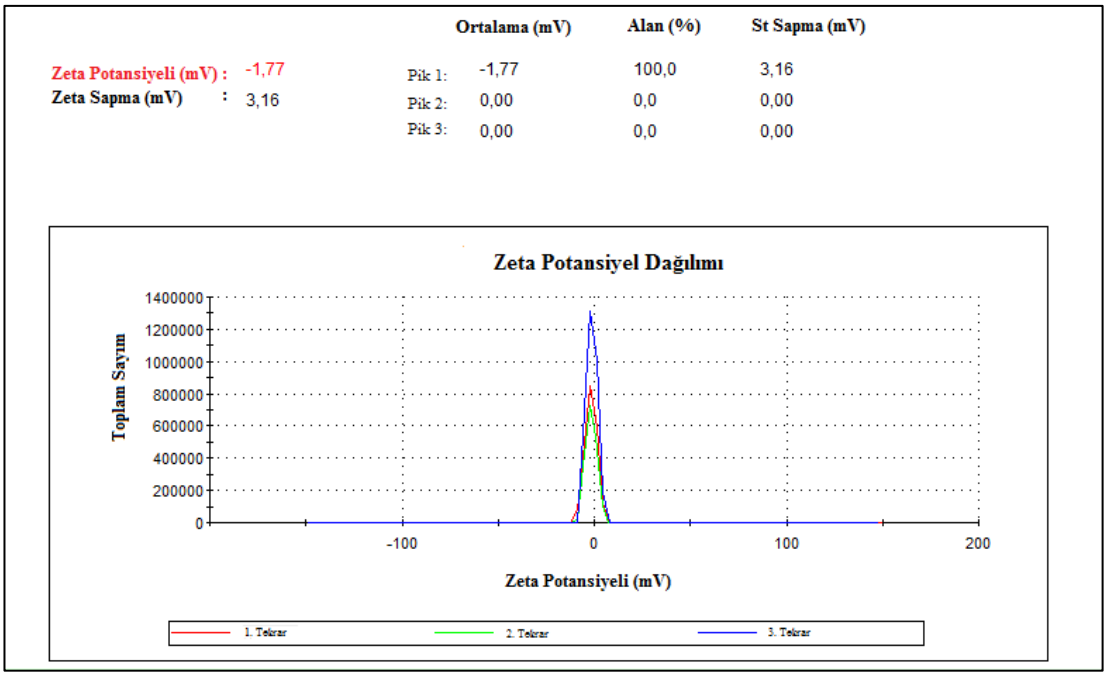
Örnek bir zeta boyut grafiği 14 nolu formülasyon için verilmiştir (Şekil 3.30). Bu formülasyon nano çöktürme yöntemi ile sentezlenmiş, çözücü olarak asetonitril kullanılmış ve %1 Pluronik F-127 surfaktan olarak seçilmiştir.



Şekil 3.30. Boş nanopartiküle ait zeta boyut grafiği (14)

Her bir ölçüm üç defa tekrar edilmiştir. Grafik incelendiğinde, her üç ölçümün de birbiri ile uyumlu olduğu görülmektedir. Partikül boyutu istenen şekilde 282 nm olarak ölçülmüş ve tek keskin bir pik şeklinde görülmektedir. Herhangi bir çökme görülmemiştir.

12 no'lu formülasyona ait örnek bir zeta potansiyel grafiği Şekil 3.33'de verilmektedir. Grafik incelendiğinde, zeta potansiyeli beklenildiği gibi negatif ve -1,77 mV olarak görülmektedir. Her bir ölçüm üç kere tekrar edilmiş ve sonuçlar tekrarlanabilirdir.



Şekil 3.31. Boş nanopartiküle ait zeta potansiyel grafiği (12)

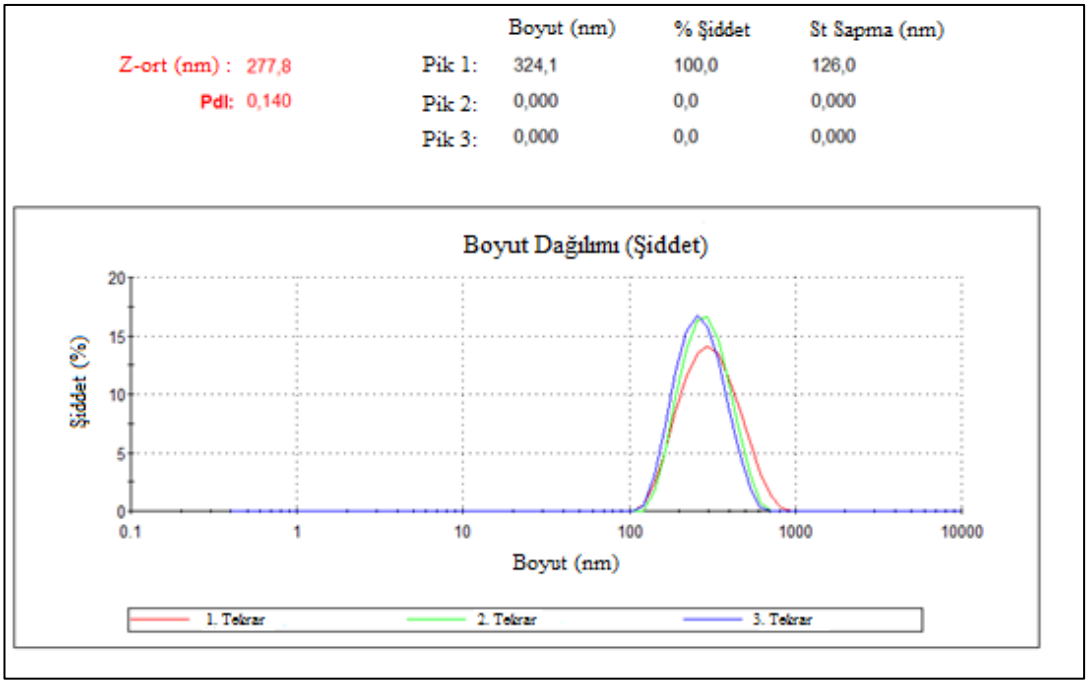
3.8.2. İlaç yüklü PDIBG nanopartikülleri

Paklitaksel anti kanser ilacı yüklü PDIBG nanopartikülleri çeşitli formülasyon parametreleri ile sentezlenmiş ve bu parametrelerin (surfaktan, surfaktan konsantrasyonu, organik çözücü türü ve ilaç miktarı) nanopartikül boyutuna etkisi incelenmiştir. Çeşitli şekilde sentezlenen nanopartiküllere ait değerler Tablo 3.4'te verilmektedir. 19, 20, 21 ve 22 no'lu formülasyonlar nano çöktürme yöntemi ile, 23, 24, 25 ve 26 no'lu formülasyonlar tekli emülsiyon yöntemi ile sentezlenmiştir. Tablo 3.4 incelendiğinde, tekli emülsiyon yöntemi ile sentezlenen nanopartiküllerde tek bir pik oluşumu görülmektedir. Bu nedenle paklitaksel ilaç yüklü nanopartikül sentezinde tekli emülsiyon yöntemi nano çöktürme yöntemine göre daha başarılıdır. Ayrıca surfaktan olarak % 1 PVA ve çözücü olarak dikolorometan veya etil asetat kullanıldığında diğer yöntemlere göre daha iyi sonuçlar vermektedir.

Tablo 3.4. İlaç yüklü nanopartikül değerleri

No	Surfaktan	(%)	İlaç Yük. (%)	Çözücü	Pik1 Boyut (nm)	Şiddet (%)	Z-ort(nm)	Pik 2 Boyut (nm)
19	Mowiol (PVA)	1	20	Asetonitril+DMSO	495	95,8	443	4804
20	Pluronic F127	1	1	Asetonitril	465	95,7	399	4469
21	Mowiol (PVA)	1	5	Asetonitril	362	98,4	323	5212
22	Mowiol (PVA)	5	5	Asetonitril	1122	100	1027	-
23	Mowiol (PVA)	0,1	10	Diklorometan	787	100	727	-
24	Mowiol (PVA)	1	10	Diklorometan	324	100	277	-
25	Mowiol (PVA)	1	10	Etil Asetat	299	100	279	-
26	Mowiol (PVA)	1	10	Diklorometan	354	100	300	-

Tekli emülsiyon yöntemi ile sentezlenen ilaç yüklü 24 no'lu nanopartiküle ait örnek zeta boyut grafiği Şekil 3.34'de verilmektedir.



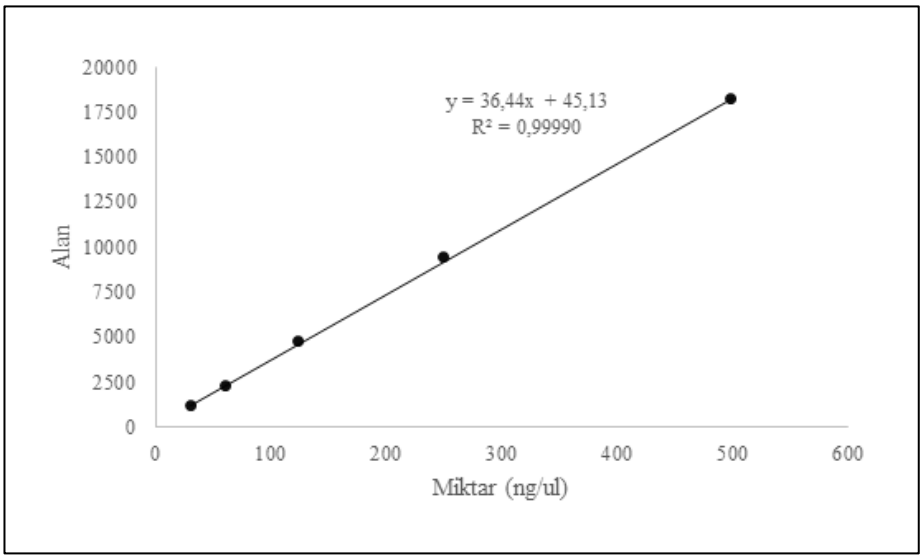
Şekil 3.32. İlaç yüklü nanopartiküle ait zeta boyut grafiği (24)

12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25 ve 26 no'lu formülasyonlara ait zeta boyut grafikleri EK-D kısmında verildi.

3.9. PDIBG Nanopartikülleri HPLC İle İlaç Yükleme Çalışmaları

3.9.1. Kalibrasyon eğrisinin hazırlanması

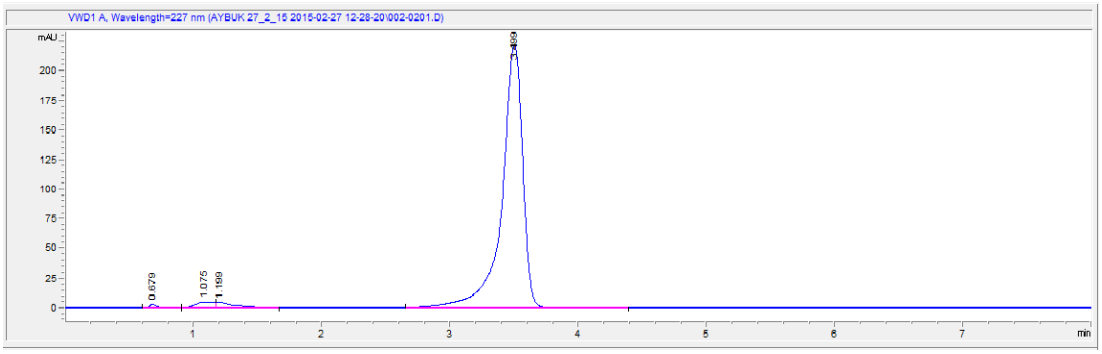
Paklitaksel antikanser ilacına ait kalibrasyon eğrisi Şekil 3.33'de verilmektedir. Kalibrasyon eğrisinin hazırlanmasında C18 ters faz kolon, UV dedektör ve mobil faz olarak asetonitril/su kullanıldı. Paklitakselin stok çözeltisi, bir vial içine 1,5 mg paklitaksel tartılıp 1,5 mL asetonitril ile seyreltilerek 1000 µg/mL olacak şekilde hazırlandı. Kalibrasyon eğrisinin yapılması için stok çözeltiden seri seyreltme yöntemi ile asetonitril kullanılarak 31,25, 62,5, 125, 250 ve 500 µg/mL'lik çözeltiler hazırlandı. Kromatografik şartlar; akış hızı 1 mL/dk, dalga boyu 227 nm, enjeksiyon hacmi 20 µL, hareketli faz asetonitril/su (60/40) ve alıkonma zamanı 8 dakika olacak şekilde ayarlandı ve R^2 değeri 0,9999 bulundu. Kalibrasyon eğrisinden elde edilen denklem y=36,44x+45,13 olarak saptandı ve bu denklem ilaç miktarının belirlenmesinde kullanıldı. Paklitaksele ait kalibrasyon eğrisi Şekil 3.35 'de verilmektedir.



Şekil 3.33. Paklitaksel kalibrasyon eğrisi

3.9.2. İlaç yüklü nanopartiküllerin analizi

Nanopartiküle değişik yüzdelerde yüklenen paklitakselin gerçek yükleme yüzdesi HPLC ile ölçüldü ve en başarılı sonuç 24 no'lu formülasyonda elde edildi. 24 no'lu formülasyona ait HPLC grafiği Şekil 3.34 'de verilmektedir.



Şekil 3.34. İlaç yüklü nanopartiküle ait HPLC grafiği (24)

HPLC grafiğine ait piklerin değerleri Tablo 3.6'da verilmektedir.

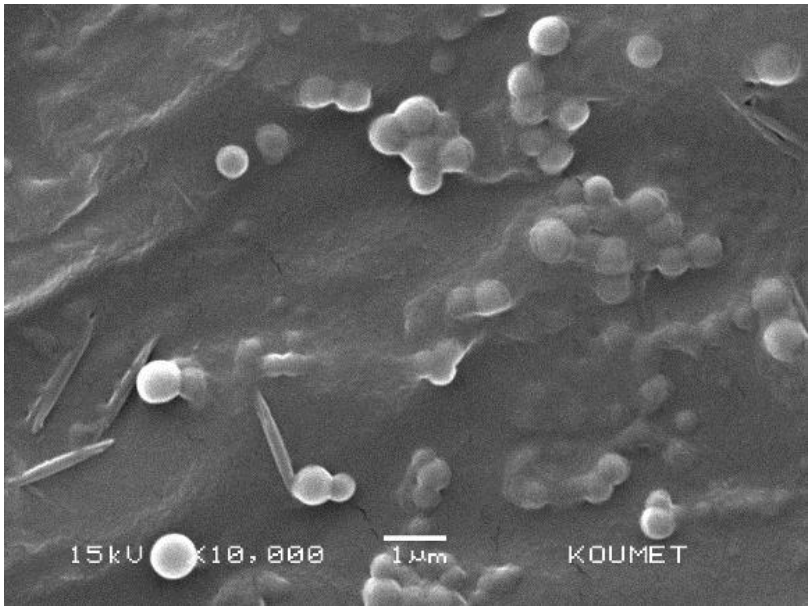
Tablo 3.5. HPLC grafiği pik değerleri

#	Zaman	Alan	Yükseklik
1	0,679	13	3,2
2	1,075	51,7	5,3
3	1,999	48,2	4,6
4	3,499	3600,4	222,1

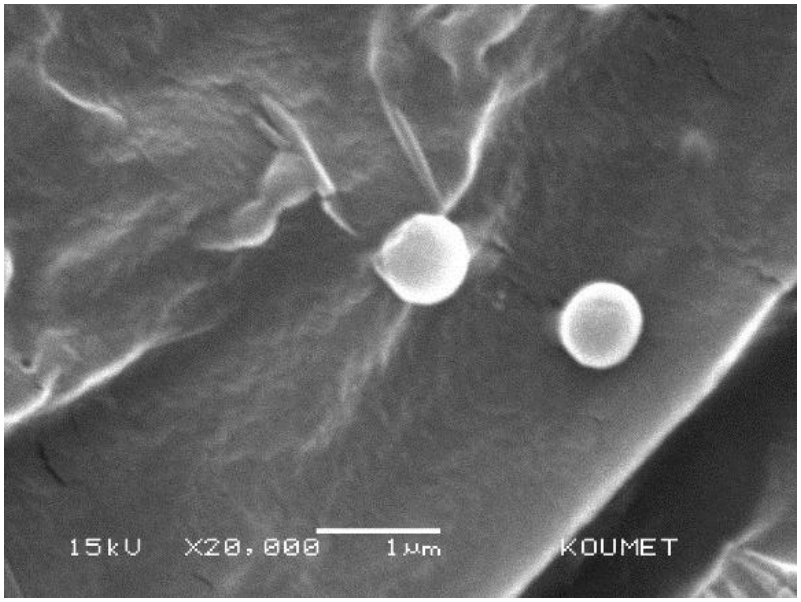
İlaç miktarı Alan=36,44xMiktar+45,13 denklemine göre hesaplandı ve enkapsülasyon verimi %15 olarak bulundu.

3.9.3. İlaç yüklü nanopartiküle ait SEM analizi

İlaç yüklü nanopartiküle ait SEM görüntüleri Şekil 3.37 ve 3.38'de görülmektedir. SEM örnekleri için 24 nolu formülasyon kullanıldı. Örnek hazırlarken iki kere yıkanan nanopartikül numune kabına damlalık ile iki damla damlatıldı ve kuruması için etüvde bekletildi, kurutulduktan sonra altın tabakası ile kaplandı ve görüntü alındı. İlk görüntü 10000 ikinci görüntü ise 20000 oranında büyütülmüştür. Görüntüler incelendiğinde, ilaç yüklü nanopartikül sentezinin büyük oranda gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Ancak küçük bir miktar enkapsüle olmayan ilaç da iğne şeklinde görülmektedir.



Şekil 3.35. İlaç yüklü nanopartiküle ait SEM görüntüsü-1



Şekil 3.36. İlaç yüklü nanopartiküle ait SEM görüntüsü-2

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Halka açılması polimerizasyonu ile yeni L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion polimerlerinin sentezi için öncelikle bor bazlı başlatıcı BF_2dbmOEtOH sentezlendi. Bor bazlı başlatıcı BF_2dbmOEtOH yoğun floresans özelliği sayesinde erken tanıda son derece önem taşımaktadır. Daha sonra L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion monomeri sentezlendi. Monomer sentezinde sürenin oldukça önemli olduğu saptandı ve ideal reaksiyon süresi 24 saat olarak belirlendi. 24 saatin üzerindeki reaksiyon sürelerinde monomerik türlerin oligomerleşmeye başladığı, 24 saatin altında ise monomer dönüşümünün tamamlanmadığı GPC yardımı ile belirlendi. Yeni L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion polimerleri $Sn(Oct)_2$ katalizörü ve bor bazlı başlatıcı BF_2dbmOEtOH varlığında çözücüsüz ortamda eriyik polimerleşme metodu ile sentezlendi. Tablo 2.1 ve 3.2'de gösterildiği gibi monomer miktarının sabit tutulup başlatıcı ve katalizör miktarlarının değiştirilmesi ve başlatıcı ve katalizör miktarlarının sabit tutulup monomer miktarının değiştirilmesi ile çeşitli molekül ağırlıklarında yeni bor bazlı biyouyumlu ve biyobozunur homopolimerler sentezlendi. Sentezlenen yeni bor bazlı polimerlerden boş ve paklitaksel yüklü nanopartiküller nanoçöktürme ve tekli emülsiyon yöntemi ile sentezlendi. Nanopartiküllerin boyut analizi taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile yapıldı. Nanopartikül oluşumunda kullanılan surfaktan, surfaktan yüzdesi ve organik çözücü gibi parametrelerin nanopartikül boyutuna etkisi incelendi. Sentezlenen paklitaksel yüklü nanopartiküllerin ilaç yüzdesi HPLC ile analiz edildi ve ideal ilaç yüklü nanopartikül formülasyonları geliştirilmeye çalışıldı. Olumlu ve geliştirilebilir sonuçlar elde edildi. Bu tez kapsamında sentezlenen yeni bor bazlı L-3,6-Diizobütil-1,4-diokzan-2,5-dion homopolimerleri kanser tedavisinde erken tanı ve hedefe yönelik kontrollü ilaç salım sistemleri için yüksek öneme sahip biyouyumlu ve biyobozunur malzemelerdir. Sonuç olarak, nanoçöktürme ve tekli emülsiyon yöntemleri ile sentezlenen anti kanser ilacı yüklü nanopartiküller bir çok kanser türünün teşhis ve tedavisine imkan verme potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

[1] http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer, (Ziyaret tarihi: 23 Eylül 2014).

[2] Akhoroz A., 2000-2010 yıllarında Türkiye'deki kanser hastalığının kamu harcamalarındaki yeri ve çeşitli ülkelerle karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Beykent Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul, 2012, 306572.

[3] http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/39-akciger-kanseri.html, (Ziyaret tarihi: 23 Eylül 2014).

[4] http://hastane.akdeniz.edu.tr/akciger-kanseri-belirtileri-ve-tedavisi (Ziyaret tarihi: 23 Eylül 2014).

[5] http://www.maltepehastanesi.com.tr/hastalik/51/34/akciger-kanserinedir.aspx, (Ziyaret tarihi: 23 Eylül 2014).

[6] Şanlı A., Göker E., Aktaş T., Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin Tedavisinde Kemoterapinin Yeri, *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi*, 2004, **2**, 262-268.

[7] Alberg A., Samet J., Epidemiology of Lung Cancer, *Chest*, 2003, **123**, 21-49.

[8] Yurdakul S., Akciğer Kanserinde Yeni Evreleme Sistemi, *Türk Toraks Dergisi*, 2010, **11**, 173-180.

[9] http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/223-mide-kanseri.html (Ziyaret tarihi: 23 Eylül 2014).

[10] http://www.cancer.gov/cancertopics/types/stomach (Ziyaret tarihi: 24 Eylül 2014).

[11] http://www.kanservakfi.com/mide-kanseri-102.html (Ziyaret tarihi: 24 Eylül 2014).

[12] Yassıbaş E., Mide kanseri tanısı konmuş yetişkin bireylerin yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2009, 248254.

[13] Doğan İ., Mide kanserli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bazı vitamin, antioksidan ve ağır metal düzeyleri, Doktora Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van, 2007, 236690.

[14] Yıldırım S., Mide kanser hastalarında EGFR ekspresyonu ve K-ras mutasyonlarının prognostik ve prediktif önemi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2010, 260688.

[15] http://www.kanserdesifresi.com/deri-kanseri/ (Ziyaret tarihi: 24 Eylül 2014).

[16] Vijayakumar S., Menakha M., Tasiamide-B a new cyanobacterial compound for treating skin cancer, *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 2014, **4**, 355-358.

[17] http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/43-cilt-kanseri.html (Ziyaret tarihi: 24 Eylül 2014).

[18] Wang F., Ge T., Gao Q., Hu L., Yu J., Liu Y., The distribution of biologically effective UV spectral irradiances received on a manikin face that cause erythema and skin cancer, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2014, **140**, 205–214.

[19] Harbottle M., Telfer M., Hunjana P., Knepil G., Singh R., Bleeding complications in cutaneous surgery for patients onwarfarin who have skin cancer of the head and neck, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014, **52**, 523–526.

[20] http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/49-meme-kanseri.html (Ziyaret tarihi: 25 Eylül 2014).

[21] Somunoğlu S., Meme Kanseri: Belirtileri ve Erken Tanıda Kullanılan Tarama Yöntemleri, *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi,* 2009, **4**, 104-122.

[22] Gümüş A., Çam O., Meme Kanserli Kadınlar İçin Duygusal Destek Odaklı Hemşirelik Girişimleri, *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2006, **10**, 52-60.

[23] Koçak S., Çelik L., Özbaş S., Sak D., Tükün A., Yalçın B., Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi ve Prevanisyon : İstanbul 2010 Konsensus Raporu, *Meme Sağlığı Dergisi*, 2011, **7**, 47-67.

[24] Reis N., Coşkun A., Beji N., Jinekolojik Kanserlerde Yaşam Kalitesi ve Etkileyen Faktörler, *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2006, **9**, 25-35.

[25] http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/53-rahim-kanseri.html (Ziyaret tarihi: 28 Eylül 2014).

[26] Çanga A., Aytaç R., Dünder İ., Koç A., Dökmeci F., Telli E., Postmenopozal Endometrium Transvajinal Ultrasonografi İle Değerlendirilmesi*, Ankara Tıp Mecmuası*, 1994, **47**, 251-258.

[27] Şahin D., Kırklareli Devlet Hastanesi'nde çalışan sağlık personelinin ve hastaneye başvuran kadınların jinekolojik kanserler hakkında bilgi, tutum ve davranışları, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 2009, 242750.

[28] Gürgan T., Tuncer S., Yaşlanan Kadın ve Jinekolojik Sorunlar, *Geriatri*, 2000**, 3**, 107-118.

[29] http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/51-pankreas-kanseri.html (Ziyaret tarihi: 28 Eylül 2014).

[30] Güleken N., Kanser hastalarında D vitamini, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile D vitamini reseptörü polimorfizminin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep, 2012, 319220.

[31] Yazan B., Uzunalimoğlu Ö., Sümer N., Pankreas Kanseri Tanısında CA 19-9'un Değeri, *Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology*, 1991, **2**, 294-297.

[32] Alp E., Hedeflendirilmiş kanser tedavisi için biyopolimerik nanopartiküllerin hazırlanması ve karekterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2010, 284667.

[33] http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-tedavisi/38-kanser-tedavisi.html (Ziyaret tarihi: 29 Eylül 2014).

[34] Bilici H., Radyoterapinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Zonguldak, 2010, 247462.

[35] Kavaz D., Biyokimyasal uygulamalar için manyetik özelliğe sahip biyopolimerik nanokürelerin hazırlanması ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2009, 244813.

[36] Aslan G., Kastrasyona dirençli prostat kanserinde immünoterapi: sipuleucel-T, *Üroonkoloji Bülteni*, 2012, **11**, 156-158.

[37] Gürler Y., Kanser hastalarında kemoterapinin C-reaktif protein düzeyine ve yaşam kalitesine olan etkileri, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, 2011, 272689.

[38] Çelik F., Kemoterapi alan evre I-III kanser hastalarında tedaviye yanıtın beslenme durumu ve uyku kalitesiyle ilişkisi, Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyon, 2008, 225310.

[39] Çalık R., Yaşa H., Uysal A., Çok Yüksek Doz Emetojenik Ajan içermeyen Kemoterapi Protokollerine Bağlı Bulantı ve Kusmalarda Klorpromazin Kullanılması, Türkiye *Klinikleri Journal of Case Reports*, 1991, **9**, 369-373.

[40] Denizli A., Kiremitçi M., Pişkin E., Kontrollü Salınım Teknolojisinin Kemoterapik Uygulamaları, *ANKEM,* 1988, **2**, 77-85.

[41] Asmaz A., Polimer kaplı manyetik nanopartiküller üzerinde ilaç salınımının incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2010, 282723.

[42] Sungwon K., Jong-Ho K., Oju J., Ick C. K., Kinam P., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 2009, **71**, 420-430.

[43] Öncel P., İlaç salımı için moleküler baskılanmış kriyojel membranlar, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2013, 346078.

[44] Wang, X., Recum. H,A. , Affinity-Based Drug Delivery, *Macromolecular Bioscience,* 2011, **11**, 321-332.

[45] Peppas N., Narasimhan B., Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems, *Journal of Controlled Release*, 2014, **190**, 75-81.

[46] Siepmann J., Lecomte F., Bodmeier R., Diffusion-controlled drug delivery systems: calculation of the required composition to achieve desired release profiles, *Journal of Controlled Release*, 1999, **60**, 379-389.

[47] Ferrero C., Massuelle D., Doelker E., Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. II. Evaluation of a possible swelling-controlled drug release mechanism using dimensionless analysis, *Journal of Controlled Release,* 2010, **141**, 223-233.

[48] Mandal T., Swelling-controlled release system for the vaginal delivery of miconazole, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 2000, **50**, 337-343.

[49] Zuleger S., Lippold B., Polymer particle erosion controlling drug release. I. Factors influencing drug release and characterization of the release mechanism, *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, **217**, 139-152.

[50] Sackett C., Narasimhan B., Mathematical modeling of polymer erosion: Consequences for drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics,* 2011, **418**, 104-114.

[51] Hoffman A., Intelligent polymers in medicine and biotechnology, *Artificial Organs*, 1995, **19**, 458-467.

[52] Ekmen M., Hidroksiapatit kristallerinin kontrollü ilaç salımında kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2009, 238969.

[53] Canbaz E., Biyopolimer/kil nanokompozitlerinin üretimi ve karakterizasyonu, Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2008, 252401.

[54] Yapar E., In situ oluşum yolu ile meydana gelen enjekte edilebilen implant formunda sürekli etkili ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2009, 242612.

[55] Kişmir Y., Bazı polimer jellerin hazırlanması ve ilaç aktif madde salınımında kullanılması, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2012, 305455.

[56] Çabuk M., Bazı biyobozunur polimerlerin modifikasyonu, karakterizasyonu ve elektroreolojik özelliklerinin incelenmesi, Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, 2012, 324570.

[57] Şengel-Türk T., Hasçiçek C., Gönül N., Kolona Hedeflenen İlaç Taşıyıcı Sistemler, *Ankara Ecz. Fak. Derg*., 2006, **35**, 125-148.

[58] Sadeghi L., Tanwir F., Babadi V., In vitro toxicity of iron oxide nanoparticle: Oxidative damages on Hep G2 cells, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2015, **67**, 197-203.

[59] Cohen-Sela, E., Chorny, M., Koroukhov, N., Danenberg, D., Golomb G., A new double emulsion solvent diffusion technique for encapsulating hydrophilic molecules in PLGA nanoparticles, *Journal of Controlled Release*, 2009, **133**, 90-95.

[60] Şengel-Türk T., Hasçiçek C., Polimerik Nanopartiküler İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Yüzey Modifikasyonu, *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 2009, **38**, 137-154.

[61] Kavaz D., Nanopartiküller, *Nanobülten*, 2011, **13**, 12-19.

[62] Nagavarma B., Hemant K., Ayaz A., Vasudha L., Shivakumar H., Different Techniques for Preparation of Polymeric Nanoparticles- A Review, *Asian J Pharm Clin Res*, 2012, **5**, 16-23.

[63] Soppimath K., Aminabhavi T., Kulkarni A., Rudzinsk W., Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices, *Journal of Controlled Release*, 2001,**70**, 1-20.

[64] Cısmaru L., Popa M., Polymeric Nanoparticles With Biomedical Applications, *Revue Roumaine de Chimie*, 2010, **55**, 433-442.

[65] Derman S., Kızılbey K., Akdeste Z., Polymeric Nanoparticles, *Sigma*, 2013, **31**, 109-122.

[66] Smith, A.C. et. al., Light Sensitive Photographic Elements For Photomechanical Processes, 1957, U.S. Patent No. 486,971, *Eastman Kodak Company.*

[67] Bender J. L., Corbin P. S., Fraser C. L., et al., Site-isolated luminescent europium, complexes with polyester macroligands: Metal-centered heteroarm stars and nanoscale assemblies with labile block junctions, *Journal of the American Chemical Society*, 2002, **124**(29), 8526-8527.

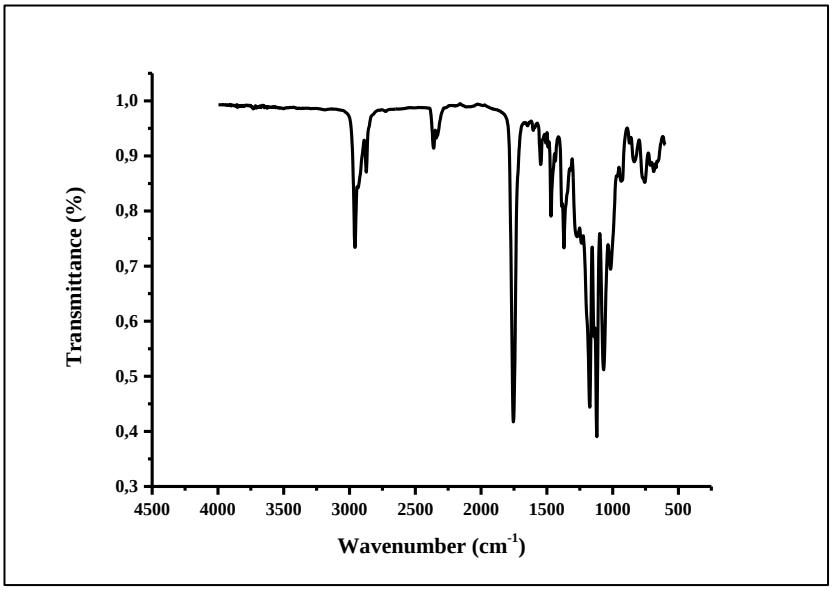
[68] Zhang G., Chen J., Payne S. J., et al., Multi-emissive difluoroboran dibenzoylmethane polylactide exhibiting intense fluorescence and oxygen-sensitive room-temperature phosphorescence, *Journal of the American Chemical Society*, 2007 **129**(29), 8942-8943.

[69] Müller J., Feifel S. C., Schmiederer T., Zocher R., Süssmuth R. D., In vitro Synthesis of New Cyclodepsipeptides of the PF1022-Type: Probing the alpha-D-Hydroxy Acid Tolerance of PH1022 Synthetase, *Chembiochem*, 2009, **10**, 323-328.

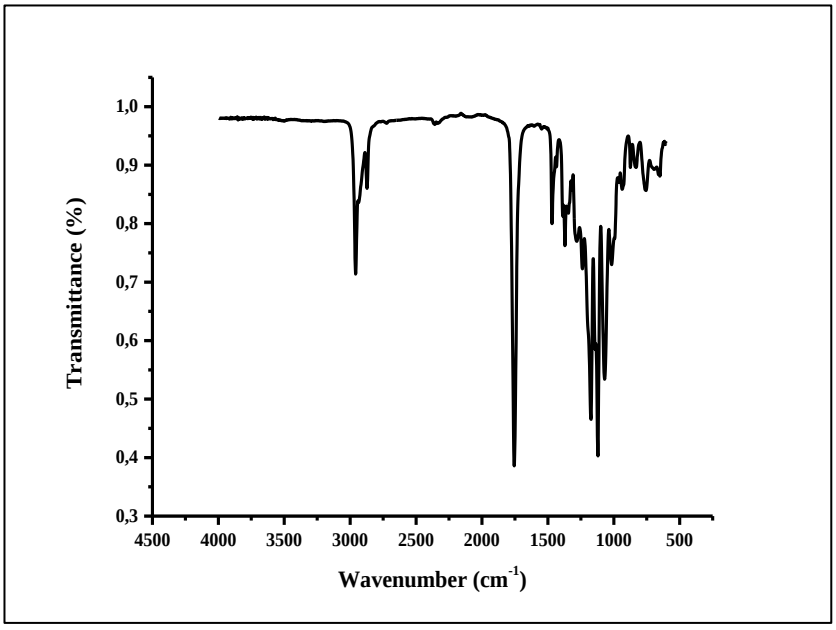
[70] Yin M., Baker G. L., Preparation and Characterization of Substituted Polylactides, *Macromolecules*, 1999, **32**, 7711-7718.

EKLER

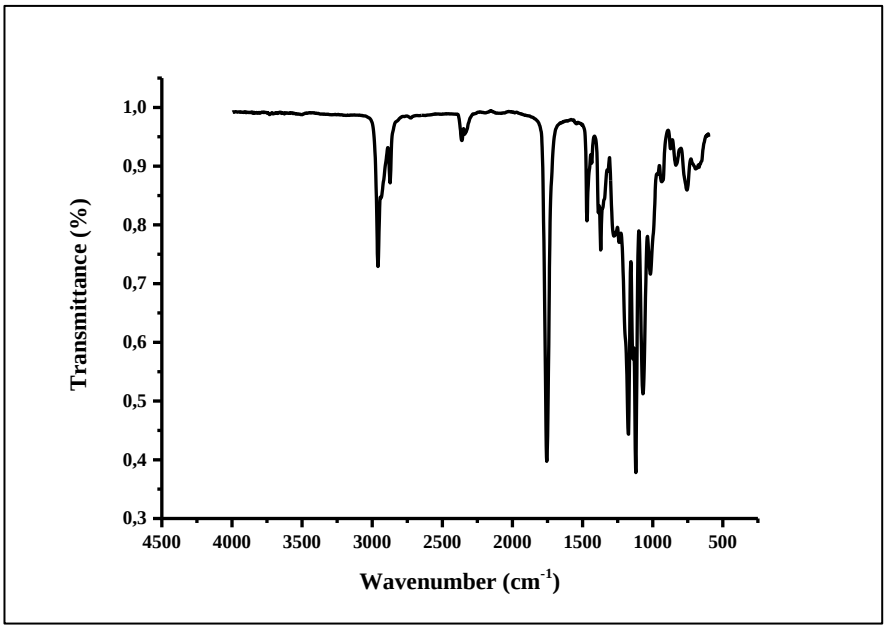
EK-A FTIR-ATR SPEKTRUMLARI



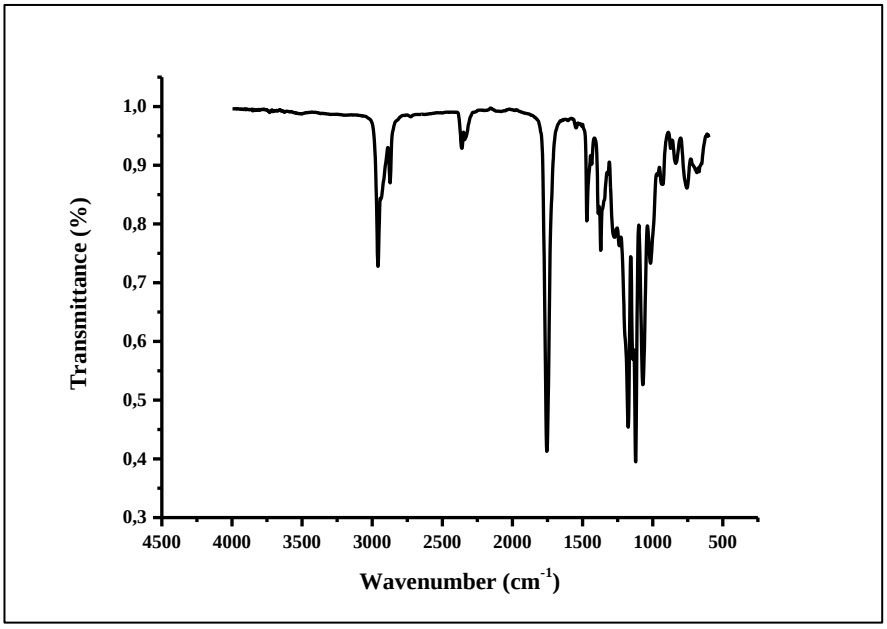
Şekil A.1. 7 bileşiğinin FTIR-ATR spektrumu



Şekil A.2. 9 bileşiğinin FTIR-ATR spektrumu

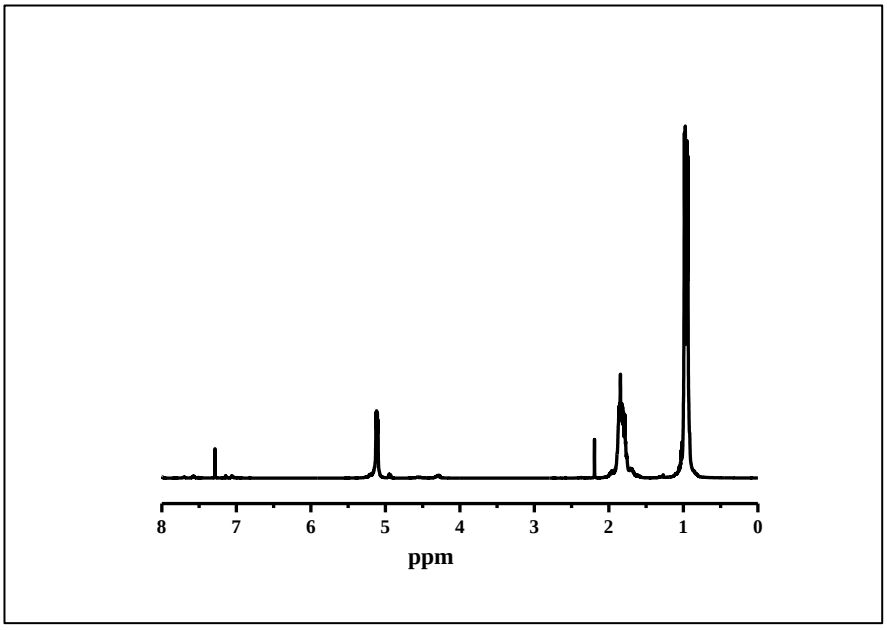


Şekil A.3. 10 bileşiğinin FTIR-ATR spektrumu

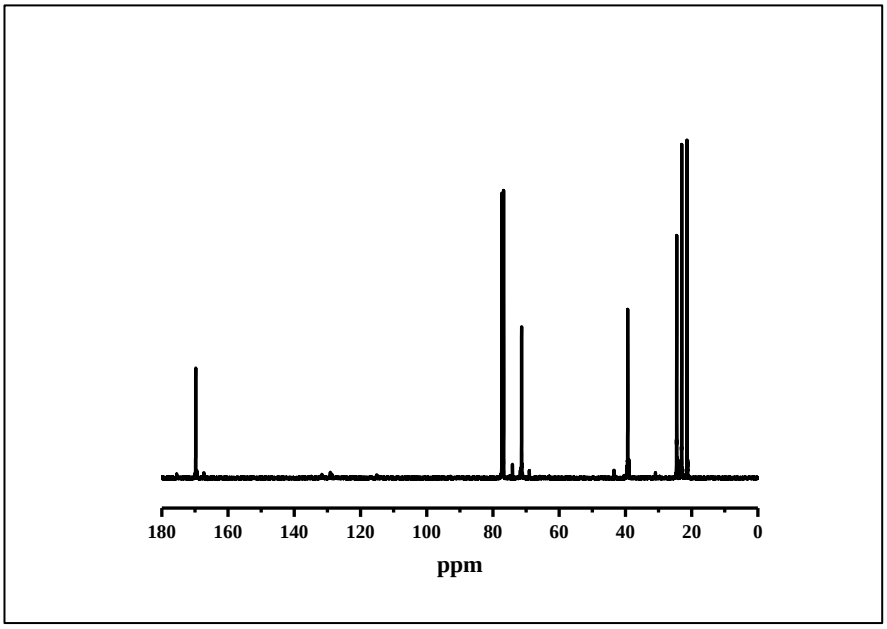


Şekil A.4. 11 bileşiğinin FTIR-ATR spektrumu

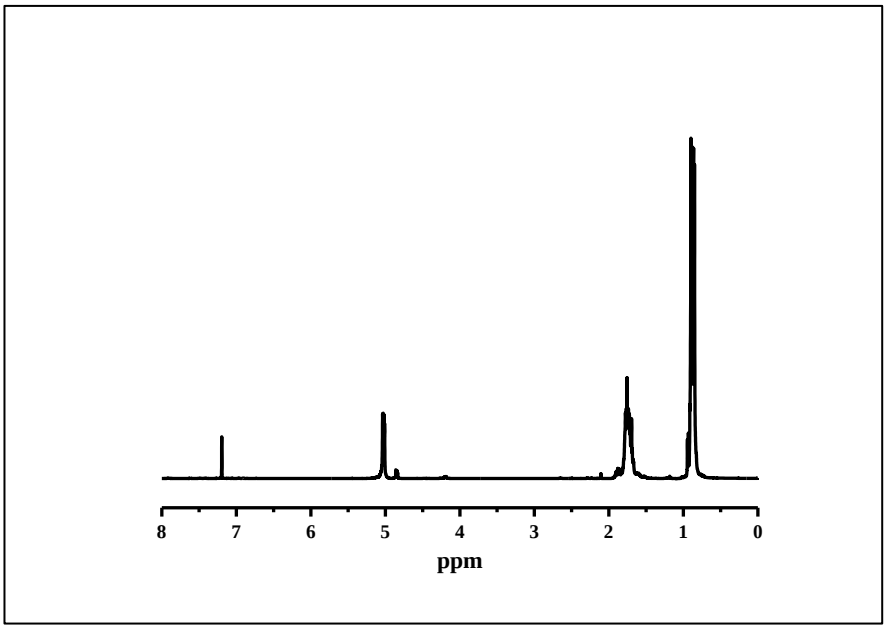
EK-B NMR SPEKTRUMLARI



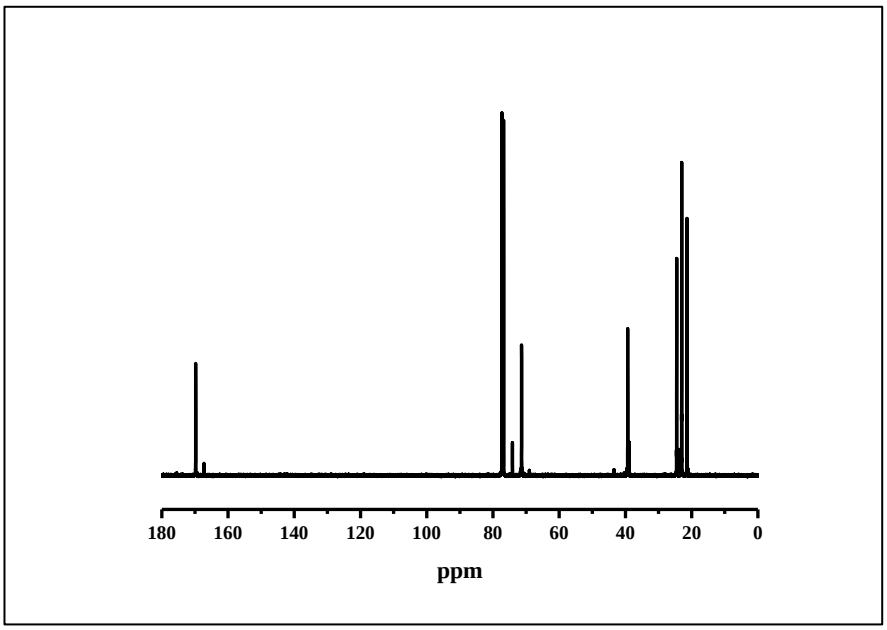
Şekil B.1. 7 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



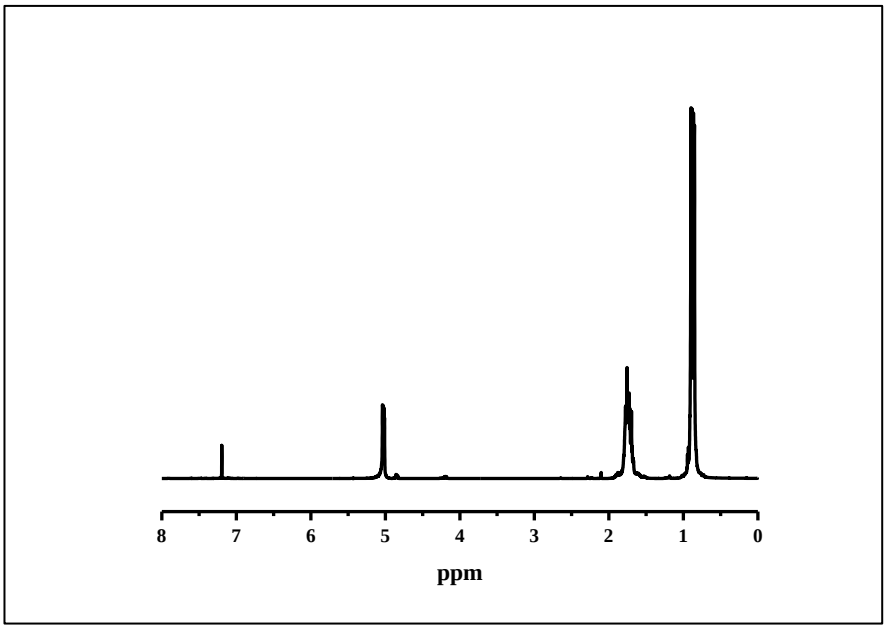
Şekil B.2. 7 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



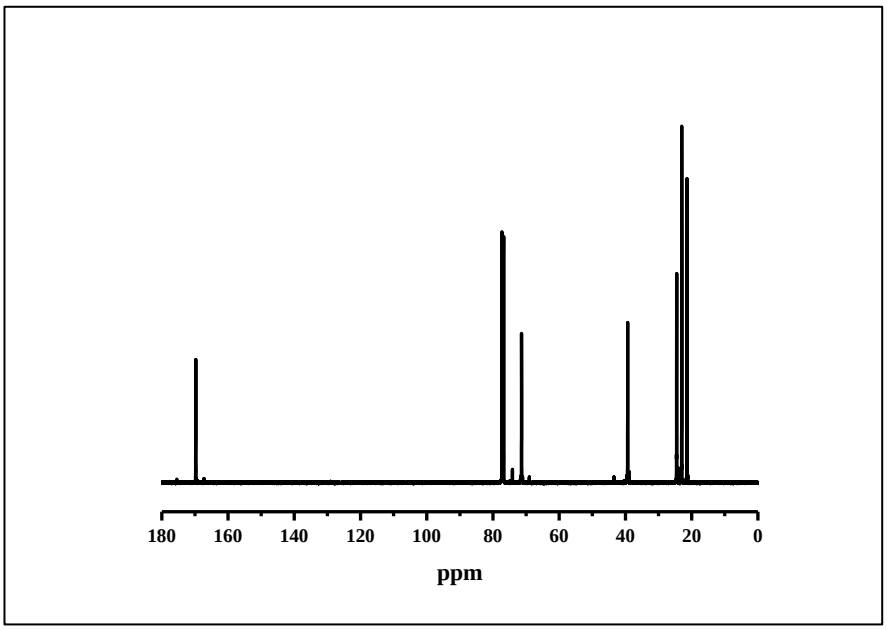
Şekil B.3. 9 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



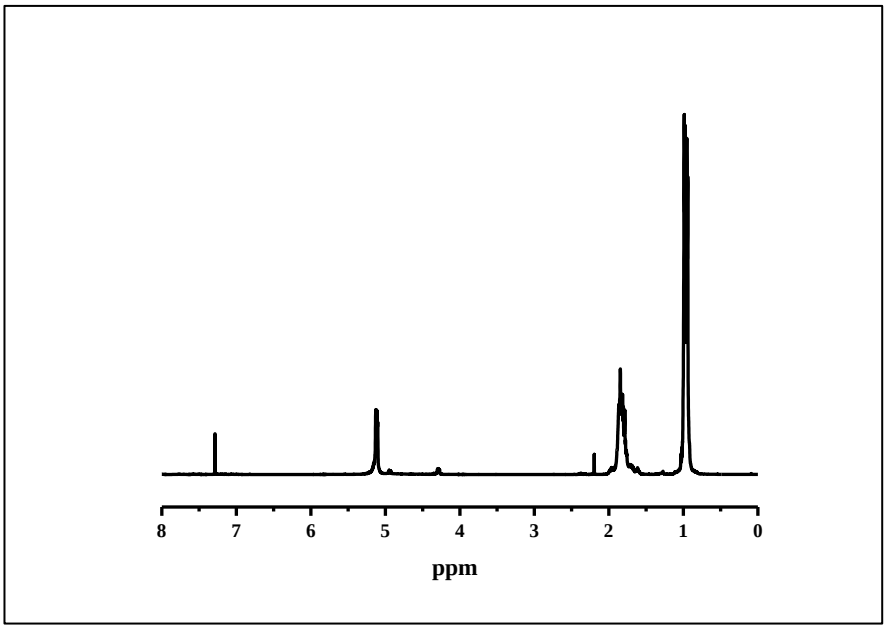
Şekil B.4. 9 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



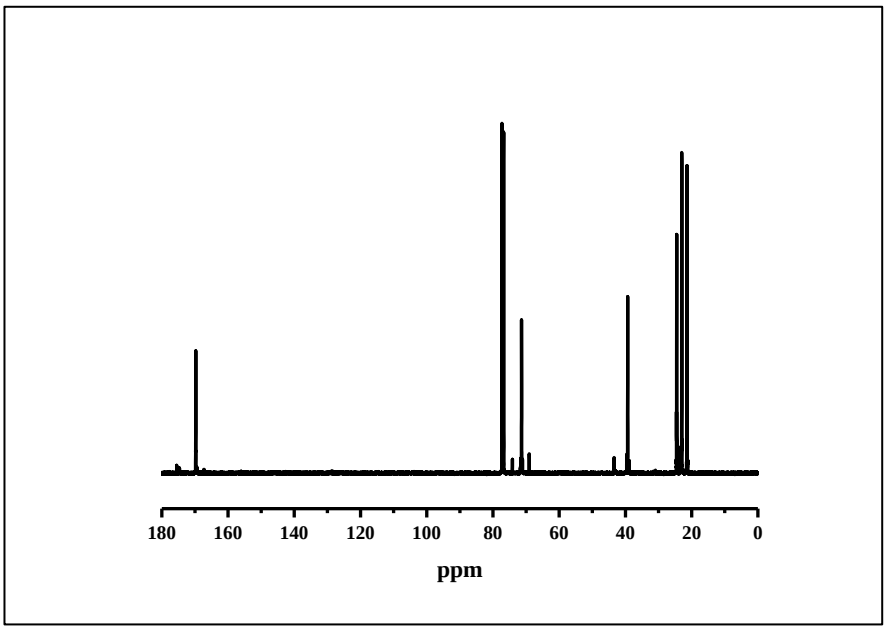
Şekil B.5. 10 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil B.6. 10 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

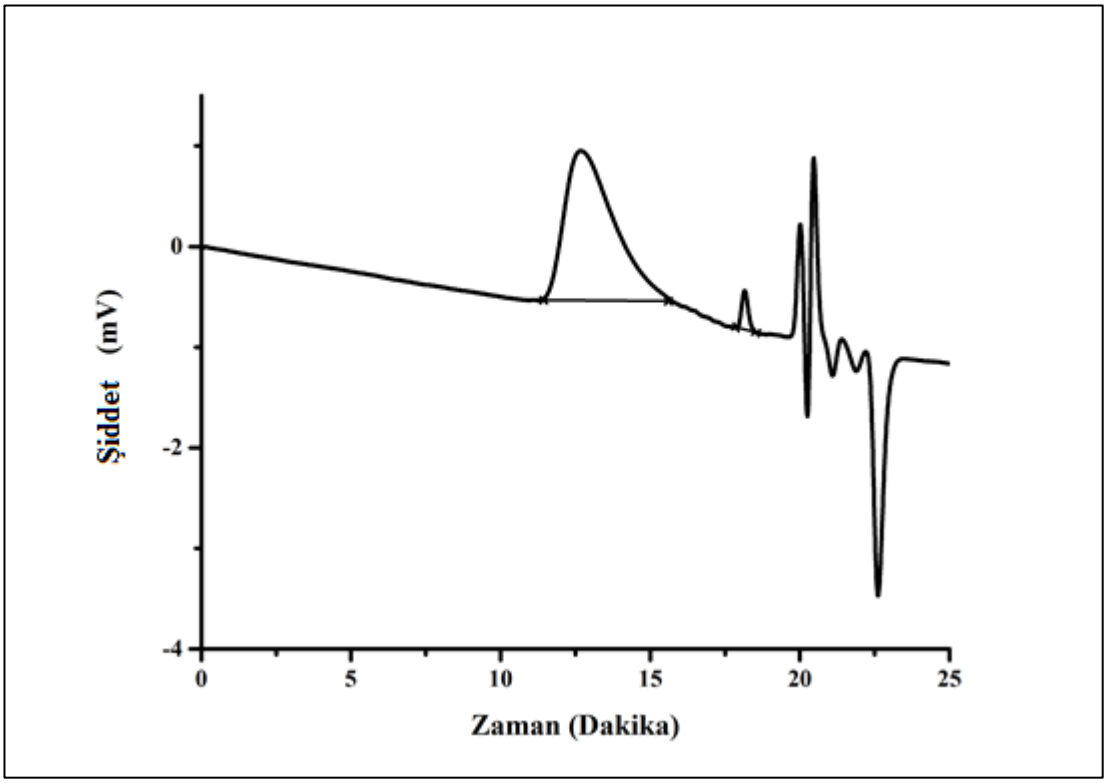


Şekil B.7. 11 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil B.8. 11 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

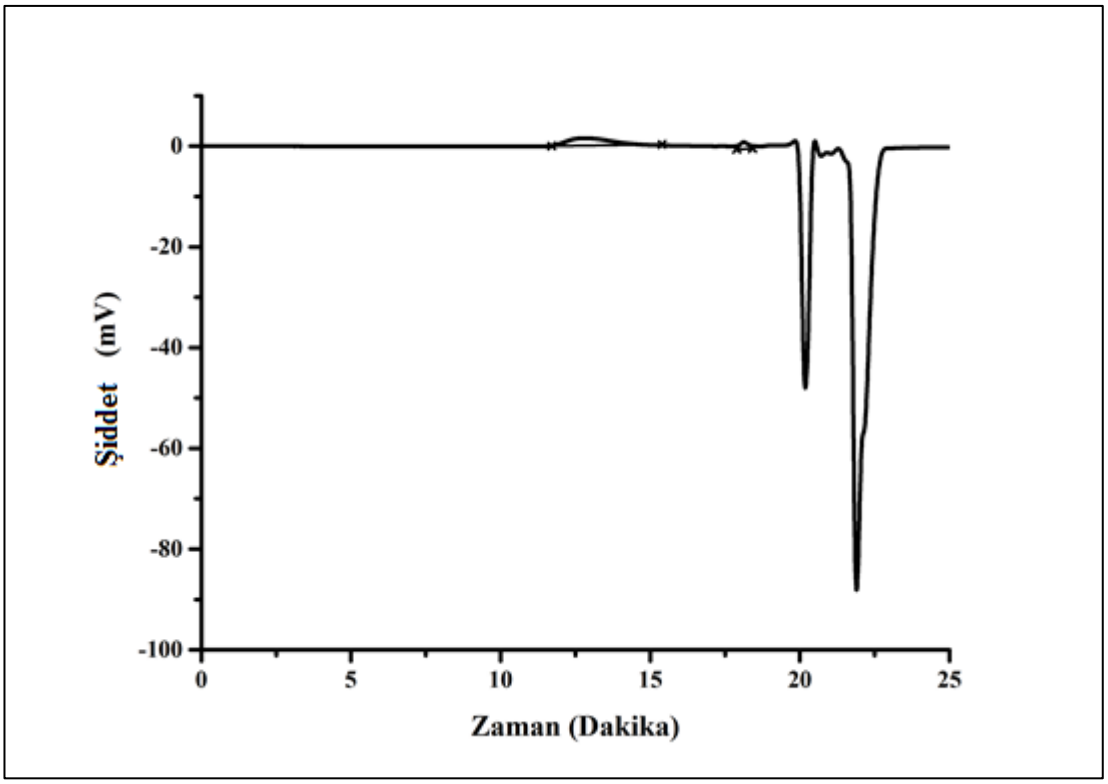
EK-C GPC KROMATOGRAMLARI



Şekil C.1. 7 bileşiğinin GPC kromatogramı

Tablo C.1. 7 bileşiği için GPC kromatogramı değerleri

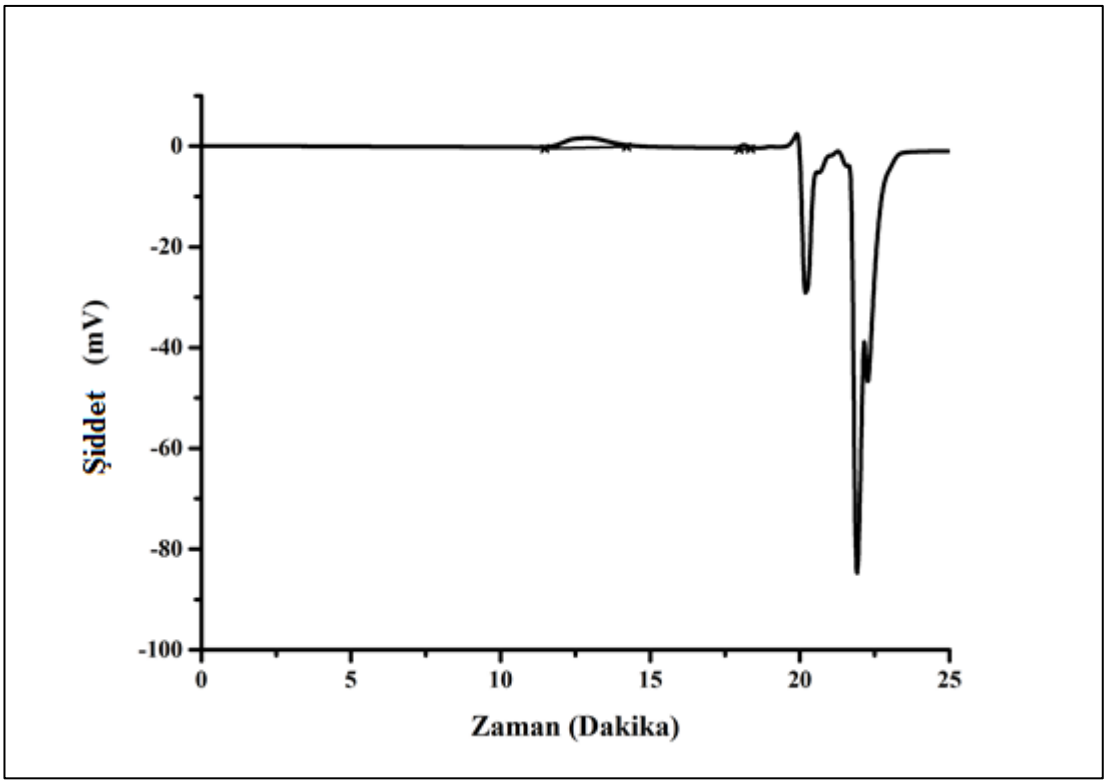
Pik	Alıkonma Hacmi	Alan	Yükseklik	Pik Başlangıç	Pik	Alan (%)
1	12,6	195314	1543	11,3	15,7	96,8
2	18,1	5971	389	17,8	18,5	3,2



Şekil C.2. 9 bileşiğinin GPC kromatogramı

Tablo C.2. 9 bileşiği için GPC kromatogramı değerleri

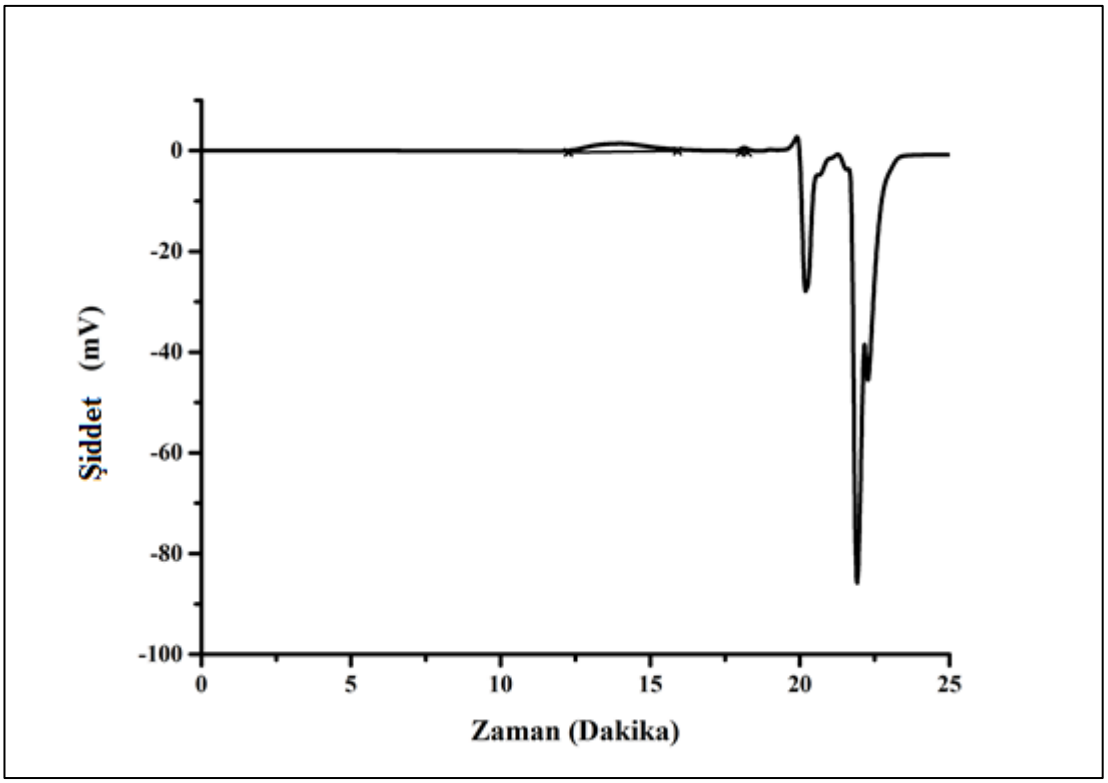
Pik	Alıkonma Hacmi	Alan	Yükseklik	Pik Başlangıç	Pik	Alan (%)
1	12,8	188951	1607	11,4	16,4	93,2
2	18,1	13870	820	17,7	18,6	6,8



Şekil C.3. 10 bileşiğinin GPC kromatogramı

Tablo C.3. 10 bileşiği için GPC kromatogramı değerleri

Pik	Alıkonma Hacmi	Alan	Yükseklik	Pik Başlangıç	Pik	Alan (%)
1	13,2	199437	11865	11,2	14,4	95,7
2	18,4	6843	394	17,8	18,5	4,3

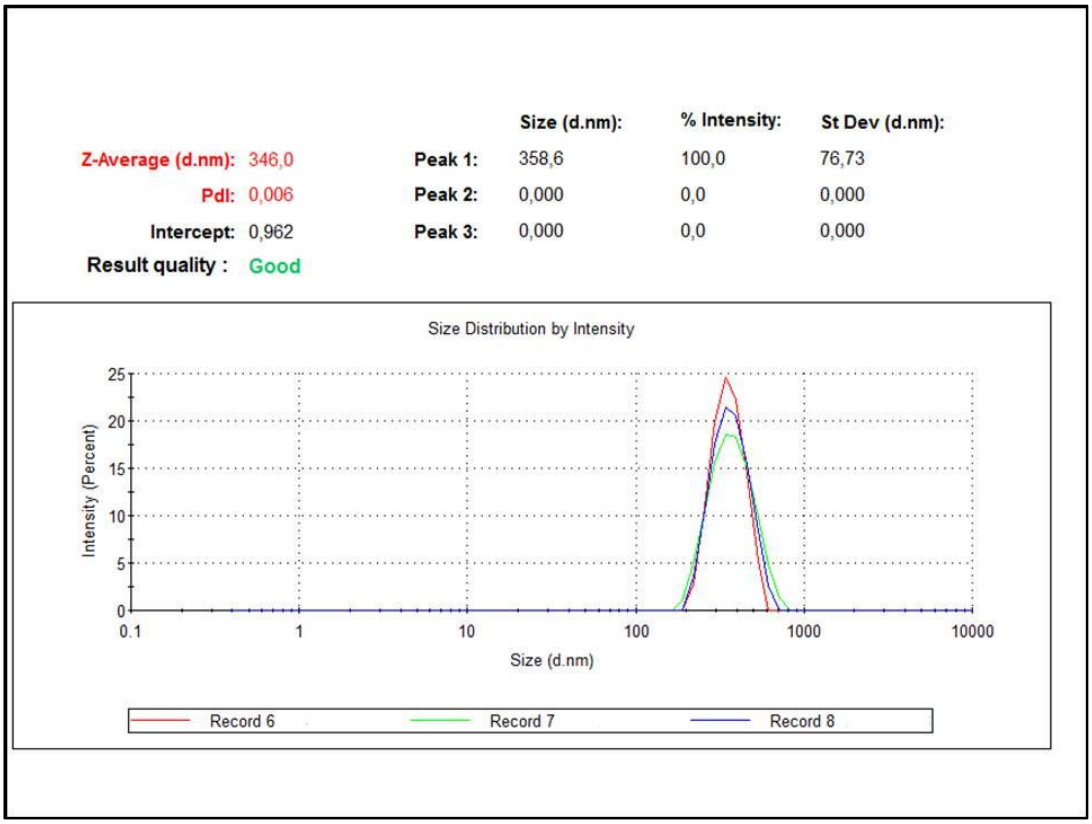


Şekil C.4. 11 bileşiğinin GPC kromatogramı

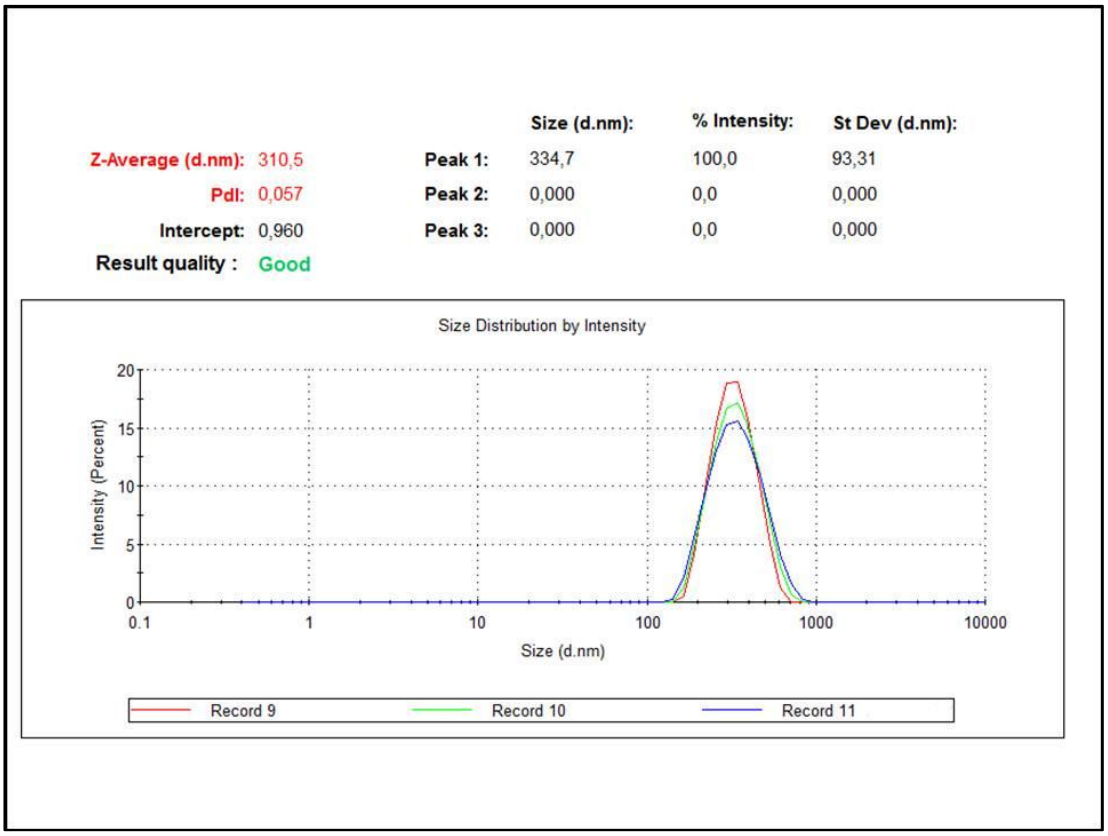
Tablo C.4. 11 bileşiği için GPC kromatogramı değerleri

Pik	Alıkonma Hacmi	Alan	Yükseklik	Pik Başlangıç	Pik	Alan (%)
1	13,9	188051	11328	12,1	16,2	95,1
2	18,6	10016	802	17,8	18,4	4,9

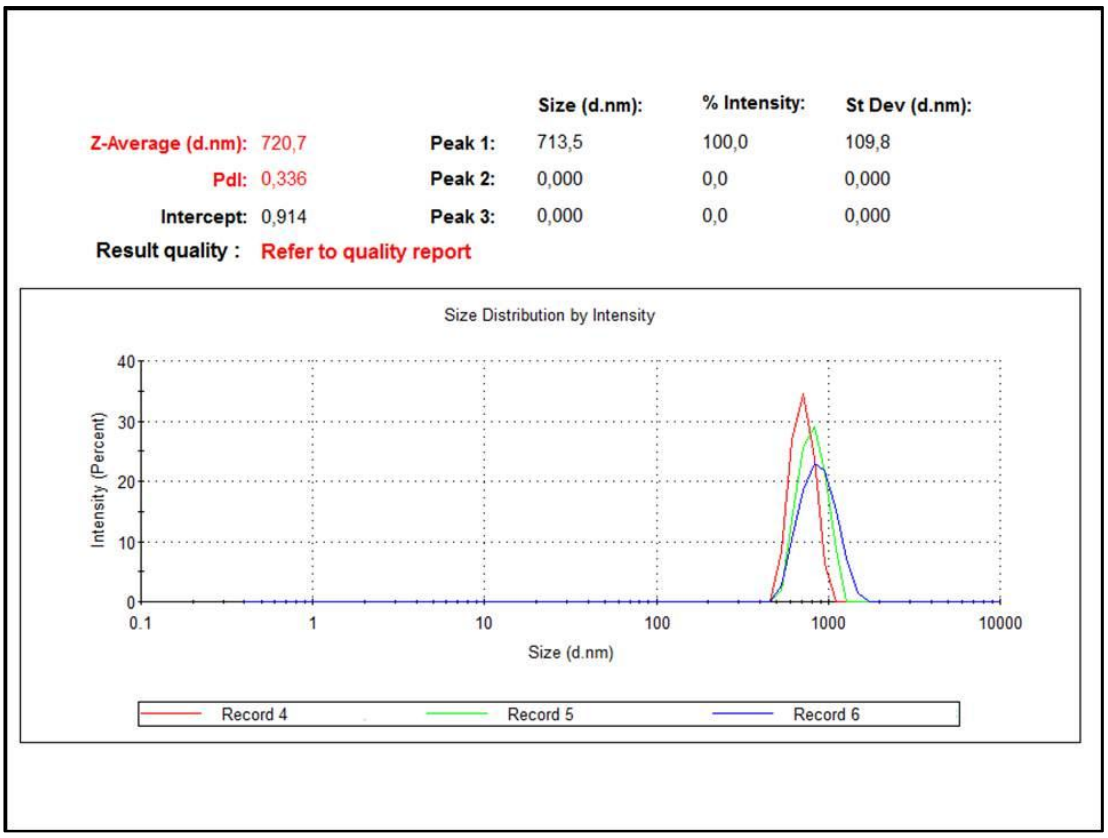
EK-D ZETA BOYUT GRAFİKLERİ



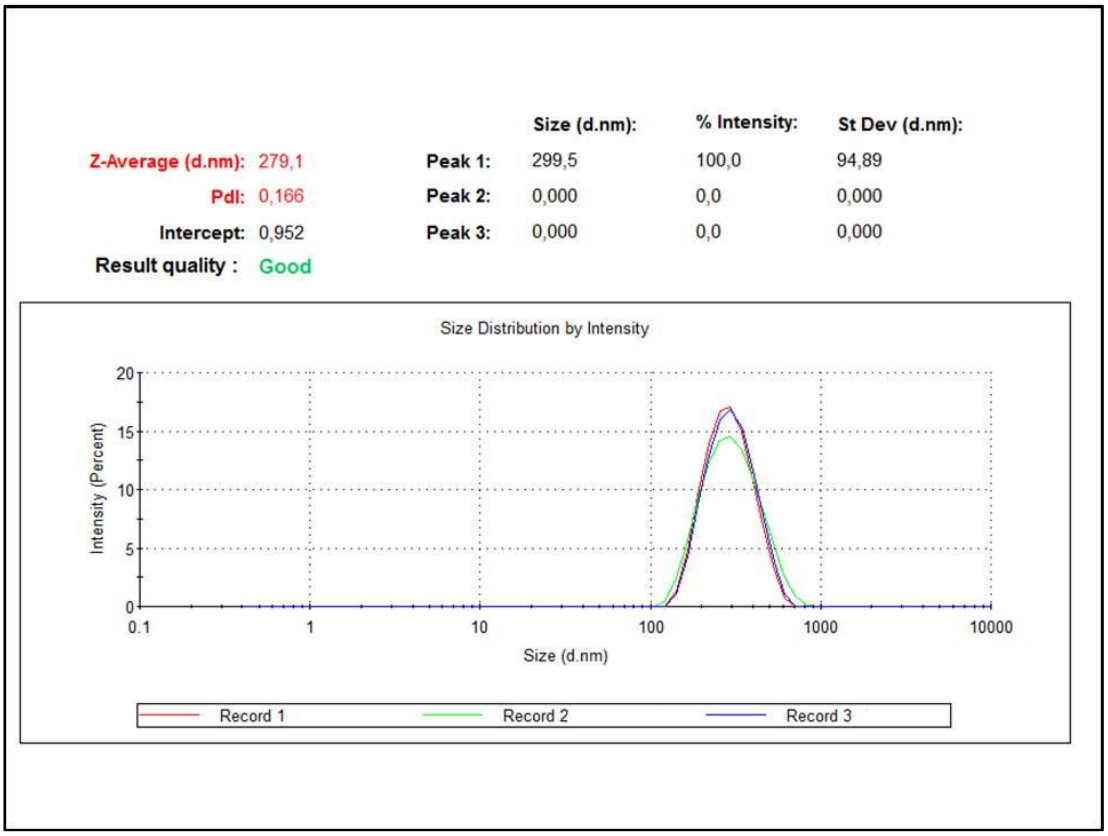
Şekil D.1. 12 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği



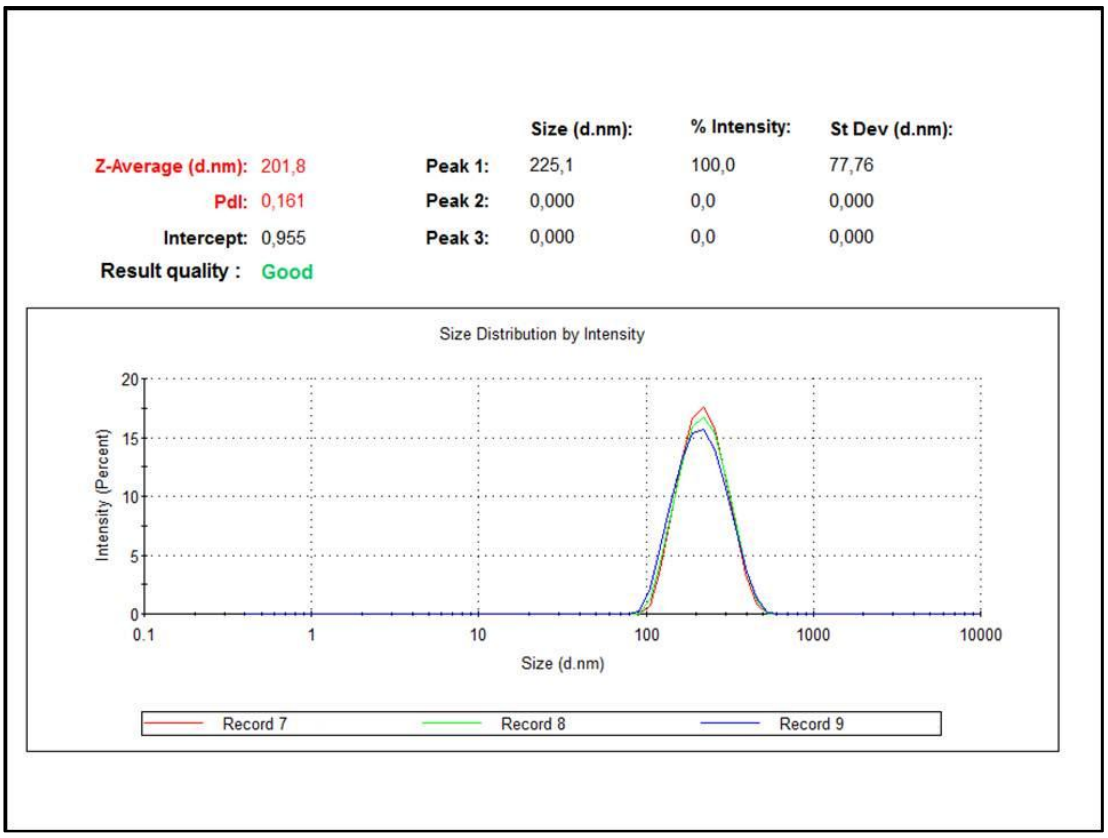
Şekil D.2. 13 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği



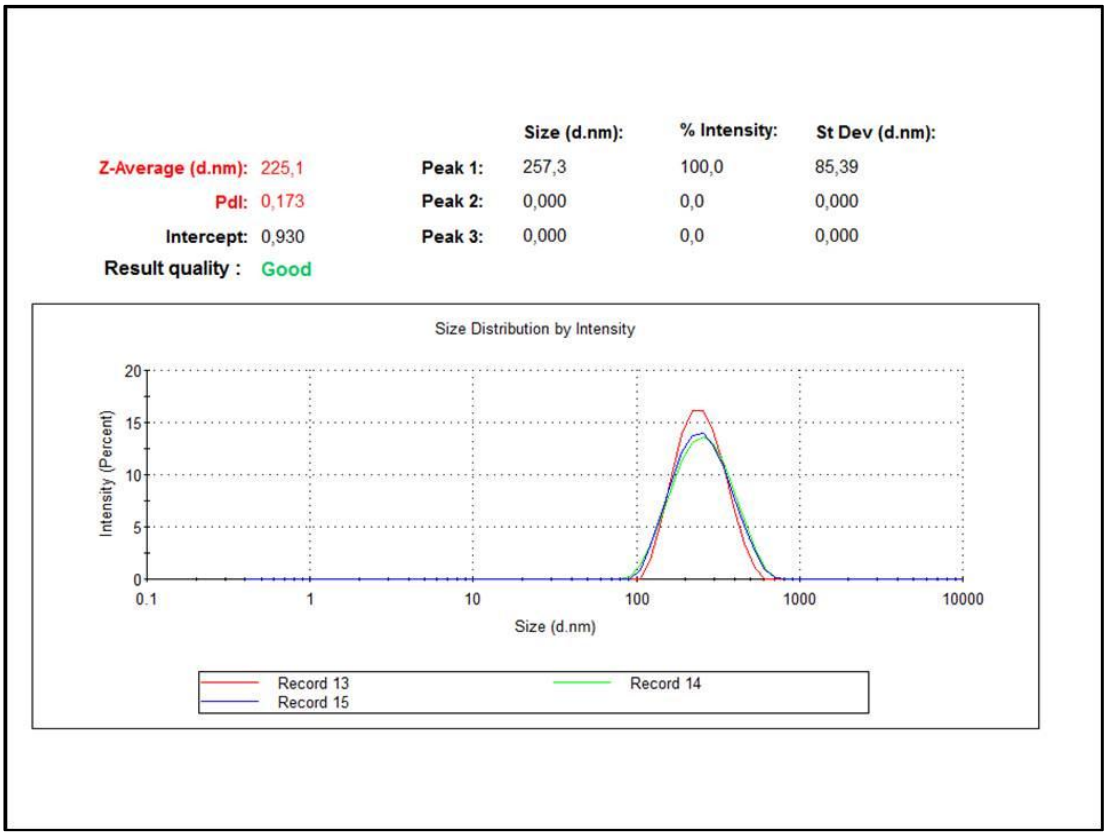
Şekil D.3. 15 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği



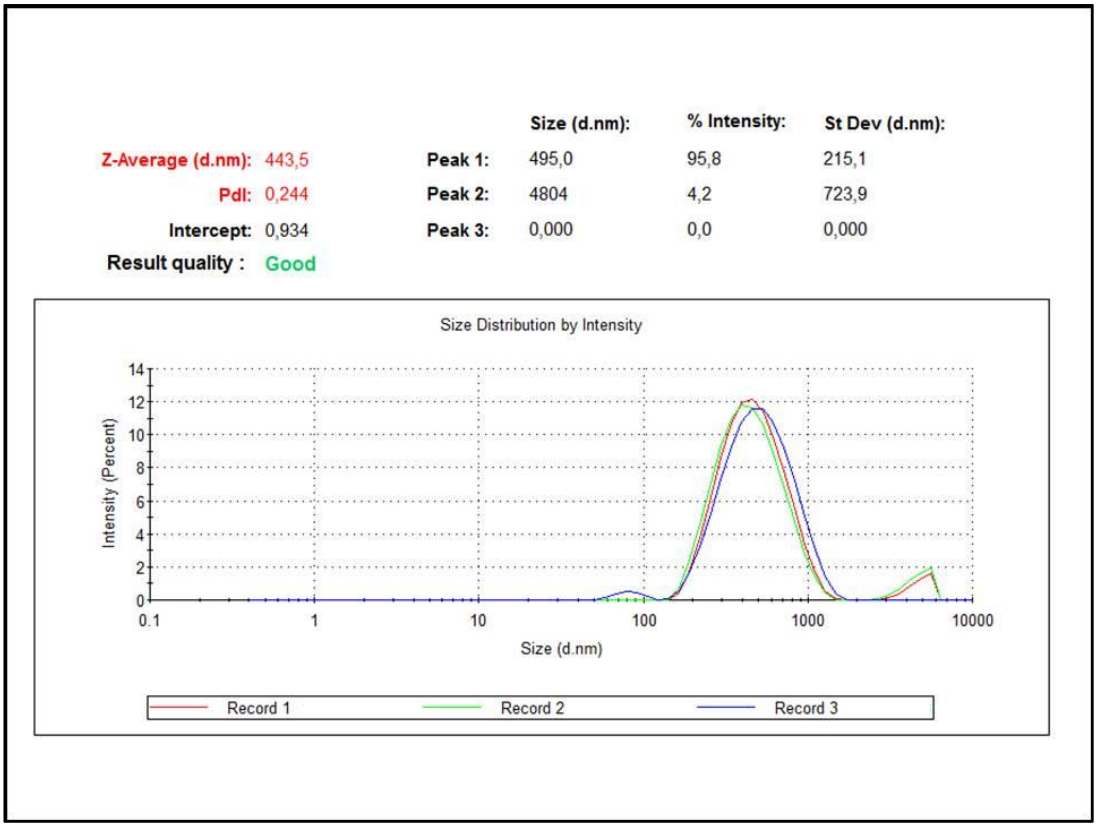
Şekil D. 4. 16 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği



Şekil D.5. 17 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği

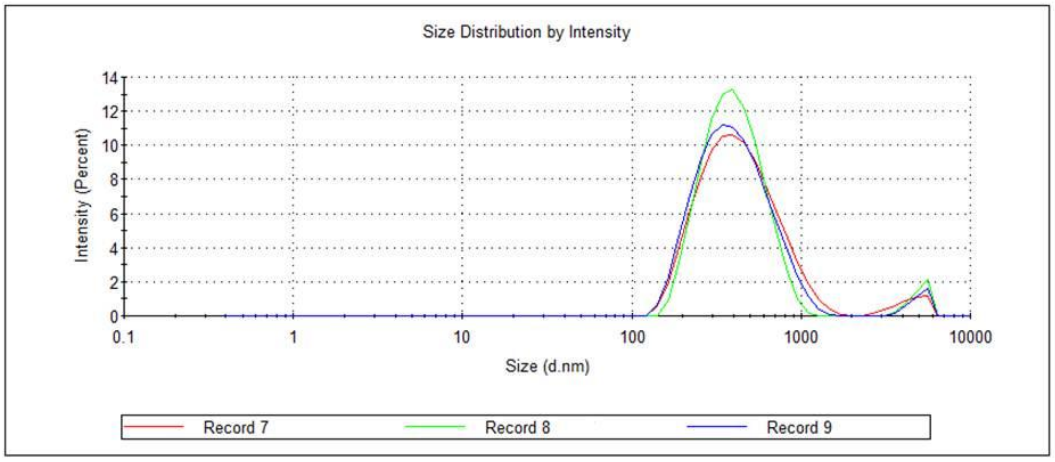


Şekil D.6. 18 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği



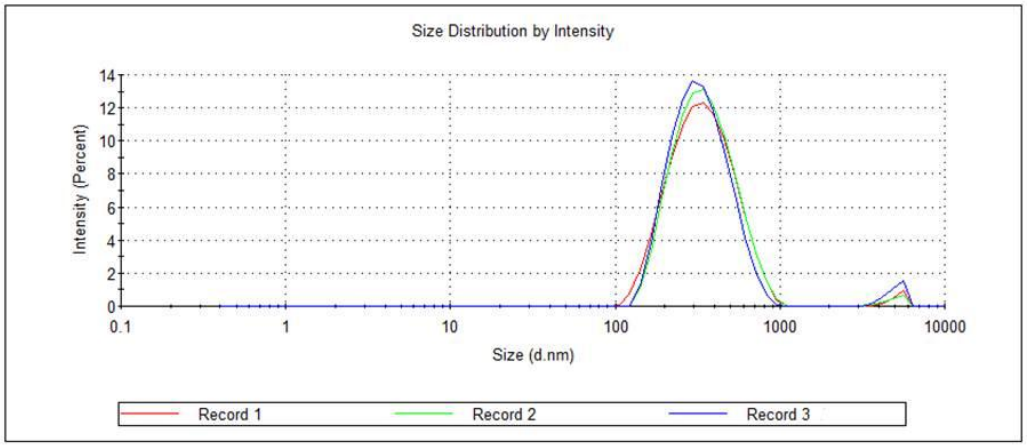
Şekil D.7. 19 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği

		Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 399,4	Peak 1:	465,1	95,7	241,0
PdI: 0,238	Peak 2:	4469	4,3	885,1
Intercept: 0,925	Peak 3:	0,000	0,0	0,000
Result quality : Good				

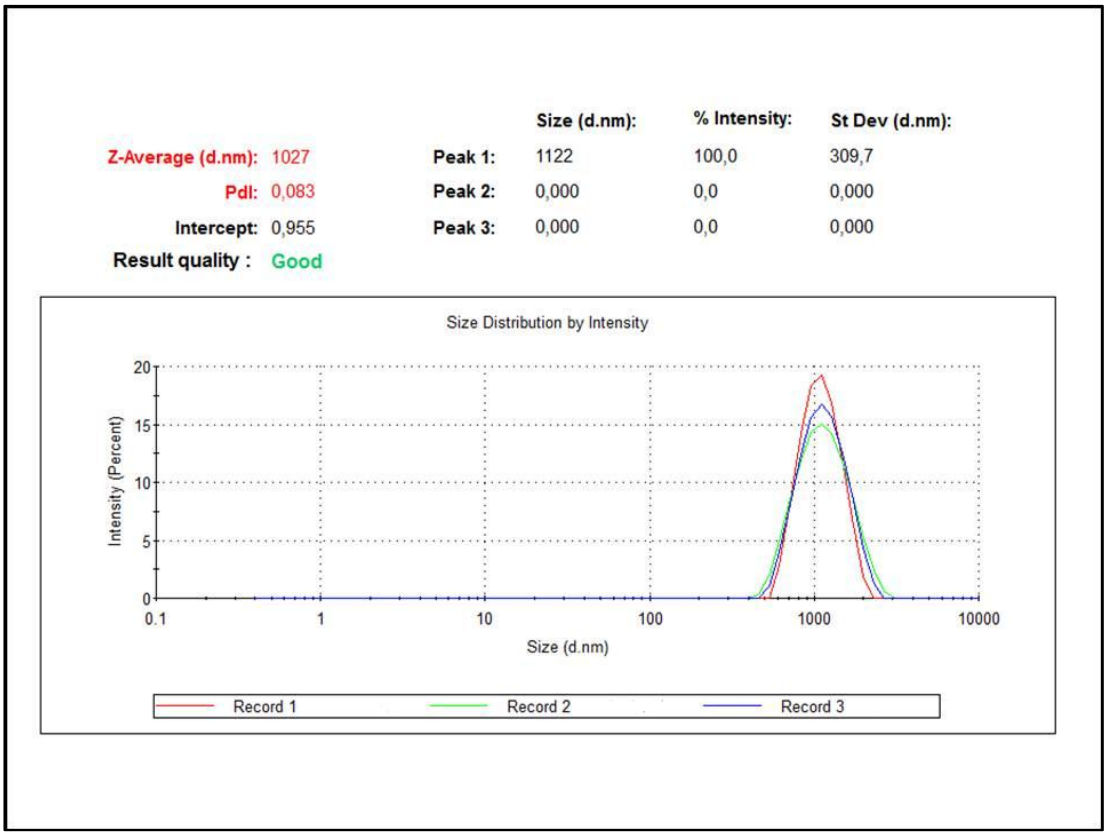


Şekil D.8. 20 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği

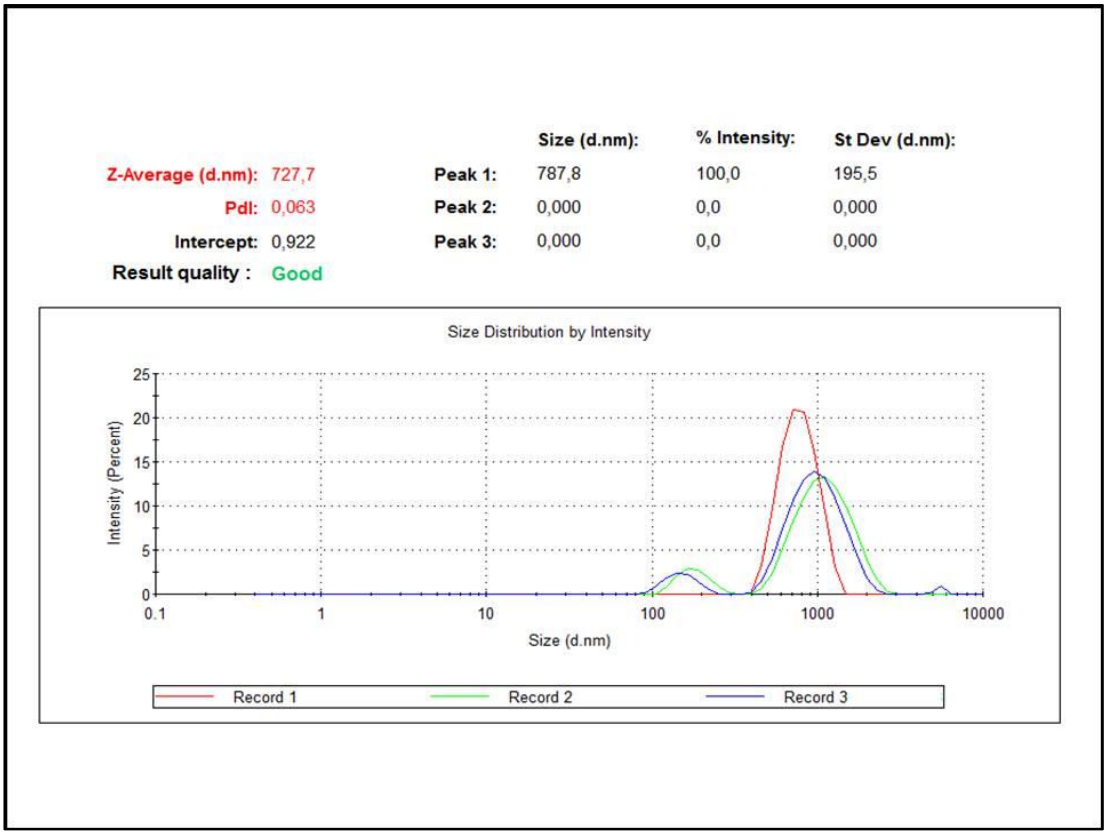
		Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 323,6	Peak 1:	362,0	98,4	156,9
PdI: 0,218	Peak 2:	5212	1,6	467,7
Intercept: 0,946	Peak 3:	0,000	0,0	0,000
Result quality : Good				



Şekil D.9. 21 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği



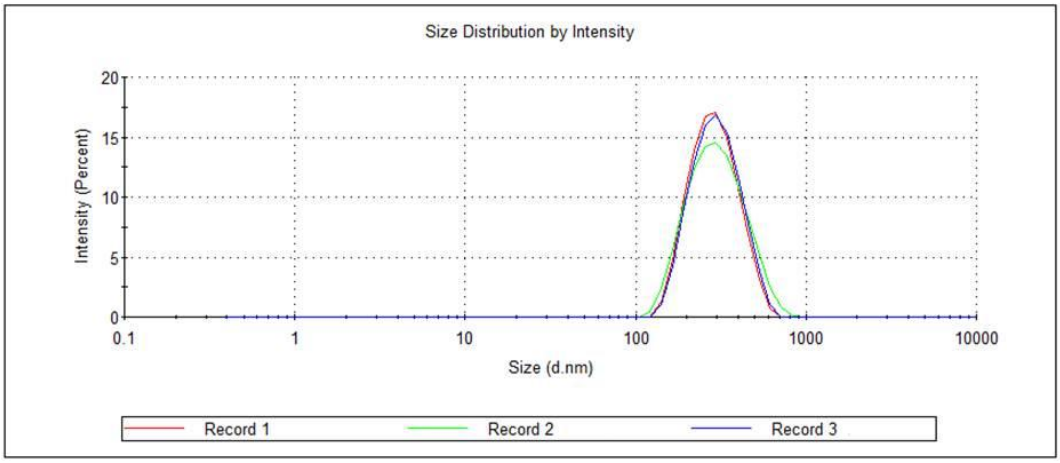
Şekil D.10. 22 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği



Şekil D.11. 23 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği

		Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 279,1	Peak 1:	299,5	100,0	94,89
PdI: 0,166	Peak 2:	0,000	0,0	0,000
Intercept: 0,952	Peak 3:	0,000	0,0	0,000

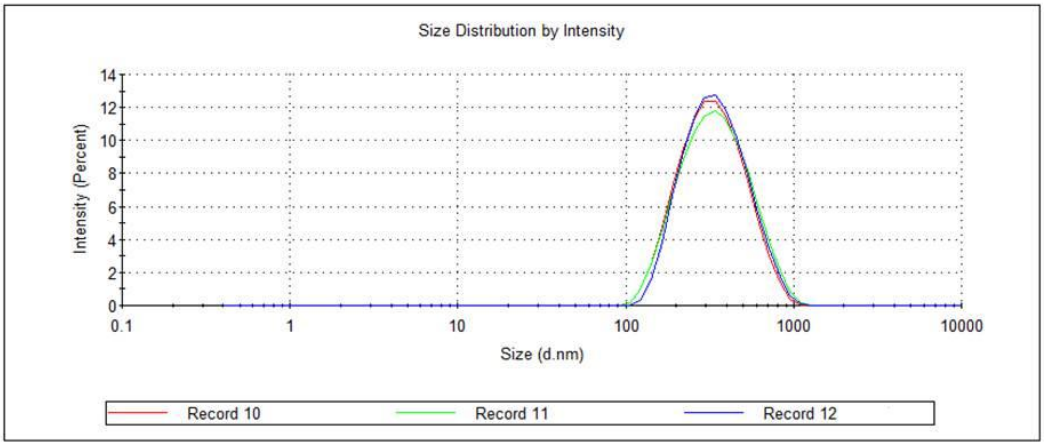
Result quality : Good



Şekil D.12. 25 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği

		Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 300,2	Peak 1:	354,6	100,0	155,6
PdI: 0,196	Peak 2:	0,000	0,0	0,000
Intercept: 0,945	Peak 3:	0,000	0,0	0,000

Result quality : Good



Şekil D.13. 26 no'lu formülasyona ait zeta boyut grafiği

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

[1] **Kandıra H. A.,** Arıcan M., Kayan A., Yıldız U., Mert O., Yeni Bor Bazlı Biyomalzemelerin Sentezleri ve İlaç Sistemlerinde Uygulamaları, *IV. Fiziksel Kimya Kongresi*, Pamukkale Üniversitesi, Denizli, 5-8 Haziran 2014.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Kırklareli'nde doğdu. İlköğretimi ve liseyi Kocaeli'de okudu. 2007 senesinde Kocaeli İzmit 24 Kasım Anadolu Lisesi'nden mezun oldu. 2008 yılında girdiği Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2012 senesinde mezun oldu. Aynı yıl Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Kimya anabilim dalında yüksek lisansa başladı ve 2015 senesinde yüksek lisansını bitirdi. Halen 2013 senesinde girdiği Kocaeli Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği bölümünde eğitimine devam etmektedir.