SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PARASETAMOL İLE MODİFİYE EDİLMİŞ VİNİL PROPİYONAT-KO-MALEİK ANHİDRİT POLİMERİNDEN KONTROLLÜ İLAÇ SALIMININ İNCELENMESİ

Yılmaz MEMİŞ

YÜKSEK LİSANS

Kimya Anabilim Dalını

Şubat -2021
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Yılmaz MEMİŞ

Tarih: 03.02.2021

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

PARASETAMOL İLE MODİFİYE EDİLMİŞ VİNİL PROPİYONAT-KO-MALEİKANHİDRİT POLİMERİNDEN KONTROLLÜ İLAÇ SALIMININ İNCELENMESİ

Yılmaz MEMİŞ

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
KİMYA Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Selmuş Beniz GÜNDÜZ

2021, 84 Sayfa

Jüri

Bu tez çalışmasında, polimerik ilaç taşıyıcı sistem olarak önceden başka bir çalışmada sentezlenen vinilpropiyonat-maleik anhidrit (VPR-MA) kopolimerine parasetamol (VPR-MA-Parasetamol) ilaç etken maddesi bağlanmasıyla oluşturulan sistemlerde kontrollü ilaç salınımları florimetrik yöntemle incelenmiştir. Kontrollü ilaç salınım sistemlerinin temel hedefi, kan plazma konsantrasyonundaki etkin madde miktarını sabitlemektir. Kontrollü ilaç salınım sistemleri pH, iyonik kuvvetler, motilite hızı ve enzim gibi fizyolojik koşulları oluşturan faktörlerden etkilenmektedir. Çevre-duyarlı sistemler, sıcaklık, pH gibi dış ortam koşulları değiştirildiğinde cevap olarak ilaç salımını gerçekleştirirler. pH-duyarlı polimerlerse mide için zararlı ilaçların bağırsakta salınması amacıyla kullanılmaktadır. Mide pH'ında (pH<2.0) büzüşen jeller, bağırsaklarda (pH>7.0) şişerek ilacı salarlar. Ağzın nötral pH'ında (pH=7.0) polimer düşük şişme derecesine sahiptir ve içerisindeki ilaç salınmaz. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin incelenmesi kapsamında, öncelikle Parasetamol ile modifiye edilmiş polimerden (VPR-Ko-MA-Parasetamol) in vitro olarak fizyolojik ortamlarda ilaç salım deneyleri yapılmıştır. Bilindiği üzere ester grupları asidik ve bazik ortamlarda hidroliz olurlar. Bu özellikten faydalanarak ester grupları taşıyan modifiye polimerlerin, değişik pH'larda hidrolizi gerçekleştirilmiştir. Parasetamol ile modifiye edilmiş VPR-MA kopolimerinden çözelti ortamına hidroliz olan ilaç miktarının tespit edilebilmesi için, öncelikle VPR-Ko-MA'in, parasetamolün ve parasetamol ile modifiye edilmiş VPR-MA kopolimerinin spektroflorimetrik özellikleri incelenmiştir. Daha sonra, 100 ppm'lik parasetamol stok çözeltisinden hazırlanan farklı derişimlerdeki çözeltilerle belirlenen en uygun spektral şartlarda kalibrasyon grafikleri oluşturulmuştur. Parasetamol modifiyeli kopolimerin, farklı fizyolojik pH'larda (pH=2.0, 4.5, 7.4 ve 9.0) fosfat tamponlarıyla hazırlanan 200 ppm'lik çözeltilerinden, sabit karışma hızında ve 37˚C'da belirli zaman aralıklarında alınan numunelerin, daha önce tespit edilen en uygun absorpsiyon ve florimetrik dalga boylarında spektrumları alınarak, maksimum floresans şiddeti değerleri ölçülmüştür. Her bir pH'da çözeltiye geçen parasetamol miktarları kalibrasyon grafiklerinden yararlanarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kopolimer, kontrollü ilaç salımı, vinilpropiyonat-maleik anhidrit, parasetamol, florimetrik metot, floresans.

ABSTRACT

MS THESIS

INVESTIGATION OF CONTROLLED DRUG RELEASE FROM VINYL PROPIONATE-CO-MALEIC ANHYDRIDE POLYMERS MODIFIED WITH PARACETAMOL

Yılmaz MEMİŞ

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCEOF SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN CHEMISTRY

Advisor: Prof.Dr. Selmuş Beniz GÜNDÜZ

2021, 84 Pages

Jury

In this thesis, controlled drug release was investigated by fluorimetric method in the system formed by binding paracetamol (VPR-MA-Paracetamol) drug active ingredient to vinyl propionate-maleic anhydride (VPR-MA) copolymer synthesized as a polymeric drug delivery system previously in another study. The main objective of controlled release systems is to stabilize the amount of active substance in the blood plasma concentration. Controlled drug release systems are affected by factors that make up physiological conditions such as pH, ionic forces, motility rate and enzyme. Environmentally sensitive systems deliver drug release in response to changing external ambient conditions such as temperature and pH. The pH-sensitive polymers are used for the release of drugs in the intestine which are harmful to the stomach. The gels shrink at the pH of the stomach (pH <2.0) and release the drug by swelling in the intestines (pH> 7.0). At the neutral pH of the mouth (pH = 7.0) the polymer has a low degree of swelling and the drug is not released. In the scope of the investigation of controlled drug delivery systems, drug release experiments will be carried out in physiological environments in vitro from the paracetamol modified polymer (VPR-Co-MA-Paracetamol). As known, ester groups hydrolyze in acidic and basic environments. By utilizing this feature, hydrolysis of modified polymers bearing ester groups at different pHs were performed. In order to determine the amount of drug hydrolyzed from the paracetamol modified VPR-MA copolymer to the solution medium, the spectrophotometric and spectrofluorometric properties of VPR-Co-MA, paracetamol and paracetamol modified VPR-MA copolymers were studied. Then, calibration graphs were generated by both methods under optimal spectral conditions determined with solutions of different concentrations prepared from 100 ppm paracetamol stock solution. The maximum fluorescence intensities were measured using the most suitable predetermined absorption and fluorimetric wavelengths of the samples of paracetamol modified copolymer which was prepared with 200 ppm solutions prepared with phosphate buffers at different physiological pH (pH: 2.0, 4.5, 7.4 and 9.0), at constant mixing rate at 37°C. The amounts of paracetamol that are introduced into the solution at each pH were determined using calibration graphs.

Keywords: Copolymer, controlled drug release, vinyl propionate-maleic anhydride, paracetamol, fluorimetric method, fluorescence.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Selmuş Beniz GÜNDÜZ yönetiminde yapılarak Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü' ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Yüksek Lisans çalışmamın konusunun seçiminde, hazırlanmasında ve araştırılmasında her türlü bilgi ve öneriyle bana yön veren, saygı değer hocam Prof. Dr. Selmuş Beniz Gündüz'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarımda bana bilgi ve tecrübesiyle her konuda yardımcı olan ve tezimin hazırlanmasında emeği geçen Doç. Dr. Ahmet OKUDAN, Araştırma Görevlisi Gizem YANALAK ve Yüksek Lisans Öğrencisi Özlem GÜNEŞ'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Yılmaz MEMİŞ
KONYA-2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **v**

ABSTRACT ..... **vi**

ÖNSÖZ ..... **vii**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **xi**

1. GİRİŞ **1**

1.1. İlaç Nedir? 3
1.2. Klasik İlaç İletimi 4
1.3. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri 5
1.4. Kontrollü Salım Sistemlerin Avantajları ve Dezavantajları 11
1.4.1. Kontrollü salım sistemlerinin avantajları 11
1.4.2. Kontrollü salım sistemlerinin dezavantajları 12
1.5. Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler 12
1.5.1. Biyoparçalanan polimerler 13
1.5.2. Biyoparçalanmayan Polimerler 14
1.6. Polimerik Kontrollü İlaç Salım Sistemleri 15
1) Difüzyon Kontrollü 16
2) Kimyasal Kontrollü Sistemler 16
3) Çözücünün Harekete Geçirildiği Sistemler 16
4) Diğer Sistemler 16
1.6.1. Difüzyon kontrollü sistemler 16
1.6.2. Kimyasal kontrollü sistemler 18
1.6.3. Çözücünün harekete geçirildiği sistemler 21
1.6.4. Diğer sistemler 22
1.7. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar 23
1.7.1. Parasetamol 24
1.8. Vinil Propiyonat (VPR) 28
1.9. Maleik Anhidrit (MA) 30
1.10. Kopolimerizasyon 31
1.11. Moleküler Floresans ve Kemilüminesans Spektroskopileri 32

1.11.1. Genel hususlar 32
1.11.2. Floresans ve fosforesans 33
1.11.3. Teori 33
1.11.4. Bir molekülün uyarılması ve temel haline dönmesi 34
1.11.4.1. Titreşim relaksasyonu 38
1.11.5. Floresans ve elektronik geçişler 41
1.11.6. Floresans ve yapı 41
1.12. Uyarma ve Emisyon Spektrumları 47

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI 48

3. MATERYAL VE YÖNTEM 52

3.1. Kullanılan Kimyasallar 52
3.1.1. Maleik anhidrit (MA) 52
3.1.2. Vinil propiyonat (VPR) 52
3.1.3. Parasetamol çözeltisi 53
3.1.4. VPR-MA Kopolimeri ve VPR-Ko-MA-Parasetamol 53
3.1.5. Fosfat tampon çözeltileri 53
3.1.6. Hidroklorik asit ve sodyum hidroksit çözeltisi 53
3.2. Deneyde Kullanılan Cihaz ve Aletler 54
3.2.1. Spektroflorimetre 54
3.2.2. Analitik terazi ve pH-metre 54
3.2.3. Saf su cihazı, su banyosu ve ısıtıcı 54
3.3. Deneysel İşlem 54
3.3.1. VPR-ko-MA Polimerin Sentezi 55
3.3.2. Vinil Propiyonat-Maleik Anhidrit Kopolimerinin Parasetamol Modifikasyonu 55

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 57

4.1. Uyarma ve Emisyon Dalga Boylarının Belirlenmesi 57
4.2. Parasetamolün Kalibrasyon Grafikleri 59
4.3. Modifiye Edilmiş VPR-Ko-MA Polimerden Parasetamolün Kontrollü Salımı 62

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 66

5.1. Sonuçlar:.....66
5.2. Öneriler: 66

6. KAYNAKLAR: 68

ÖZGEÇMİŞ.....72

YAYINLAR 72

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil .1.1. Kandaki ilaç seviyeleri a) klasik ilaç dozlama b) kontrollü ilaç salımıyla dozlama..... 5

Şekil 1.2 İlaç alımının ardından kandaki ilaç düzeyinin değişimi 10

Şekil 1.3. Membran sistemler..... 17

Şekil 1.4. Matris sistemler..... 18

Şekil 1.5. Biyolojik aşınabilir sistemler 19

Şekil 1.6. Zincire Takılı Sistemler..... 20

Şekil 1.7. Şişme Kontrollü Sistemler 21

Şekil 1.8. Ozmotik kontrollü sistemler..... 22

Şekil 1.9. Parasetamolün kimyasal formülü..... 26

Şekil 1.10. Parasetamolun metabolik yolakları..... 27

Şekil 1.11. . Parasetamolün metabolizması……..……28

Şekil 1.12. Vinil Propiyonat ..…… 29

Şekil 1.13. Persülfat aseton-sodyum bisülfit (ASBS) kullanılarak vinil propiyonat sentezi 29

Şekil 1.14. Maleik Anhidrit……..…31

Şekil 1.15. Furfuril metakrilat-maleik anhidrit kopolimeri……..31

Şekil 1.16 Bir molekülün çeşitli spin halleri …….……..…34

Şekil 1.17 Bir molekülden floresans ve fosforesans ışınların yayılma mekanizmaları. … 35

Şekil 1.18 Anilinyum iyonunun rezonans formları …….…….…..44

Şekil 1.19 1-naftol-4-sülfonik asit…….……...….... 45

Şekil 1.20 Uranil Nitratın Sulu ortamdaki A)Uyarılma Spektrumları B) Emisyon Spektrumları……...……..……..……. 47

Şekil 3.1 . Parasetamol ile modifiye edilmiş VPR-MA kopolimerinin sentez reaksiyonu.....56

Şekil 4.1 pH=2.0 fosfat tamponunda 200 ppm'lik VPR-ko-MA-Parasetamol çözeltisinin emisyon spektrumları (Salınım Süresi= 1-6 saat, λex=315 nm, λem=436 nm)……..…….57

Şekil 4.2 pH=4.5 fosfat tamponunda 100 ppm'lik VPR-ko-MA-Parasetamol çözeltisinin emisyon spektrumları (Salınım Süresi= 1-6 saat, λex=305 nm, λem=414 nm)……..…….58

Şekil 4.3. . pH=7.4 fosfat tamponunda 100 ppm'lik VPR-ko-MA-Parasetamol çözeltisinin emisyon spektrumları (Salınım Süresi= 1-6 saat, λex=309 nm, λem=409 nm) ……..……...……..... 58

Şekil 4.4. . pH=9.0 fosfat tamponunda 100 ppm'lik VPR-ko-MA-Parasetamol çözeltisinin emisyon spektrumları (Salınım Süresi= 1-6 saat, λex=330 nm, λem=433 nm) ……..……....…..... 59

Şekil 4.5. pH=9.0 fosfat tamponunda 10-100 ppm'lik parasetamol çözeltilerinin emisyon spektrumları λex=330 nm,em=433nm) ……..…..... 60

Şekil 4.6. pH=2.0 fosfat tamponunda 10-100 ppm'lik parasetamol çözeltilerinin kalibrasyon grafiği (λex=330 nm, λem=433 nm)..……..….. 60

Şekil 4.7. pH=4.5 fosfat tamponunda 10-100 ppm'lik parasetamol çözeltilerinin kalibrasyon grafiği (λex=330 nm, λem=433 nm) …….. 61

Şekil 4.8. pH=7.4 fosfat tamponunda 10-100 ppm'lik parasetamol çözeltilerinin kalibrasyon grafiği (λex=330 nm, λem=433 nm) ……..…… 61

Şekil 4.9. . pH=9.0 fosfat tamponunda 10-100 ppm'lik parasetamol çözeltilerinin kalibrasyon grafiği (λex=330 nm, λem=433nm)……..... 62

Şekil 4.10 Sindirim sistemi organları ve pH değerleri ..…… 63

Şekil 4.11 Modifiye edilmiş VPR-Ko-MA polimerden parasetamolün 2.0, 4.5, 7.4 ve 9.0 pH değerlerinde kontrollü salımını ……..... 64

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

C	:	Konsantrasyon
°C	:	Derece Celsius (sıcaklık birimi)
cm	:	Santimetre
d	:	Yoğunluk
dk	:	Dakika
h	:	Saat
g	:	Gram
ko	:	Kopolimer
N	:	Normalite
M	:	Molarite
Ma	:	Molekül Ağırlığı
m	:	Madde miktarı(g)
Mn	:	Sayıca Molekül Ağırlığı
Mw	:	Ağırlıkça Molekül Ağırlığı
mL	:	Mililitre
mol	:	Mol sayısı
%	:	Yüzde

Kısaltmalar

Cal : Kalori

MA : Maleik Anhidrit

Mod. : Modifiye

VPR : Vinil propiyonat

1. GİRİŞ

Biyoteknolojideki ilerlemeler ve gelişmekte olan ilaç teknolojisi sayesinde, bu yüzyılda etkin ilaç tasarımında önemli aşamalar kaydedilmektedir. İlaç etken maddesinin kimyasal yapısı ve alım şeklinden bağımsız olarak hedef doku ya da organda seçici ve nicel toplanma yeteneğine, ilacın sadece patolojik bölgede etki göstermesini amaçlayan ilaç hedefleme denmektedir. İlaç hedeflemenin gerçekleştirildiği kontrollü salım sistemleri, ilaçların hedef bölgeye yönlendirilmesi, hedef bölgede kontrollü olarak salımı ve ilacın kandaki çözünürlüğünün arttırılmasını sağlayan sistemlerdir. Bu sistemlerde ilaçları hedef bölgeye taşıyacak gruplar olarak katı nanopartiküller gibi hedeflendirilmiş çeşitli nano taşıyıcı sistemler, ayrıca suda çözünebilir ve biyouyumlu özelliklere sahip polimerler de kullanılabilir. Son yıllarda akıllı polimerik kapsüllerin ilaç taşınım sistemi olarak kullanılmasına büyük bir ilgi vardır. Sıcaklık, pH, manyetik alan, indirgenlik gibi çevresel değişikliklere hızlı tepki veren bu tür ilaç taşıyan sistemlere "akıllı polimerler" denmesinin sebebi, polimerik sistemin bu tip bir dış uyarıcıya tepki vermesi ve bu tepki ile içinde bulunan ilaç etken maddesinin ortama salımının sağlanmasıdır. Bu sayede ilaç etken maddesinin diğer sağlıklı hücrelere temas etmeden hedef hücrelere yönlendirilmesi ve hedef hücre-doku sistemine etki etmesi amaçlanmaktadır.

Geleneksel ilaç şekillerinde, ilacın plazma düzeyi uzun süre sabit tutulamayacağından sık sık ilaç alınması gerekmektedir. Bu durum genellikle hasta ve yakınları için oldukça sıkıntılı bir durumdur. Bu nedenle hastaların hayatını kolaylaştıran, yaşam kalitesini arttıran ilaç şekillerine ihtiyaç vardır ve kontrollü ilaç salım sistemleri bu ihtiyaca büyük ölçüde cevap verebilmektedir. Bu sistemlerde ilaç taşıyıcıya tutturulur, bu taşıyıcıyla ilacın salım hızı ve süresi ayarlanabilir. Bu şekilde ilacın plazma düzeyi önceden belirlenmiş süre boyunca sabit kalır, hastanın sık sık ilaç alması gerekmez, tedavide kolaylık ve süreklilik sağlanabilir. Aynı zamanda kontrollü ilaç salım sistemlerinden bazılarının vücutta istenilen bölgeye hedeflendirilebilme gibi üstünlükleri de vardır. Bu sistem sayesinde, vücudun istenilen bölgesine, organına ya da hücresine, kısacası tedavisi gerekli yere, ilacı göndermek mümkün olabilmektedir. Fakat bu çalışmalar henüz araştırma aşamasında olup, ilaç hedefleme çalışmalarındaki gelişmelerin hızlanması, kontrol edilemeyen önemli hastalıkların tedavisi konusunda ümit vericidir. Bütün bu yararlarına rağmen kontrollü ilaç salım sistemlerinin hala

aşılamamış, polimerlerle ilgili toksisite veya biyolojik uyuşmazlık gibi bazı sorunları da mevcuttur.

Son yıllarda başlıca kanser ilaçları olmak üzere birçok yeni ilaç geliştirilmiş ve mevcut bazı ilaçların kontrollü salım sistemleri hazırlanmıştır. Moleküler tıptaki gelişmelerle birlikte, kontrollü salım sistemleri özellikle protein, peptid yapılı ilaçlarda başarılı sonuçlar vermiştir.

Klasik ilaç şekilleri sık ve tekrarlanan dozda kullanılmaktadır. Sisteme salımı gerçekleşen etken maddenin yoğunlaşması için kullanılan dozun gerekli miktarın altına düşmesi ya da toksik düzeyin üstüne çıkması durumunda istenmeyen sorunlar söz konusu olabilmektedir. Bu beklenmedik sorunlarla karşı karşıya kalmamak, etken maddenin dozunu azaltan, dozlama aralığını uzatan, yan ve toksik etkilerden arındıran, etkin maddeyi hedef bölgeye ulaştıran ilaç iletim sistemleri sayesinde mümkün olur (Danckwerts ve Fassihi, 1991).

Klasik ilaç iletim sistemleri, dozajın tekrarlayan ve sık aralıklarla uygulanmasıyla, ilacın tedavi edici seviyesinin korunması için çaba gerektiren bir uygulamadır. Bu da hasta için zahmetli ve rahatsızlık veren bir yöntemdir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde ise amaç hedef dokulardaki ilaç derişimini mümkün olduğunca tedavi edici (terapötik) seviyede tutmaktır. Bu şekilde, klasik iletim sistemlerindeki yüksek ilaç derişimleriyle tedavi edici seviyeyi aşma ve ilaç derişiminin ani düşüşü ile tedavi edici seviyenin altına inme risklerinin önüne geçilebilmektedir (Yih ve Al-Fandi, 2006).

İlaç salım sistemleri, kimyasal bir uyarıya cevap olarak ilacın serbest bırakıldığı sistemlerdir. Kontrollü ilaç salım sistemleri etken maddenin, bölgesel ya da sistematik olarak önceden belirlenmiş oranlarda ve spesifik zaman aralıklarında salınım yapmasını sağlar. Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmak gibi beklentilere en iyi cevap veren sistemlerdir. İlaç etken maddesinin salınımı, dozaj formu içerisinde kullanılan polimerin özelliklerine bağlıdır. Bu nedenle kullanılacak olan polimerin özelliklerinin, formülasyona uygunluğunun ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir.

Bu tez çalışmasında, vinil propiyonat-maleik anhidrit kopolimerine, ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak oldukça yaygın olarak kullanılan, parasetamol ilaç etken maddesi bağlanmasıyla oluşturulan polimerik ilaç taşıyıcı sisteminde, farklı fizyolojik pH değerlerinde kontrollü ilaç salınımlarının florimetrik yöntemle incelenmesi amaçlanmıştır.

1.1. İlaç Nedir?

İlaçlar, canlılarda gelişen hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan veya bir hastalık gelişmeden önlemini almak amacıyla farklı yollar ile uygulanan, doğal veya kimyasal preparatlardır. İlaçlar biyolojik sistemleri hem olumlu hem de olumsuz yönde etkiler (Girgin, 2017).

İlaç keşfi ve gelişiminin insan uygarlığının ilk günlerine kadar uzanan uzun bir geçmişi vardır. İlk ilaçların çoğunluğu bitkilerden ekstrakte edilmiş, hayvansal malzeme ve mineraller ile tamamlanmıştır. Elde edilen bu ilaçlar büyük olasılıkla insan ve hayvanlara uygulanıp etkileri gözlemlenerek deneme yanılma yöntemiyle geliştirilmiştir. İlaç keşfi ve gelişimi 1800'lerin sonunda bilimsel teknikleri takip etmeye başlamıştır. Bu tarihten sonra az miktarlarda üretilen bitki kaynaklı ilaçlar yerini büyük üretim kapasitesine sahip sentetik ilaçlara bırakmıştır. Kimyasal yöntemler kullanılarak sentezlenen ilaçlar 1900'lü yılların başında geliştirilerek ilaç endüstrisi kurulmuştur (Ng, 2015).

Kimyasal bileşikler, yaşayan organizmanın bünyesini teşkil eden yapı elemanlarını oluşturmak ve ona enerji sağlamakla kalmaz, aynı zamanda biyolojik ve fizyolojik fonksiyonlarını da düzenler. Bu amaçla kullanılan kimyasal bileşiklere ilaç (drug) ve bunların organizmada meydana getirdiği aksiyona da ilacın etkisi (drug effects) denilmektedir. Daha geniş bir ifadeyle **ilaç (tıbbi farmasötik ürün)**; canlılarda hastalıklardan korunma, tanı, tedavi ve bir fonksiyonun düzeltilmesi ya da canlı yararına değiştirilmesi için kullanılan, genellikle bir veya birden fazla yardımcı madde ile formüle edilmiş etkin madde/maddeleri içeren bitmiş dozaj şeklidir (İlaç ve Raporu, 2001).

İlaçların canlı hücre üzerindeki etkilerini inceleyen bilim dalına Farmakoloji denir. Farmakoloji, isminden de anlaşılacağı gibi eski Yunanca ilaç (pharmacon) ve bilgi (logos) kelimelerinden meydana gelir ve ilaçların bilimi olarak tanımlanabilir. Tıp bilimlerinin en yenilerinden olan Farmakoloji, tarihi gelişme içinde yavaş da olsa ilaçların, sihirbaz ve büyücülerin ellerinden alınarak, insanlara faydalı bir şekilde kullanılmasına yardım etmiştir (İlaç ve Raporu, 2001).

Bitkisel ilaçların elde edildiği bitkilerin karakterlerini, yapılarını, içerdikleri tesirli maddelerini makroskobik ve mikroskobik özellikleri ile araştıran bölümüne Farmakognozi, bu ilaçların hastaya verilecek şekilde hazırlanmasını ve yeni sentetik ilaçların yapılmasını öğreten bölümüne Farmasi (Pharmacy), ilaçların canlı organizmadaki fizyolojik etkilerini ve tesir tarzlarını hayvan deneyleriyle araştıran bölümüne Farmakodinami adı verilmektedir. İlaçların

organizmada, yaptığı kötü tesirleri inceleyen, onların antidotlarını bulmaya çalışan bölümü Toksikoloji ise artık adli tıbba yardımcı bir bilim haline gelmiştir (İlaç ve Raporu, 2001) ve (Canay, 1998-1999).

Sağlık hizmetinin ayrılmaz çok önemli parçalarından biri olan ilaç sanayi ise, beşeri ve veteriner hekimlikte tedavi edici, koruyucu ve besleyici olarak kullanılan sentetik, bitkisel, hayvansal ve biyolojik kaynaklı kimyasal maddeleri farmasötik teknolojiye uygun olarak, bilimsel standartlara göre belirli dozlarda basit veya bileşik farmasötik şekiller haline getiren ve seri olarak üreterek tedaviye sunan bir sanayi dalıdır (Tubitak, 2003).

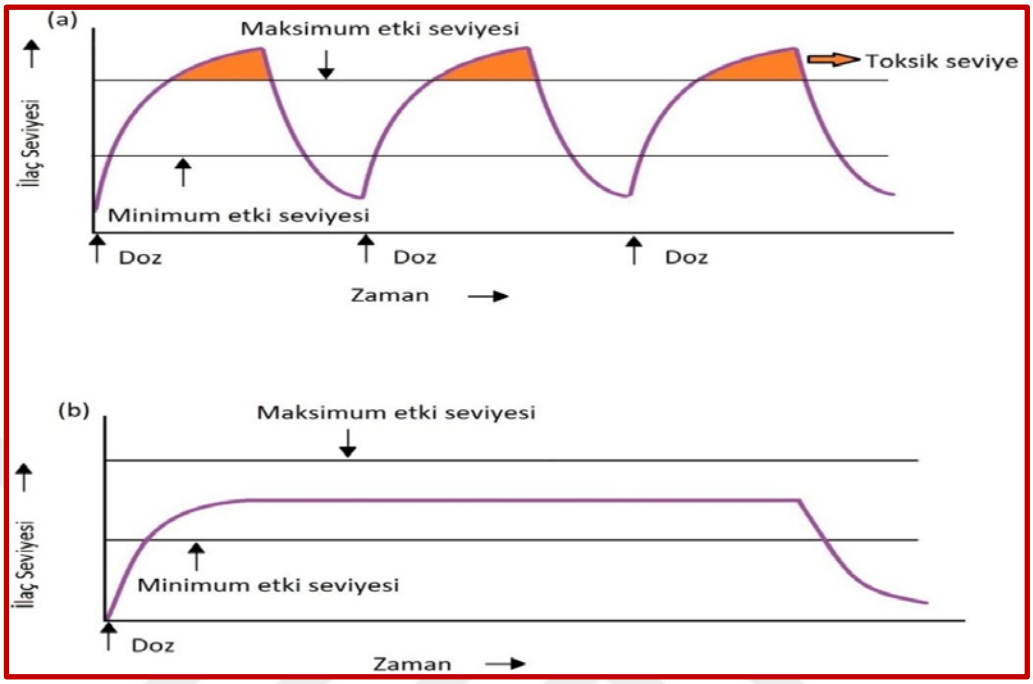
1.2. Klasik İlaç İletimi

Farmakokinetik alanında en büyük zorluk ilacın vücut dokusundaki (örneğin kan) terapötik düzeyinin tedavi süresince mümkün olduğunca uzun süre korunmasıdır. "Terapötik düzey" bir ilacın kan gibi bir vücut dokusunda önemli bir yan etki yaratmadan amaçlanan görevi yerine getirdiği derişimidir (Grassi ve Grassi, 2005).

İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler; ilacın sık ve tekrarlanan dozlarda alımını gerektiren, oral veya enjeksiyon şeklinde alınmasıdır. Özellikle enjeksiyon yoluyla ilaç alımı hasta uyumunun en az olduğu, yan etkilerin sık görüldüğü ve yüksek maliyetli bir tedavi yöntemidir. Klasik iletim sistemleri ani ve kontrolsüz ilaç salım kinetiğine sahiplerdir. Bu durumda ilaç emilimi, vücudun tedavi edici (terapötik) molekülü özümseme yeteneği tarafından kontrol edilir. Bu nedenle kan gibi farklı vücut dokularındaki ilaç derişimi, dozajın uygulanmasıyla ani bir artışa ve ardından aynı şekilde bir düşüşe uğrar. Sonuç olarak ilaç derişimi toksik seviyeyi aşabilir ve bir süre sonra tedavi edici etki seviyesinin altına düşebilir (Şekil 1.1-a). Yan etkiler her zaman yüksek dozlarda görülür ve kandaki derişimle orantılıdır. İlacın kandaki ilk yüksek derişimi (klasik ilaç dozlamasının ardından) istenmeyen yan etkilere sebep olur ve yeniden tedavi edici seviyenin altına düşmesi kademeli olarak ilaç direncinin gelişmesine yol açabilir (Grassi ve Grassi, 2005).

Kontrollü salım sistemlerinde ise amaç hedef dokulardaki (örneğin kan) ilaç derişimini mümkün olduğunca terapötik seviyede tutmaktır (Şekil 1.1-b). Bu şekilde klasik iletim sistemlerindeki yüksek ilaç derişimleri ile terapötik seviyeyi aşma ve ilaç derişiminin ani düşüşü ile terapötik seviyenin altına inme risklerinin önüne geçilmiştir. Sonuç olarak kontrollü salım

sistemleri ilacın yan etkilerini en aza indirir ve ilaç direnci ihtimalini azaltır. Ayrıca dozların sıklıkla alınmak zorunda kalınmaması hastada konfor sağlar (Grassi ve Grassi, 2005).



Şekil 1.1. Kandaki ilaç seviyeleri a) klasik ilaç dozlama b) kontrollü ilaç salımıyla dozlama (Grassi ve Grassi, 2005)

En uygun kontrollü salım sistemi, ilacın önceden belirlenmiş bir hızda salımı ile kan plazmasındaki veya istenen doku alanındaki terapötik seviyesinin korunması için tasarlanmış bir matris içinde tutulmuş ilaçtan oluşur (Singh ve Chauhan, 2009).

1.3. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Kontrollü salım kavramı 1938 yılına kadar gitmektedir. İlaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi; ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmaktır (Gürsoy, 2002). Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler "*kontrollü salım sistemleri"* dir. Organizma için gerekli olan etkin maddenin salım hızını kontrol ederek hedef hücreye bulaştıran sistemlere "*kontrollü salım sistemler"* adı verilir. Bir başka deyişle, kontrollü salım sistemleri ilacı taşıyan ve taşıdıkları ilacı istenilen hız ve sürede salabilen uygulama şekilleridir (Başar, 2006).

1950'li yıllarda çeşitli tarım ilaçlarının polimerik taşıyıcılar kullanarak salımı denenmeye başlanmıştır. 1960'ların ortalarında bu denemeler tıp alanına da girmiştir. İlk çalışmalarda etken madde diyaliz tüpü (Waitz ve ark., 1963) veya silikon kauçuk tüp (Folkman ve Long, 1964) içine konmuş veya bir polietilen matris içinde homojen olarak dağıtılmıştır (Öncel, 2013). 1970'li yıllarda çalışmalar büyük moleküllü (MA>600) ilaçların katı polimerlerden sürekli salımı yönünde olmuştur. İlaç salımını kontrol eden bir araç olarak polimerlerin kullanıldığı kontrollü salım sistemlerinde ilaç bir polimer yapıdan belli bir süre salınır (Kost ve Langer, 1984). Son yıllarda akıllı ilaç sistemleri biyomedikal ve farmakolojik alanda bilim adamlarının odak noktası olmuş, yeni malzeme ve teknolojilerin gelişimiyle salım sistemleri farmakolojik alanların yanı sıra proteinler gibi terapötik ajanlarda da kullanmaya başlanmıştır. Bütün kontrollü salım sistemlerinin amacı ilaçların güvenliğini ve tedavinin etkinliğini arttırmaktır (Langer, 1998).

Etken maddenin kontrollü ilaç salımının hedefi, ilacın vücudun en uygun bölgesine tedavi edici dozla salımını sağlamaktır. Bunun yanında, ilacın yan etkilerini azaltmayı, hastaya en az doz şeklinde verilmesini sağlamayı ve ilacın farmakolojik etkisini uzun süre tutmayı hedefler. Kontrollü salım sistemleri in vivo yarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanmasının önlenebilmesi ve yarılanma ömrünün uzamasını mümkün kılmaktadır. İlacın verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerde, ilaç-derişim profili oldukça dalgalıdır. Yani, ilacın plazma derişimi etkin düzeyin altına düşebilmekte ya da güvenilir düzeyin (toksik sınır) üstüne çıkabilmektedir. İlaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi veya toksik sınırın üstüne çıkması, etken maddenin boşa harcandığını ifade eder ve bu da hasta için istenmeyen durumlar oluşturabilir. Kontrollü ilaç salımında ise, yüksek ya da düşük doz ayrımı olmaksızın ilacın optimum değerde kararlı bir şekilde uzun bir periyot boyunca salınması amaçlanır. Günümüzde kontrollü salım sistemleri tıp, besin, tarım ve temizlik malzemeleri gibi birçok alanda kullanılmaktadır.

Bütün kontrollü salım sistemlerinin amacı ilaçların güvenliğini ve tedavinin etkinliğini arttırmaktır. Her etken maddenin etkili olduğu bir plazma aralığı vardır ve buna "*terapötik pencere*" denir. Etken madde kontrollü ilaç salımının hedefi ilacın vücudun en uygun bölgesine terapötik doz ile salımını sağlamaktır. Bunun yanında ilacın yan etkilerini azaltmak, hastaya en az doz şeklinde verilmesini sağlamak ve ilacın farmakolojik etkisini uzun süre tutmaktır (Langer, 1998).

İlaç alanındaki çalışmaların asıl amacı hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül bulabilmektir. Fakat yeni bir ilacın geliştirilmesinin uzun zaman alması, her zaman istenilen

sonucu vermemesi ve büyük bir ekonomik yük getirmesi gibi sebeplerden dolayı alternatif araştırmalara başlanmıştır. Bu arayışlardaki asıl hedef, ilaç dozunu minimuma indirmek, ilaç verme aralığını uzatmak ve hastayı ilacın yan etkilerinden koruyarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu amaç doğrultusunda yeni kontrollü salım sistemleri geliştirilmektedir. Son yıllarda kontrollü salım sistemlerinin büyük bir hızla gelişmesinin önemli bir nedeni de klasik ilaç salım şekillerindeki sakıncaların yanında yeni bir ilacın geliştirilmesi ve patentinin alınmasının 10 yıldan daha uzun bir süre gerektirmesidir. Bu nedenle ilaç firmaları araştırmalarını yeni ilaç geliştirmek yerine var olan ilaçların kullanım ömrünü ve etkinliğini uzatmaya yöneltmişlerdir (Yolcu, 2009)

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarımında temel hedef, biyoaktif moleküllerin yan etkilerini ve doz aşımını ortadan kaldırarak en etkin tedavi şekline ulaşmaktır. Bu nedenle kontrollü ilaç salım sistemi olarak kullanılmak üzere tasarlanan taşıyıcı sistemlerin (implantların) bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Taşıyıcı sistemi oluşturan polimerin kontrollü salıma imkan tanımaya yönelik molekül kütlesine sahip olması ve polimer ve bozunma ürünlerin in vivo ve in vitro uygulamalarda toksik etki yaratmaması beklenir. Taşıyıcı implant inert, biyouyumlu, mekanik dayanımı yüksek, istenmeyen salımları içermeyen güvenlikte olmalı, nakil uygulamaları, sterilizasyon ve fabrikasyon işlemlerinin de basit olarak uygulanabilmesini sağlamasının yanı sıra düşük işlem maliyeti ile üretilebilmelidir. Ancak, farmasotik alandaki gelişmelerle birlikte kontrollü salım sisteminde kullanılacak implantın yukarıda verilen özelliklerinin tümünün sergilemesinde yetersiz kalmaktadır (Fried, 2014).

İlaçların etki gösterebilmeleri için, önce etkin maddeyi taşıyan ve dozaj şekli adı verilen sistemlerden çıkmaları, daha sonra güvenli ve etkin olarak kana karışmaları, dokulara dağılmaları ve sonunda metabolize edilmeleri gerekir. Kana karıştıktan sonra dozun etkili miktarın üzerinde ve zehirli miktarın altında olan bir aralıkta sürdürülmesi gerekir. Alınan her doz ilaç, kanda kendine özgü yarılanma ömrüne göre bir doruk noktaya ulaşır ve daha sonra azalarak etkili miktarın altına iner, sonunda da tümüyle metabolize edilir. Geleneksel ilaçlarda alınan ilacın etki yerini seçmesi veya kana kontrollü olarak karışması söz konusu değildir ve her çıkış inişten sonra, tekrar yüksek dozda ilaç almak gerekir. Yeni ilaç uygulamalarında ise ilacın vücutta önceden planlanmış bir sürece göre etkinlik göstermesi ve daha uzun aralıklarla, düşük dozda ilaçla, yan etkiler görülmeksizin tedavi yapılması amaçlanmaktadır. Bu amaçlara kontrollü salım sistemleriyle ulaşılabilir ve ilacın dolaşımdaki ömrünü uzatma, emilimini hızlandırma ve etki yerine hedeflenebilirliğini sağlamanın yanında, aşıların koruyuculuğunu artırmada da başarı sağlanabilir (Kayaman-Apohan ve ark., 2013)

Kontrollü salım, aktif bir maddenin plazma düzeyinin belirli bir hedefe tasarlanan etkisini, belirli sabit bir hız ve süreyle göstermesi amacına yönelik etkili bir tekniktir (Chien, 1992) ve (Slovin ve Robinson, 1997).

Spesifik bölgelere etkili şekilde ilacın salımı için, geliştirilen bir sıra sistemler (örneğin, polimerik, misel ve lipozom nanopartiküller) planlanmaktadır. Geçtiğimiz yirmi yılda ilaç salım sistemlerinin verdiği avantajlar ilaç kullanımları için olanak sağlar. Bazı ilaç iletim sistemleri; çözünmez yapıda olan mikropartiküller, çözünebilir polimerler ya da biyobozunur doğal ve yapay polimerler, nanopartiküller, mikrokapsüller, miseller, lipoproteinler, lipozomlar, hücreler, dendrimerler ve hücre zarlarıdır (Shaik ve ark., 2012).

Uzun yıllar ilaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmek olmuştur. Ancak bu araştırmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenilen sonucu vermemesi alternatif arayışları başlatmıştır. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir ve bu beklentilere en iyi yanıtı veren kontrollü salım sistemleridir. Kontrollü salım sistemleri geliştirilmeden önce, uzun etki sağlayan, ilaç salımları birbirinden farklı olan değişik isimlerle ifade edilen birçok sistem vardır (Gürsoy A., 2014).

Kontrollü salım, etkin bir maddenin belirli bir sistem içerisinden istenen miktarda, istenen sürede ve istenen hızda çıkmasının tasarımının yapıldığı bir yöntemdir. Bu tip sistemler çoğunlukla tıbbi alanlarda kullanılmaktadır ve bu alanda kontrollü ilaç salım sistemleri adını almaktadır. İlaç salım sistemleri, ilaç salımını sağlayan ve birbirinden farklı kinetiklere sahip olan sistemlerdir. Geleneksel yöntemlerden farklı olan salım sistemleri iki grup altında toplanır: Geciktirilmiş salım sistemleri ve uzatılmış salım sistemleri. Uzatılmış salım sistemleri ise kontrollü salım sistemleri ve sürekli salım sistemleri olmak üzere iki alt başlık altında toplanabilir (Özgündüz H.İ., 2006).

İlaç salım sistemleri ile ilgili genel bazı özellikler şöyle sıralanabilir:

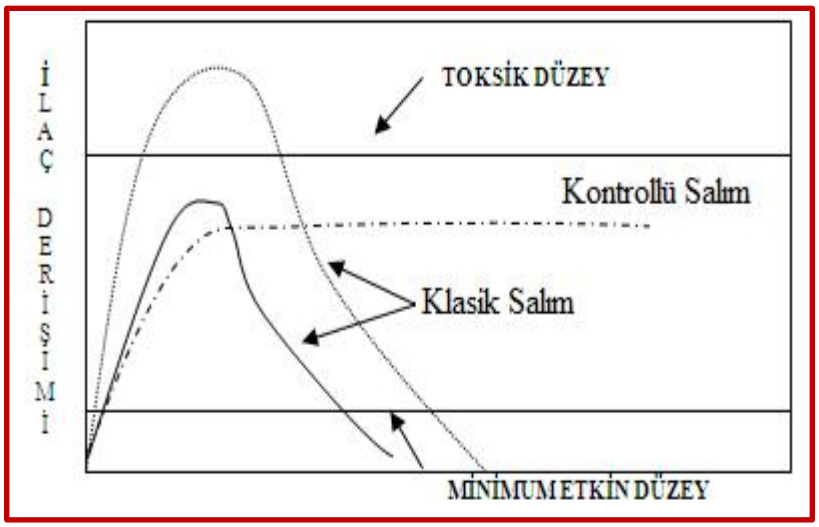
- ***Tekrarlanan doz içeren sistemler (repeat action systems):*** Dozaj içinde etken maddenin birden fazla (iki veya üç) dozu vardır ve bu dozlar belli zaman aralıkları ile salınırlar.
- ***Geciktirilmiş salım sistemleri:*** Etken maddenin sistem salımı belli bir bölgede olmaktadır. Genellikle enterik kaplı tabletler için kullanılır.

- ***Sürekli salım sistemleri:*** Bu sistemler etken maddenin plazma veya doku düzeyini alışmış şekillere göre daha uzun devam ettirebilirler. Ancak sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilenebildiği için salım mekanizmasını önceden belirlemek güçtür. Genellikle salım hızı birinci derecede kinetik uyumludur (Özgündüz H.İ., 2006).

İlaç iletim sistemlerinin önemli hedefi, ilacın dokuya sürekli ya da aralıklı olarak problemsiz etkili şekilde varmasını sağlamaktır. Polimerlerin fiziksel, kimyasal ve mekanik özelliklerinden dolayı bu işlemi iyi bir şekilde yerine getirebilir. Polimerler sentetik ya da doğal olurlar. Doğal kaynaklardan alınan polimerlere biyopolimerler denir; selüloz, jelatin ve polisakkaritler gibi bilinen birden fazla büyük yapılar birer biyopolimerdirler (Kalia ve ark., 2011; Çelik, 2019).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarımında temel hedef, biyoaktif moleküllerin yan etkilerini ve doz aşımını ortadan kaldırarak en etkin tedavi şekline ulaşmaktır. Bu nedenle kontrollü ilaç salım sistemi olarak kullanılmak üzere tasarlanan taşıyıcı sistemlerin (implantların) bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Taşıyıcı sistemi oluşturan polimerin kontrollü salıma imkan tanımaya yönelik molekül kütlesine sahip olması, polimer ve bozunma ürünlerinin in vivo ve in vitro uygulamalarda toksik etki yaratmaması beklenir. Taşıyıcı implant inert, biyouyumlu, mekanik dayanımı yüksek, istenmeyen salımları içermeyen güvenlikte olmalı, nakil uygulamaları, sterilizasyon ve fabrikasyon işlemlerinin de basit olarak uygulanabilmesini sağlamasının yanı sıra düşük işlem maliyeti ile üretilebilmelidir (Yolcu, 2009; Fried, 2014).

İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet veya kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklinde gerçekleşmektedir ve bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarda ilaç alımını gerektirmektedirler. Kandaki ilaç düzeyinin zamanla değişimini gösteren grafik incelendiğinde (Şekil 1.2) ilaç alımını takiben kandaki ilaç derişiminin başlangıçta bir süre arttığı, daha sonra çok kısa bir süre için sabit kalarak hızla azaldığı dikkati çekmektedir. Derişimin düşme süresi, ilacın parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. İlacın kan plazmasındaki derişimi, etkin düzeyin altına düşebilir ya da toksik bölgeye çıkabilir. Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler boşa harcanmış ilaç miktarlarını ifade eder. Ayrıca, ilaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi ya da toksik düzeyin üzerine çıkması hastada istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).



Şekil 1.2. İlaç alımının ardından kandaki ilaç düzeyinin değişimi (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001)

Alışılmış dozaj şekillerinde ilacı plazmada etkili dozda tutabilmek için ilacın sıklıkla alınması gerekmektedir. Örneğin alışılmış dozaj şekli alındıktan bir süre sonra etkin maddenin ortamdaki konsantrasyonu yükselmeye başlar, 3-4 saat gibi kısa bir süre sonra konsantrasyon düşer ve yeni bir doz alınması gerekir. Fakat bütün bu tedavi sırasında ilacın ortamdaki düzeyi toksik alana çıkabilir veya etkisiz alana düşebilir. Kontrollü salım sistemlerinde ise belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde düzeyi istenilen sürede sabit kalır ve hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur. Plazmadaki etkin madde düzeyi değişmediği için başarılı bir tedavi oldukça düşük dozla sağlanabilir. Kontrollü salım sistemiyle verilen etkin madde kapalı bir sistem içinde olduğu için, bulunduğu ortam koşullarından etkilenmez. Kontrollü salım sistemleri bir bilgisayar gibi önceden programlanan hız ve düzeyde salım yaparlar ve ortam şartlarından etkilenmezler. Bu durum hastalar arası farklılıkları en aza indirir. Oysa alışılmış dozaj şekilleri ortam şartlarından etkilenir. Etkin madde, tedavisi istenilen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye gönderilebilmektedir. Tedavi sırasında etkin maddenin yan ve toksik etkilerinin görülmemesi, sık sık ilaç alımına gereksinim duyulmaması hastaya ve hasta bakımı yapan kişilere büyük kolaylık sağlar (Gürsoy, 2002).

Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yönteminde yoktur. Kullanılan etkin maddenin yapısına ve özelliklerine göre hazırlama yöntemi belirlenir. Örneğin, dozu fazla olan etkin maddelerin (sülfonamidler) kontrollü salım sistemi hazırlanamaz. Yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar için uygun bir dozlama şekli değildir. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçların da zaten kontrollü salım şeklini

hazırlamaya gerek yoktur. Yarılanma ömrü 4 saat civarında olan ilaçlar en uygun olanlarıdır (Gürsoy, 2002).

1.4. Kontrollü Salım Sistemlerin Avantajları ve Dezavantajları

1.4.1. Kontrollü salım sistemlerinin avantajları

Kontrollü salım sistemlerinin avantajları (Dikici, 2017):

- Etkin maddenin sabit ve önceden planlanan hızda salımı sağlanmakta ve bu şekilde etkin maddenin kan konsantrasyon seviyesi düzgün olmaktadır. Sürekli olarak terapötik aralıkta kalan ve bu bölgedeki iniş ve çıkışları minimize edilen bir etkin madde salımı sağlanmaktadır. Bu şekilde, önceden planlanan süre boyunca vücutta etkin maddenin kan konsantrasyon seviyesi sabit tutulabilmektedir.
- Hastada uzun süre sabit terapötik kan düzeyi sağlanabildiği için farmakolojik cevap da uzun ve üniform olmaktadır.
- Hemen salım yapan konvansiyonel ilaç şekillerinde ortaya çıkabilen pik konsantrasyonlarının sebep olduğu yan etkilerin şiddeti ve sıklığı azaltılabilmektedir.
- Etkin madde salımı kontrollü olduğu için, yüksek konsantrasyonlarında mide-bağırsak mukozasında tahriş yapabilecek maddelerin bu zararlı etkileri azaltılabilmekte veya önlenebilmektedir.
- Kullanılan toplam etkin madde miktarı azalmaktadır.
- Uzun süreli uygulamalarda etkin madde birikimine bağlı toksik etkiler minimuma indirilebilmektedir.
- Hasta uyumu, konvansiyonel ilaçlara göre daha iyidir. Günde birkaç kez ilaç alma gereksinimi ortadan kalkmakta, dozların sayısı ve sıklığı azalmakta, hastanın gece ilaç alımı ya da ilaç almayı unutması gibi durumların önüne geçilebilmektedir.
- Hastaneler açısından ilaç dağıtımı ve süresini minimuma indirmekte, reçete hazırlama işlemleri azalmakta ve dolayısıyla ekonomik avantajlar sağlanmaktadır.
- Hasta doku ve organlara hedeflemenin yapılabildiği sistemlerdir. Bu sayede kullanılan etkin maddenin sistematik yan etkileri azalmış, sistemik verişe göre de doz azalmış olmaktadır (Kurşun, 2008).

1.4.2. Kontrollü salım sistemlerinin dezavantajları

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin yukarıda sayılan avantajlarının yanı sıra dezavantajları da mevcuttur. Kontrollü salım sistemlerinin dezavantajları (Dikici, 2017):

- Tedavi sırasında herhangi bir yan etki görüldüğünde veya herhangi başka bir sebeple tedavinin kesilmesi düşünüldüğünde konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi bu tedaviyi hemen kesmek mümkün olmamaktadır (özellikle implantlar ancak ikinci bir cerrahi işlemle çıkartılabilmektedir, oral olarak alınanlarda bile ilacın salım süresi uzun olduğu için tedavinin kesilmesi zaman alır).
- Doz seçimi limitlidir (genel olarak kırılmazlar, toz hale getirilemezler ve suda çözünmezler, bu nedenle de belirli bir dozda hazırlanan tek bir ilaç şeklinin diğer bazı konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi kişiye göre daha alt birimdeki dozlara bölünmesi mümkün olmayabilir).
- Formülasyonlarda kullanılan etkin madde dozu yüksek olduğundan, kullanım sırasında herhangi bir sebeple (ilacın mekanik mukavemetsizliği, ilacın çiğnenmesi, ezilmesi, alkolle alımı gibi) hızlı salım olduğunda etkin madde miktarı vücutta toksik düzeylere ulaşabilir.
- İlacın hasta tarafından alınmasının unutulması, tedavi sırasında etkide azalma riskinin diğer ilaç şekillerine göre daha fazla olmasına neden olmaktadır.
- Kompleks formülasyon yapıları nedeniyle, bazı stabilite sorunlarıyla karşılaşılabilir ve bu sorunlar etkin maddenin planlanandan daha yavaş ya da daha hızlı salımına neden olabilmektedir.
- Formülasyonlarının geliştirilmesi ve üretimi diğer ilaç şekillerine göre daha pahalıdır (Karaca İ., 2006)

1.5. Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler

Kontrollü salım sistemlerinden birçoğunun yapı taşı polimerlerdir ve ilaç salım hız ve süreleri polimerlerle ayarlanır. Kullanılış yoluna, amacına ve ilacın özelliklerine göre bir veya birkaç polimer kullanarak sistem hazırlanır. Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerlerin seçiminde, kullanılış yolu, etkin maddenin cinsi, dozu ve salım süresi dikkate alınır. Öncelikle kullanılış yolu değerlendirilir. Etkin maddeler değişik yollarla vücuda verilirler. Oral, nazal, bukal, oküler, rektal ve vajinal yollar dışında injeksiyon ve transdermal

yollarla kullanılır. Her kullanış yolunun kendine ait avantaj ve dezavantajları vardır. Doğru seçimin yapılmasında etkin maddenin cinsi, dozu ve etki süresi önemli rol oynar, (Gürsoy A., 2014; Dikici, 2017).

Fizyolojik koşullarda biyolojik olarak uyumlu bileşenlere ayrılabilen ve parçalanabilen polimerler ilaç taşıma sistemlerinin hazırlanmasında biyolojik olarak parçalanabilir olmayan polimerlere göre daha çok tercih edilir (Markland ve Middleton, 2013). İlaç taşıyıcı sistemlerinde kullanılan polimerlerin sınıflandırılması ve her grupta yer alan polimer örnekleri Çizelge 1.1'de yer almaktadır (Tüylek, 2017).

Çizelge 1.1. İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler (Fung ve Saltzman, 1997; Tüylek, 2017)

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

Kontrollü salım sistemlerinde polimerler genel olarak biyoparçalanabilen ve biyoparçalanmayan polimerler olmak üzere iki grupta sınıflandırılır.

1.5.1. Biyoparçalanan polimerler

Biyoparçalanan polimerler suda çözünmezler fakat biyolojik sıvılarla temas edince kimyasal ve fiziksel değişime uğrarlar. Biyolojik parçalanmada özellikle yığın parçalanmada iki aşama vardır. Birinci aşama, moleküler bağların rastgele kopmasıdır ve bunun sonucunda değişen molekül ağırlığı, polimerin mekanik özelliklerinde ve morfolojisinde değişimlere

neden olur, ama ağırlık kaybı olmaz. İkinci aşama, zincir kopması ve ölçülebilir ağırlık kaybıdır. Bu aşamada polimerin molekül ağırlığı iyice azalır ve yapıdan koparak çözünen en küçük birim oligomerler oluşur. Bu oligomerler en yakın dokuya difüze olacaklarından biyolojik olarak uyumlu olmaları istenir. Vücutta parçalanabilen polimerlere polilaktik asit, poliglikolik asit, polianhidrit, polikaprolakton vb. örnek olarak verilebilir, (Gürsoy A., 2014; Dikici, 2017).

Parçalanabilen bağlar üç grupta toplanabilir ve bu gruplandırma parçalanabilen bağın bulunduğu yere göre yapılır. Parçalanan bağ, polimer ana zincirinde, çapraz bağlarda ya da yan zincirlerde olabilir. Polimerlerin parçalanması, hidrolitik veya enzimatik mekanizmalarla veya her ikisiyle birden olur. Polimerlerin parçalanmasında hangi mekanizmanın daha fazla olduğu birçok faktöre bağlıdır, özellikle parçalanma ortamı önemlidir. Ayrıca parçalanma bu mekanizmalardan biri ile başlayıp diğerine dönüşebilir. Bu parçalanma sonucu oluşan ürünler vücut tarafından tekrar absorbe edilir veya normal biyolojik yolla elimine edilir. Hidrolizle parçalanan polimerler; polilaktik asit, poliglikolik asit, polikaprolakton, polianhidritler, poliorto-ester ve polialkil-siyanoakrilattır. Enzimatik olarak parçalanabilenler, poli(L-arjinin), poli(L-aspartik asit), poli(L-glutamik asit) ve poli[N-(2-hidroksietil)-L-glutamin] gibi birçok poliamino asitlerdir (Gürsoy A., 2014; Dikici, 2017).

1.5.2. Biyoparçalanmayan Polimerler

Biyoparçalanmayan polimerler biyolojik ortamda parçalanmazlar. Bu polimerler hidrofil veya hidrofob yapıda olurlar. Hidrofil polimerler hidrojeller olarak adlandırılırlar, suda çözünmez ama şişerler. Hidrofob polimerler vücutta aşınmayan bu polimerlerdir, suda çözünmez ve şişmezler. Başlıca örnekler, silikonlar ve poli(etilen vinil asetat) kopolimeridir (PEVAc)(Gürsoy A., 2014; Dikici, 2017).

Hidrojeller hazırlanma yöntemlerine göre homopolimer veya kopolimer yapıda olabilir. Bağlı yan grupların yapısına göre nötral veya iyonik olarak, fiziksel yapılarına göre, amorf, yarı kristal, hidrojen bağlı, süper molekül veya hidrokolloid agregatlar olarak sınıflandırılabilir. Hidrojellerden ilacın salımı tamamlanıncaya kadar biyolojik aktivite korunur. Son yıllarda değişik mekanizmalarla ilaç salabilen hidrojeller hazırlanmıştır (Çolak, 2009; Dikici, 2017).

Hidrojeller düşük çapraz bağ yoğunluğuna sahip olduğu için çeşitli ilaçlar, peptidler ve proteinler için taşıyıcı olarak kullanılırlar. Hidrojeller dış çevreye (pH, sıcaklık, iyon derişimi)

karşı cevap verdikleri için, şişme özellikleri ve ilaç moleküllerinin difüzyonunu kontrol ettiği için kontrol salım sistemlerinde oldukça kullanışlı polimerlerdir (Oral ve Peppas, 2006).

1.6. Polimerik Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

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

- İlaçların sistemden difüzyonu,
- Bir kimyasal ya da enzimatik reaksiyonla sistemin bozunmasını takiben ilaç salımı ya da ilaç molekülünün sistemden kopması,
- Sistemin şişmesi ya da ozmoz yoluyla çözücü hareketlenmesi,
- Fizyolojik bir gereksinime cevap olarak salımının gerçekleşmesidir.

Ayrıca bu mekanizmaların kombinasyonu da mümkündür.

Polimerik kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaç salınımını kontrol eden mekanizma ve uygulama alanları göz önüne alınarak sınıflandırılabilir. Salınım mekanizmasına göre ilaç salım sistemleri (Sözmen, 2008):

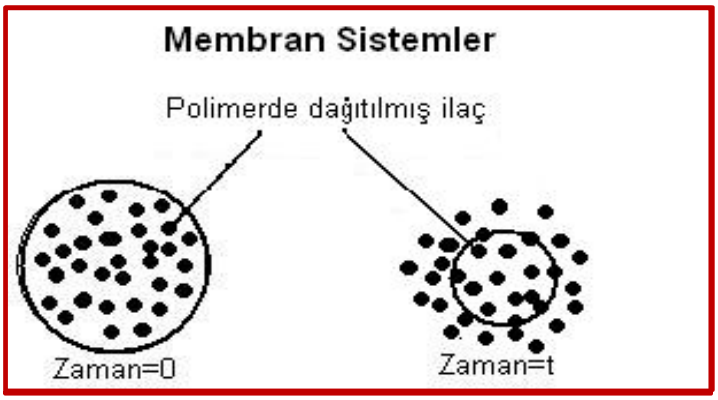
1) Difüzyon Kontrollü
    a. Membran Sistemler
    b. Matris Sistemler
2) Kimyasal Kontrollü Sistemler
    a. Vücutta Aşınan Sistemler
    b. Zincire Takılı Sistemler
3) Çözücünün Harekete Geçirildiği Sistemler
    a. Şişme Kontrollü Sistemler
    b. Ozmotik Kontrollü Sistemler
4) Diğer Sistemler
    a. Manyetik Kontrollü Sistemler
    b. Ultrasonik Sistemler
    c. Ortama Duyarlı Sistemler

1.6.1. Difüzyon kontrollü sistemler

Difüzyon kontrollü sistemler en yaygın olarak kullanılan sistemlerdir. Membran ve matriks olmak üzere iki şekilde hazırlanırlar (Arslan A., 2006; Sözmen, 2008).

1.6.1.1. Membran sistemler

Bu sistemlerde ilaç, şişen veya şişmeyen polimerik tabaka ile çevrili bir depoya konur. İlacın polimerik tabakadan difüzyonu bu sistemlerde salım hızını kontrol eden basamaktır (Şekil 1.3). Membran sistemler tabaka, film, kapsül, mikrokapsül, içi boş elyaf gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilir (Sözmen, 2008).



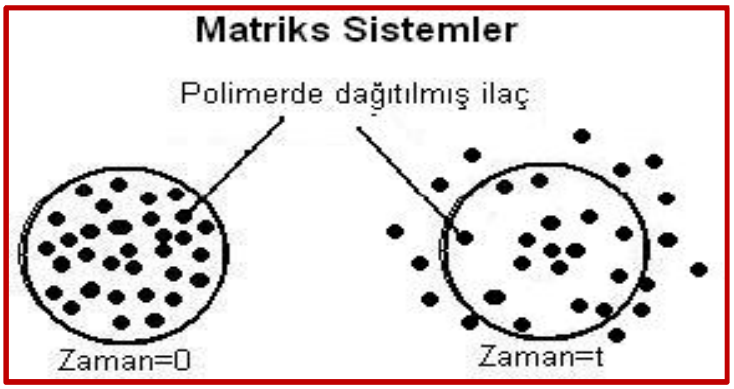
Şekil 1.3. Membran sistemler (Sözmen, 2008; Çelik, 2013)

Membran sistemlerin farmosötik açıdan en önemli üstünlükleri sıfırıncı dereceden salım kinetiğine, başka bir ifade ile sabit salım hızına kolaylıkla ulaşmasıdır (Bruck, 1983). Bunun için sistemin ilacı taşıyan depo bölümünde ilaç konsantrasyonun sabit tutulması yeterlidir. Bunun için depo bölümüne doymuş ilaç çözeltisi konur ve bu fazladan toz ilaç bu çözeltide dağıtılır. Böylece, ilacın depo bölümünde her zaman sabit doygunluk konsantrasyonunda kalması sağlanır ve bunun sonucu olarak da sistemden sıfırıncı dereceden salım gözlenir (Sözmen, 2008; Çelik, 2013)

Membran sistemlerin dezavantajı ise genellikle vücutta parçalanmamalarıdır, bu nedenle deri altı implantasyon şeklinde kullanımdan sonra cerrahi işlemle uzaklaştırılmaları gerekir. Polimerik yapıda oluşabilecek çatlak veya yırtılmalar, ilacın aşırı yüklenmesine neden olur, bu da tehlikeli bir durumdur (Sözmen, 2008; Çelik, 2013)

1.6.1.2. Matris Sistemler

Bu sistemlerde ilaç katı polimer içinde çözülür veya dağıtılır. Membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını kontrol eden basamak ilacın polimer matris içindeki difüzyonudur. Şekil 1.4'de matris sistemlerin gösterimi yer almaktadır. Membran sistemlere göre matris sistemlerin fabrikasyonu daha kolay ve ucuzdur. Ancak ilacın polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sıfırıncı dereceden salım kinetiğine ulaşılamaz (Sözmen, 2008; Çelik, 2013)



Şekil 1.4. Matris sistemler (Sözmen, 2008; Çelik, 2013)

Dikdörtgen kesitli bir polimer matristen ilacın salım hızı zamanla azalır. Böyle bir matristen önce yüzeye yakın ilaç molekülleri salınır. Daha sonra matrisin derinlerindeki moleküller difüze olur. Difüzyon hızı sabit olduğundan, gitmesi gereken yolu daha uzun olan derinlerdeki moleküllerin matristen çıkması daha uzun zaman alır, dolayısıyla salım hızı düşer (Sözmen, 2008; Çelik, 2013).

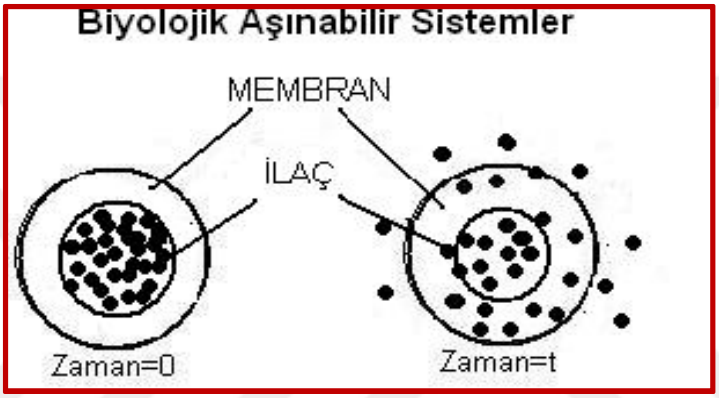
Matris sistemlerde sıfırıncı dereceden kinetiğe dolayısıyla sabit salım hızına ulaşılması için, matris özel geometrik şekillerde hazırlanır. Difüzyon uzaklığının artmasıyla salım hızındaki azalmanın, uzaklıkla salım yüzeyinin artırılarak giderilebileceği düşüncesinden hareketle, değişik geometrik şekillerde matrisler hazırlanmaktadır. En iyi sonuçlar yalnızca iç yüzeyinden salımın olduğu silindirik bir elemanda ve yalnız merkezinde küçük bir bölümü salım için bırakılmış, diğer yüzeyleri ilacı geçirmeyecek şekilde kaplanmış bir yarı küre ile elde edilir (Sözmen, 2008; Çelik, 2013).

1.6.2. Kimyasal kontrollü sistemler

Bu tip sistemlerde kimyasal reaksiyon sonucu etkin madde salım hızı saptanmaktadır. Kimyasal kontrollü sistemler, vücutta aşınan ve zincire takılı sistemler olmak üzere iki gruba ayrılırlar (Sözmen, 2008; Yüksel ve Özdemir, 2008)

1.6.2.1. Vücutta aşınan sistemler

İnert polimerlerin, deri altına implante edilen sistemler ve benzeri uygulamalarda kullanımları sınırlıdır. Bu uygulamalarda, ilaç salımı tamamlandıktan sonra sistemin cerrahi operasyonla çıkarılması gerekir. Bu nedenle implant ve benzeri uygulamalarda vücutta aşınan matrisler tercih edilir. Vücutta aşınan polimerlere, vücutta parçalanan veya vücutta absorbe olan polimerler de denebilir. Canlı organizmada hidroliz olabilen sentetik veya doğal polimerler bu kelimelerle tanımlanır (Osada ve Takeuchi, 1981; Sözmen, 2008)



Şekil 1.5. Biyolojik aşınabilir sistemler (Sözmen, 2008; Çelik, 2013)

Bu sistemlerde matrislerde olduğu gibi ilaç polimer içinde dağıtılır. Ancak matris sistemlerde salım süresince polimer faz değişmeden kalıp, ilaç difüzyon ile salınırken vücutta aşınan sistemlerde aşınmayla polimer faz zamanla azalır (Şekil 1.5).

Polimer matris aşınmaya uğrarken ilaç salınır. Vücutta aşınan matris tipi ilaç salım sistemlerinde salınım hızı difüzyon veya aşınma ile kontrol edilir. Eğer matrisin aşınması ilacın difüzyonuna göre oldukça yavaş ise, salım difüzyon kontrollüdür. Eğer ilaç matris içinde immobilize edilmiş ise, dolayısıyla difüzyon aşınmaya göre yavaşsa, ilaç salım hızı aşınma kontrollüdür (Sözmen, 2008; Çelik, 2013).

Bu özellik aşınmaya uğramayan sistemlere göre önemli bir üstünlük sağlar. Aşınmaya uğrayan polimer matris vücut tarafından absorbe edildiği için bu tür implantların kullanımında cerrahi işlem gerektirmez. Ancak parçalanma ürünlerinin toksik, immunojenik veya kanser yapıcı olabilecekleri göz önünde tutulmalıdır (Sözmen, 2008).

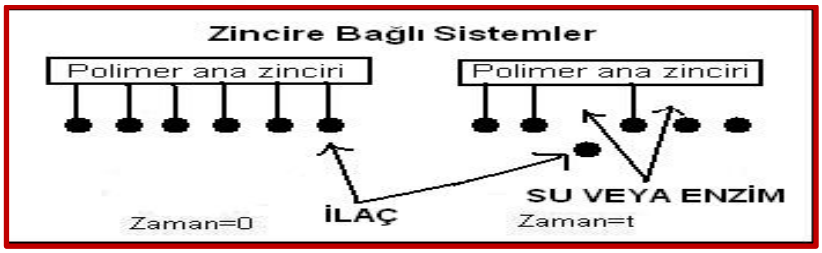
Moleküler düzeyde polimerlerin aşınmasını açıklayan üç mekanizma vardır (Langer ve ark., 1981). Birinci mekanizmaya göre aşınma, polimer yapısındaki çapraz bağların hidroliziyle

olur. İkinci mekanizma, suda çözünmeyen ancak, yan grupların hidrolizi, iyonizasyonu ya da protonasyonuyla çözünür hale geçen polimerlerin aşınmasını açıklar. Üçüncü mekanizmayla aşınmada, suda çözünmeyen polimer ana zincirin hidroliz ürünleri düşük molekül ağırlıklı, suda çözünen moleküllerdir (Sözmen, 2008).

Pratikte yalnızca yüzey aşınmasının gözlendiği ideal ilaç salım sistemleri çok az sayıdadır. Yüzey aşınmasının yanı sıra kütle aşınması da gözlenir. Bu yaklaşımla kullanılan polimerik matrislerde aşınmayla birlikte difüzyon da ilaç salım hızını kontrol eder. Dolayısıyla vücutta aşınan sistemlerde salım olayını incelemek oldukça güçtür (Sözmen, 2008).

1.6.2.2. Zincire takılı sistemler

Bu sistemlerde ilaç bir polimer zincire kimyasal olarak bağlıdır ve bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile ilaç salınır (Şekil 1.6) Bu tür polimer-ilaç bileşimleri, zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini artırmak veya ilacı belirli hücre veya organlara hedeflemek amacı ile kısa süreli (bir kaç saat) uygulamalarda kullanılmaktadır (Sözmen, 2008)



Şekil 1.6. Zincire Takılı Sistemler (Sözmen, 2008)

Polimer çözünen veya çözünmeyen tipte olabilir. Bu tür polimer-ilaç bileşimleri, zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini artırmak veya ilacı belirli bir hücre veya organa hedeflemek amacıyla kısa süreli uygulamalarda kullanılır (Sözmen, 2008).

Zincire takılı sistemleri diğer kontrollü salım sistemlerine göre bir üstünlüğü, sistemin ağırlıkça % 80'inin ilaç olmasıdır. Geleneksel pek çok taşıyıcı sistemde yapının ağırlıkça % 70-90'ının polimer faz olduğu düşünülürse, ekonomik açıdan avantaj kabul edilebilir (Sözmen, 2008).

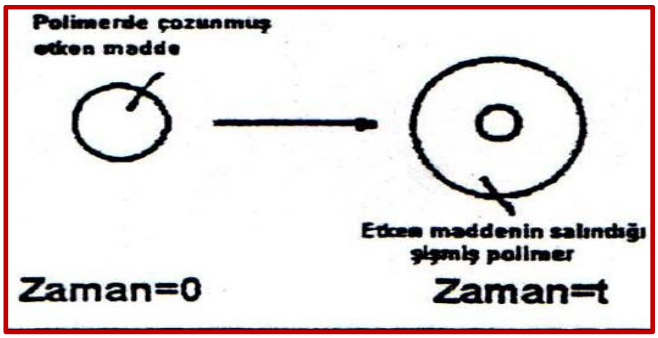
1.6.3. Çözücünün harekete geçirildiği sistemler

Çözücünün harekete geçirildiği sistemlerde etkin maddenin polimerden salınmasında ortamdaki sıvının önemli rolü vardır. Bu sistemler, şişme kontrollü sistemler ve ozmotik kontrollü sistemler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Sözmen, 2008; Yüksel ve Özdemir, 2008).

1.6.3.1. Şişme kontrollü sistemler

Bu sistemlerde etkin madde polimer çözeltisinde çözülür, dağıtılır. Daha sonra çözücü buharlaştırılarak uzaklaştırılır, çözücüsüz camsı polimer matriksi elde edilir. İlacın bu katı faz içerisindeki difüzyonu göz önüne alınmayacak boyuttadır. Bu sistem tipik şişebilen bir farmasötik formülasyondur. Biyolojik ortamda, sıvının matris içine girmesiyle birlikte polimer şişer ve etkin madde polimer içinde difüze olarak dışarı doğru salınır (Şekil 1.7) (Sözmen, 2008)

Bu sistemlerde salım hızı sıvının polimer içine difüzyonu ile tanımlanmaktadır (Yüksel ve Özdemir, 2008).



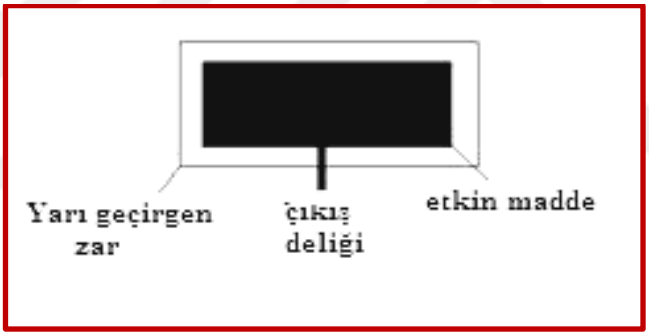
Şekil 1.7. Şişme Kontrollü Sistemler (Sözmen, 2008)

Bu şişme biçiminde iki ara yüzey dikkat çeker. Bunlardan ilki camsı bölgeyi kauçuğumsu bölgeden ayıran sınır olup şişme ara yüzeyi olarak tanımlanır ve V hızıyla camsı bölgeye doğru ilerler. İkinci bölge kauçuğumsu polimeri çözünme ortamından (polimer ara yüzeyi) ayıran sınırdır ve dışarı doğru hareket eder. Polimer moleküllerin çapraz bağlı olmadığı durumda çözücünün polimer faz içine difüzyonu sonucu polimer çözünür. Çözünmeyi önlemek için yarı kristalin halde, çapraz bağsız ya da amorf, çok az çapraz bağlı polimerlerle çalışılabilir. Kristalin bölgeler ve çapraz bağlar çözünmeyi engellerler. Bu sistemlere şişebilen, vücutta

aşınmayan salım sistemleri adı verilir. Çözünmeyi engelleyen çapraz bağlara rağmen, polimer kimyasal parçalanma (hidroliz gibi) veya biyolojik yıkım nedeniyle çözünebilir (Sözmen, 2008).

1.6.3.2. Ozmotik kontrollü sistemler

Bu sistemlerde ilaç yarı geçirgen bir membran içindedir. Genellikle ilaç konsantrasyonu doygunluk sınırının üstündedir ve ozmotik işlemi içeren bir tuz içerebilir. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarı geçirgen bi membranın gözeneklerinden içeri girer ve ilacı çözmeye başlar. İlaç bu membrandan difüze olamayacağı için, tek çıkış yolu olan sistemin uygun bir yerine lazerle açılmış olan delikten salınır (Şekil 1.8). Bu sistemlerden salım genellikle sıfırıncı derecedendir, yalnızca ozmos olayı ile kontrol eder (Sözmen, 2008; Çelik, 2013).



Şekil 1.8. Ozmotik kontrollü sistemler (Dikici, 2017)

1.6.4. Diğer sistemler

1.6.4.1. Manyetik kontrollü sistemler

Bu sistemlerde ilaç ve manyetik taneler bir polimer matrisi içinde düzgün olarak dağıtılmıştır. İlaç, difüzyon kontrollü matriks sistemlere benzer biçimde salınır ancak manyetik alan uygulandığı için ilaç çok daha hızlı salınır. Manyetik kontrollü sistemler, ilacın salım hızının dışarıdan kontrol edilebilmesine ve hızın istenen şekilde ayarlanabilmesine olanak verir (Sözmen, 2008).

1.6.4.2. Ultrasonik sistemler

Bu sistemlerde de manyetik sistemlerde kullanılan polimerler kullanılır. Ancak salım işleminin başlatılması ultra ses dalgaları ile sağlanır. Bu sistemler şeker hastalarının tedavisinde kontrollü insülin verilmesi için kullanılmak üzere planlanmıştır (Sözmen, 2008).

1.6.4.3. Ortama duyarlı sistemler

pH, sıcaklık, sistemin bulunduğu ortam türü ve bu ortamdaki etken maddeler gibi ortam koşulları değiştirilerek ilaç taşıyan polimer yapının şişme büzülme davranışları değiştirilmekte ve ilaç salımı kontrol edilmektedir. Bu çalışmalarda hidrojeller kullanılmaktadır (Sözmen, 2008).

1.7. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (ya da steroid dışı yangı önleyici ilaçlar), kısaca NSAİİ, analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve anti-inflamatuvar (inflamasyonu azaltıcı) ilaçlardır. Çoğu organik asit yapısında olan ve yapısal olarak genellikle heterojen olmalarına rağmen benzer terapötik etki ve yan etki gösteren bir ilaç grubudur. Asetilsalisilik asid (Aspirin) bu grubun ptototip ilacıdır. "Non-steroidal" terimi bu ilaçları benzer etkileri olan steroidlerden ayırmak için kullanılır (Buer, 2014; GÖKTÜRK, 2017). Anti-inflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü anti-inflamatuvar ilaçlar olan glukokortikoidlere göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri de güçlü analjezikler olan, fakat anti-inflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklerinkine göre genellikle zayıftır. NSAİİ'ın en çok kullanılan ilaç gruplarından olmasını sağlayan özelliklerinin başında narkotik analjezikler gibi bağımlılık potansiyeli taşımaması ve sedasyon veya solunum depresyonu yapmaması ve glukokortikoidler kadar yan etkiye sahip olmaması gelmektedir (Kayaalp, 2015; GÖKTÜRK, 2017). İlk NSAİİ olan asetilsalisilik asid'in (ASA) Felix Hoffman tarafından 1897'de sentezinin üzerinden yüz yıldan fazla zaman geçmiştir. 1897 yılında Aspirin'in bulunmasından sonra NSAİİ terimi ilk kez 1949 yılında fenilbutazon için kullanılmış ve bu tarihten sonra da birçok benzer etkili preparat kullanıma sunulmuştur. 1971'de Sir John Vane tarafından etki mekanizmasının silooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu olduğu saptanmıştır. Gelişmeler, COX enziminin tek

bir molekül olmadığının ve izomerlerinin bulunduğunun saptanması, etki mekanizmalarının anlaşılması ile kullanım alanlarının artmasının yanı sıra yan etkilerin saptanması ile daha geniş alanlara yayılmıştır (Ardoin ve Sundy, 2006; GÖKTÜRK, 2017).

NSAİİ'lar aspirin ailesindeki ilaçları da kapsayan çok geniş bir ilaç grubudur. Çeşitli artrit türlerinde inflamasyonu azaltmak ve ağrı, şişlik ve katılığı kontrol altına almak için reçete edilirler. Narkotik olmayan analjeziklere göre bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline uygun düşen bir adla non-steroidal (steroid olmayan) antiinflamatuvar ilaçlar veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler denilmektedir. Çoğu NSAİİ'lar zayıf asidiktirler ve pKa'ları 3-5 aralığındadır. Mide ve bağırsak mukozasından iyi emilirler. Plazma proteinlerine çok yüksek oranda bağlanırlar (>95%). Genellikle albumine bağlanarak taşınırlar böylece dağılım hacimleri yaklaşık olarak plazma hacmine çok yakın değerdedir. Çoğu NSAİİ'lar karaciğerde oksidasyon ve konjugasyon ile inaktif metabolitlerine metabolize olurlar ve tipik olarak idrarla atılırlar. Bazı NSAİİ'lar çok uzun yarı ömre sahiptirler (örnegin 20-60 saat) (Kayaalp, 2015).

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar kimyasal yapılarına göre on gruba ayrılırlar: 1. Salisilatlar, 2-Para-aminofenol türevleri, 3. Pirazolon türevleri, 4. Profenler (fenilpropionik asid türevleri), 5. Fenilasetik asid türevleri, 6. İndolasetik asid türevleri, 7. Fenamik asid türevleri, 8. Oksikamlar, 9. COX-2 inhibitörleri, 10. Diğer ilaçlar. İkinci gruptaki ilaçların diğerlerinden farklı olarak, antiinflamatuvar etkileri yoktur ve bu etkiye eşlik eden bir yan tesir olan mide mukozasını bozucu etki de göstermezler. Diğer, sekiz gruptaki ilaçların her birinde antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiler üçlü takım halinde bulunur (Kayaalp, 2015).

1.7.1. Parasetamol

Parasetamol ülkemizde ve diğer pek çok ülkede reçetesiz satılabilen, ağrı kesici ve ateş düşürücü özelliğe sahip fenasetinin aktif metaboliti olan bir ilaçtır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1955 yılında ilk kez klinik kullanıma girmiş olup güvenlik çekinceleri nedeniyle ancak 1970'li yıllarda yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Yaklaşık 28 milyar adet parasetamol içeren ilaç 2005 yılında kullanılarak çok yüksek kullanıma ulaşılmıştır (Hodgman ve Garrard, 2012). Parasetamolün, tek başına veya birçok farklı ilaçla kombine şekilde hazırlanan tablet, kapsül, jel ve sıvı gibi çeşitli farmasötik çeşitleri bulunmaktadır. Zehirlenmeler sıklıkla ilacın masum olduğuna yanlış inanıştan veya zehirlenen kişinin aldığı ilaç içinde parasetamol olduğunu bilmemesinden kaynaklanmaktadır. Uygun şekilde kullanıldığında oldukça güvenli

olmasına rağmen, zehirlenme merkezlerince en sık bildirilen ilaç zehirlenmelerinden biridir. Aşırı alımlarda, fulminan karaciğer yetmezliğine (FKY) ilerleyen karaciğer hasarına neden olmaktadır. Amerikan Zehir Kontrol Merkezi'nin 2009 yılı verileri, 401 ölümün parasetamol zehirlenmesiyle ilişkili olduğu göstermektedir (Chun ve ark., 2009). En son yayınlanan 2013 yılı raporuna göre A.B.D'de 110 kişinin asetaminofen / hidrokodon ve 106 kişinin ise izole asetaminofen içerikli ilaç alımı sonrası öldüğü bildirilmiştir (Mowry ve ark., 2013). Parasetamol zehirlenmesi ya akut aşırı doz alımı ya da tekrarlayan aşırı doz alımı nedeniyle gerçekleşir. Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu, kasıtlı olmayan alımlarda etiyolojik neden olarak tekrarlayan aşırı doz alımını ve bu duruma da sıklıkla parasetamol-opiyat kombine ilaçların neden olduğunu tespit etmişlerdir (Hodgman ve Garrard, 2012).

1.7.1.1. Parasetamolün farmakolojisi

Ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılan ilaçlarda etken maddedir. Analjezik etkisi günümüzde ki analjeziklere göre daha düşük olsa da gastrointestinal sistemde yan etkisinin neredeyse hiç olmaması, güvenilirliği parasetamolün her zaman güncel kalmasını sağlar. Parasetamol aspirininkine, yaklaşık olarak eşit derecede analjezik etki yapar. Antipiretik etkisi de onunkine yakın güçtedir, fakat aspirinden farklı olarak, antiinflamatuvar etkinliği oldukça düşüktür ve bu tür etkinlik gerektiren indikasyonlarda kullanılmaz. Ancak antiinflamatuvar ilaçların analjezik etkisini artırmak icin onlarla birlikte kullanılabilir. Antitrombositik etkinliği zayıftır, kanama süresini değiştirmez. Parasetamol, benzeri diğer analjezik ilaçlardan farklı olarak, hipotalamus ve omurilik gibi peroksitlerden fakir ortamda, prostaglandin sentezini inhibe edebilir. Antipiretik ve analjezik etkilerinin sırasıyla, hipotalamus ve omurilik arka boynuzunda prostaglandin sentez ve salıverilmesini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Beyinde COX-l ve -2 dışındaki siklooksijenazı inhibe etmesi santral analjezik etkisinde rol oynar. Periferdeki iltihabi dokular gibi peroksitten zengin ortamda siklooksijenazı inhibe edememesi antiinflamatuvar etkisinin olmamasını açıklayabilir (Kayaalp, 2015).

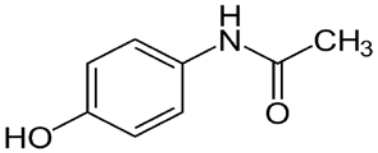
Parasetamol ağızdan alındığında emilimi hızlıdır. Alındıktan yaklaşık bir saat sonra yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Parasetamol her dokuya hızlı bir şekilde dağılır. Plazma proteinlerine bağlanması oldukça zayıftır. Plazma yarı ömrü 1- 4 saat aralığındadır. İdrarla parasetamol'ün %1-3'ü herhangi bir değişikliğe uğramadan atılır. %80'i ise biyolojik olarak glukuronid veya sülfat bileşikleri olarak atılmaktadır. Ağız yolundan alındığında parasetamol, çabuk absorbe edilir ve etkisi erken başlar, plazma düzeyi 1/2-1 saat içinde

maksimuma erişir. Absorpsiyonu besinler tarafından azaltılır. Bir dozdan sonra analjezik etkisi 3-4 saat kadar devam eder. Parasetamolün büyük kısmı karaciğerde glukuronik asitle ve sülfatla konjuge edilir ve böbreklerden bu şekilde itrah edilir. Olağan dozda eliminasyon yarılanma ömrü 2.4 saattir, non-lineer eliminasyon kinetiği göstermesi nedeniyle aşırı dozda 7.3 saate kadar çıkabilir. Gastrointestinal toksisitesinin düşüklüğü nedeniyle tam dozda, antiinflamatuvar analjeziklerin düşük (örneğin yarı) dozlarıyla kombine edilebilir (Kayaalp, 2015).

Parasetamolün, solunum, kardiyovasküler sistem ve asit-baz dengesi uzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Midede iritasyon ve kanama yapmaz. Protrombin sentezini pek etkilemez. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Aspirinin aksine oral antikoagulanlarla belirgin bir etkileşme göstermez. Aspirinden farklı olarak ürik asit itrahını etkilemez ve ürikozürik ilaçların etkinliğini azaltmaz. Parasetamol suda fazla çözünen ve stabil kalan bir madde olduğu için, onu sıvı farmasotik şekiller içinde vermek mümkündür. Bundan dolayı, parasetamol özellikle bebek ve çocuklar için hazırlanan eliksir, şurup, süspansiyon vb. şekillerdeki sıvı analjezik müstahzarların yapımında kullanılır (Kayaalp, 2015).

Bu ilaç aşırı dozda alındığında, **öldürücü akut karaciğer nekrozu** yaptığı bilinen az sayıdaki ilaçlardan biridir. İlaca bağlı fatal akut karaciğer nekrozu olgularının en başta gelen nedenidir. Hepatotoksik etken, parasetamolden karaciğerde oluşan bir oksidasyon ürünü olan N-asetil-p-benzokinonimindir. Akut intoksikasyon sırasında ilk 24 saat zarfında bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi belirtiler oluşur. Sarılık ve diğer karaciğer yetmezliği belirtileri 2-3 gün sonra ortaya çıkmaya başlarlar. Bunlarla birlikte hepatik ensefalopati ve akut böbrek yetmezliği oluşabilir. Bir kezde 10 g veya daha yüksek miktarlarda vucuda girdiğinde belirgin akut karaciğer nekrozu sıklıkla oluşur. Bir kezde 20 g'ın üstünde alınmışsa ölümle sonuçlanma olasılığı artar. Günde 5-8 g dozunda birkaç hafta alınması ile de karaciğer nekrozu ve ona bağlı ölüm yapabilir. 0-6 yaş grubundaki çocuklar parasetamolün hepatotoksik etkisine dayanıklıdırlar (Kayaalp, 2015).

1.7.1.2. Parasetamolün fiziksel ve kimyasal özellikleri

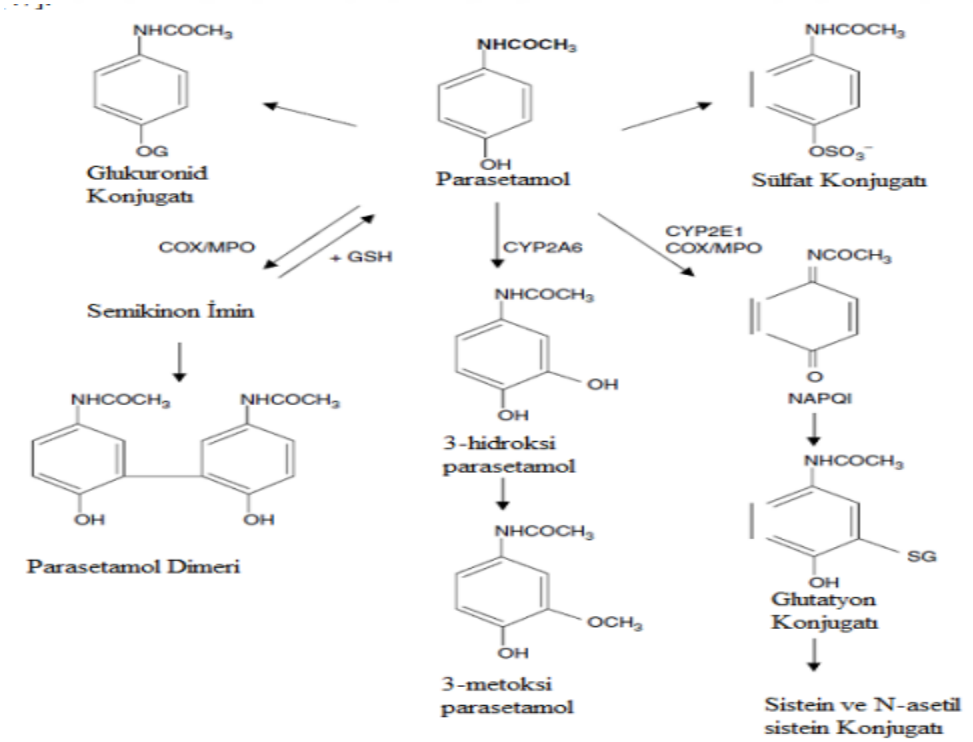


Şekil 1.9. Parasetamolün kimyasal formülü

Parasetamol, diğer bir adıyla asetaminofen $C_8H_9NO_2$ formülüne sahip (Şekil 1.9), molekül ağırlığı 151.2 g/mol olan, sudaki çözünürlüğü oldukça az, sentetik yapıda bir bileşiktir. Fizyolojik pH'ı 5.5-6.5 arasında değişir. Parasetamol, para-aminofenol türevi olan fenasetin metabolitlerinden biridir. Erime noktası 170ºC, yoğunluğu 21ºC'de 1.293 g/cm^3'dür. Parasetamol, beyaz, kokusu olmayan, kristalize bir tozdur. Tatları acıdır ve suda kısmen çözünür. Parasetamolün eter ve metilen klorürdeki çözünürlüğü oldukça azdır. Benzende çözünme olmaz. Doymuş sulu çözeltileri kararlı yapıdadır fakat kararlılığı asit şartlarında azalmaktadır.

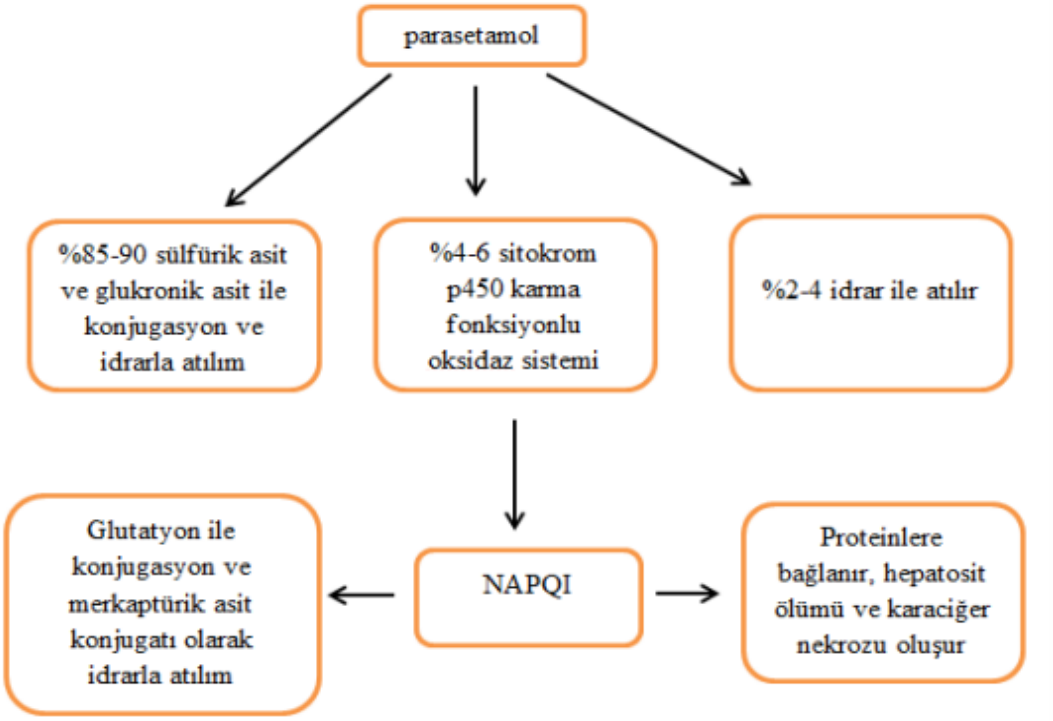
1.7.1.3. Parasetamolün metabolizması

Tedavi edici dozda alınan parasetamolün büyük bir kısmı (%85-90) karaciğerde (Küçükardalı ve ark., 2002) metabolize edilirken, parasetamolün bir kısmı da böbreklerde metabolize olur (Prescott, 1980). Tedavi edici dozun %2-5'i idrarla değişmeden atılır. Bir başka deyişle %80-85 glukuronit-sülfat konjugasyonuyla, %10-15'i sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemi ile metabolize edilir (Yapar ve ark., 2007).



Şekil 1.10. Parasetamolun metabolik yolakları (Graham ve ark., 2005)

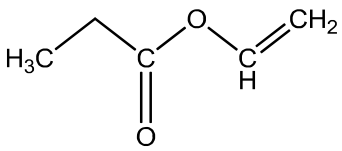
Parasetamolün ana metabolitleri sülfat ve glukuronit konjugatlarıdır, ancak yeni doğanlarda ve küçük çocuklarda glukuronit konjugasyonu eksiktir. Parasetamol metabolizmasında (Şekil 1.10) sülfat konjugasyonu baskın olan metabolik yolaktır (Prescott, 1980). Sitokrom P450 sistemi, parasetamolü bir ara metaboliti olan n-asetil-p-benzokinonimine (NAPQI) dönüştürerek metabolize eden bir enzim kompleksidir. Yüksek doz parasetamol uygulanması sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilir (Şekil 1.11). Bu da NAPQI'in toksik seviyelere çıkmasına neden olur (Pacifici ve Allegaert, 2015).



Şekil 1.11. Parasetamolün metabolizması (Dargan ve Jones, 2003)

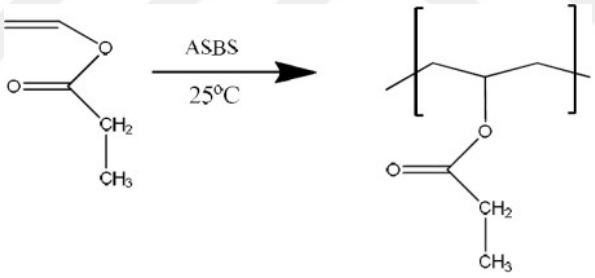
1.8. Vinil Propiyonat (VPR)

Formülü CH_2=CHOOCC_2H_5, yoğunluğu 0.9173 g/mL, K.N. 95.0°C, D.N. -1.1°C, kırma indisi 1.3938, açık kapta parlama noktası 1.1°C olan, suda çözünmeyen, polimerlerde ve emülsiyon halindeki boyalarda kullanılan, alevlenebilir sıvı bir kimyasaldır (Şekil 1.12) (Çelik, 2019).



Şekil 1.12. Vinil Propiyonat

(Ayoub ve ark., 1994) yaptıkları çalışmada, redoks yoluyla potasyum persülfat (KPS) / aseton-sodyum bisülfit (ASBS) kullanılarak, vinil Propiyonat (VPR) emülsiyon polimerizasyon kinetiği ve redoks çifti başlatma sistemi 25°C'de incelenmiştir. Polimerizasyon oranı ve oluşan emülsiyon lateks parçacıklarının sayısı ve büyüklüğüne göre farklı başlatıcı konsantrasyonlarının etkileri bulunmuştur. Polimerizasyon yüksek dönüşüme kadar sorunsuz ilerlemiş ve kararlı emülsiyon latekslerinden elde edilmiştir. Polimerizasyon oranının başlatıcı konsantrasyonuna bağlı olduğu bulunmuştur. Şekil 1.13'de polimerizasyon verilmiştir (Çelik, 2019)



Şekil 1.13. Persülfat aseton-sodyum bisülfit (ASBS) kullanılarak vinil propiyonat sentezi (Çelik, 2019).

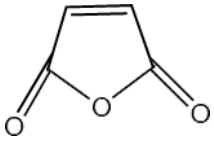
(Chetri ve ark., 2006) yaptıkları çalışmada, polivinil alkolün (PVA) susuz ortamda etil nitrat dimetil sülfoksit çözeltisi içinde polivinil propiyonat (PVPR) esterleşmesini sağlamışlardır. Bu şekilde oluşturulan esterin, bir miktar dönüştürülmemiş hidroksil grubunu da içerdiğini belirlemişlerdir. Esterin oluşumu IR ve ^{1}H-NMR spektrumları ile doğrulanmış, elde edilen esterin viskozitesini ve moleküler ağırlığını GPC ile belirlemişlerdir. Camsı geçiş sıcaklığı (Tg), diferansiyel tarama kalorimetrik (DSC) analizinden hesaplanmıştır. Esterin termal stabilitesi, termogravimetrik analiz (TGA) ve diferansiyel ile kontrol edilmiş, termogravimetrik (DTG) analiz ile ham yağın bir akış geliştiricisi olarak etkinliği de incelenmiştir (Çelik, 2019).

(Boschmann ve Vana, 2005) yaptıkları çalışmada, dört kollu polivinil asetat ve polivinil propiyonat yıldız polimerler, içinde stabilize edici grupların göbeğe bağlandığı RAFT ajanı olarak bir tetra-fonksiyonel ksanat kullanılarak, tersinir ilave parçalanma zinciri transferi (RAFT) polimerizasyonu yoluyla üretilmiştir. Bu yeni yıldız benzeri RAFT ajanları, hem vinil asetat polimerizasyonunda 60°C'de hem de sırasıyla 90°C'de vinil propiyonat polimerizasyonu, minimum polidispersite 1.2 ve maksimum görünür sayı ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 50.000 g/mol olan yıldız polimerleri elde edilmiştir. Yıldız polimerlerinin mikro yapısı elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometresi ile doğrulanmıştır (Çelik, 2019).

(Sánchez-Chaves ve ark., 1988) yaptıkları çalışmada, iki farklı yöntemle hazırlanan vinil alkol-vinil propiyonat (VAL-VPR) kopolimerlerinde sekans dağılımının belirlenmesi için bir C nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi kullanılmış, polivinil propiyonatın kısmi alkali hidrolizi ile polivinil alkol esterleşmesi gerçekleştirilmiştir. Ana zincirdeki metilen karbonlarının spektrumu olan C-NMR yoğunlukları kopolimer bileşimi ile değişen üç ayrı tepe göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, vinil propiyonat birimlerinin, esterleştirmeyle hazırlanan VAL-VPR kopolimerlerinde değişken bir eğilime ve hidrolizle hazırlanan VAL-VPR kopolimerlerinde bir blok dağılımına sahip olduğunu göstermektedir. İki farklı yöntemle hazırlanan VAL-VPR kopolimerlerinin Tg değerlerinin, hem genel kopolimer bileşimi hem de monomer dizilimi dağılımından etkilendiği gözlemlemişlerdir (Çelik, 2019).

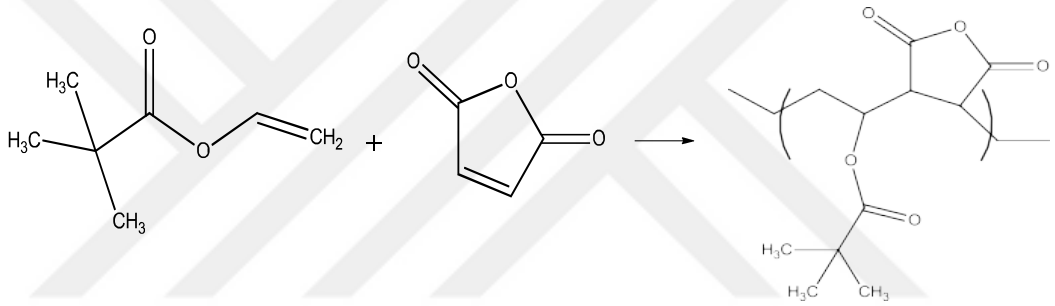
1.9. Maleik Anhidrit (MA)

Maleik anhidritin K.N. 202^{o}C, E.N. 52.8^{o}C, molekül ağırlığı 98.06 g/mol, keskin kokulu, beyaz renkli, nem çekebilen bir monomerdir. Aseton, dioksan, toluen ve benzen gibi çözücülerde çözünür. Çok fonksiyonlu bir monomer olması sayesinde kopolimerizasyon sistemlerinde çok tercih edilir. Maleik anhidrit ve türevleri olan monomerler reçine üretiminde oldukça fazla tercih edilmektedir. Maleik anhidrit içerikli kopolimerler amidasyon ile esterleşme reaksiyonları sayesinde ilaç etken maddelerinin bağlanabilme ve hidroliz olmasıyla ortama geri bırakılabilme özelliğine sahip olduğundan kontrollü ilaç salımlarında tercih edilir (Bacu ve ark., 2002). Maleik anhidritin en önemli özelliği kendi kendine polimerleşememesi fakat radikal zincir polimerizasyonlarında yük transfer kompleks oluşturucu olmasıdır. Maleik anhidrit içeren kopolimerleşme reaksiyonlarında, diğer monomerler yük transfer kompleksiyle kopolimer meydana getirir. Molekül formülü Şekil 1.14'te verilmiştir (Çelik, 2019).



Şekil 1.14. Maleik Anhidrit

(Şengöz, 2014) yaptıkları çalışmada, furfuril metakrilat ile maleik anhidrit kopolimerini vinil pivalat ile maleik anhidrit kopolimerini sentezlemiştir. Şekil 1.15'da sentezler verilmiştir (Çelik, 2019).



Şekil 1.15. Furfuril metakrilat-maleik anhidrit kopolimeri (Çelik, 2019)

1.10. Kopolimerizasyon

Molekül formülünde iki ayrı kimyasal yapıdaki tekrarlanan birimi olan polimere kopolimer denir. Üç ayrı kimyasal yapıdaki tekrarlanan birimi olan polimere ise terpolimer denir (Basan, 2013); (Çelik, 2019).

İki ayrı maddenin karışımından meydana gelen ürünler bazen kendini oluşturan moleküllere göre daha iyi özellikler taşıyabilirler. İki ya da daha çok farklı homopolimerin fiziksel karışımıyla, özellikleri gelişmiş polimer meydana getirmek her zaman olmayabilir. Buna karşın bir polimer zincir boyunca ayrı monomerlerin birlikte olması, polimerin özelliklerini geliştirebilir ya da polimere tamamen yeni özellikler katabilir. Bir polimer zincir üzerinde ayrı birimlerin olması kopolimerizasyon tepkimeleriyle gerçekleşir (Saçak, 2002); (Çelik, 2019).

1.11. Moleküler Floresans ve Kemilüminesans Spektroskopileri

Moleküler floresans, moleküler fosforesans ve kemilüminesans maddenin bir birine yakın üç ayrı fiziksel özelliğidir. Bu özelliklere lüminesans adı da verilemektedir. Anılan özelliklerin her biri üzerine bir spektroskopi geliştirilmiştir. Ancak, bir birlerine çok yakın olmaları nedeniyle bunlar bir bölümde toplanmıştır (GÜNDÜZ, 2012).

Moleküler floresans ve moleküler fosforesans tekniklerinde maddenin çözeltisi üzerine ışın enerjisi gönderilerek madde uyarılır (eksite edilir). Uyarılan maddenin aldığı enerjiyi geri vererek ilk haline dönmesi sırasında davranışları gözlemlenir. Bu gözlem sonucunda madde hakkında kalitatif ve kantitatif olarak çok değerli bilgiler öğrenilir. Madde üzerine gönderilen ışınlar, ultraviyole, görünür alan nadiren de infrared ışınlarıdır. Bu ışınlar madde tarafından önce çok kısa bir süre absorplanır ve ondan sonra floresans veya fosforesans ışınları olarak etrafa yayılır. Yayılan ışınlar genelde absorplanan ışından daha uzun dalga boylu veya daha düşük enerjilidir. Bilindiği gibi bir ışının enerjisi dalga boyuyla ters orantılıdır (GÜNDÜZ, 2012).

1.11.1. Genel hususlar

Floresan ve fosforesan maddelerde ışın enerjisinin alınıp verilmesi;

$M + hv \rightarrow M^*$

$M^* \rightarrow M + hv,$

şeklinde gösterilir. Madde önce ışın enerjisini (hv) absorplar ve uyarılmış hale (M*) gelir. Bu halde çok kısa bir süre kaldıktan sonra ışın enerjisi (hv_1) yayar ve eski haline veya temel haline (M) döner. Genelde hv > hv_1‘ dir. Ancak hv’nün hv_1’ e eşit olduğu haller de vardır. Sodyum buharının rezonans floresansı (sarı ışın) buna örnek verilebilir. Rezonans floresansı genellikle gaz halindeki atomlardan elde edilir. Bilindiği gibi bunlarda titreşim seviyeleri bulunmaz (sadece elektronik seviyeler bulunur). Bu nedenle element buharları absorpladıkları ışınların dalga boyunda floresans ışınları yayarlar. Böyle titreşim seviyeleri olmayan maddelerin (genellikle metal buharı) bir başka özellikleri de, bunlarda $S_1 \rightarrow S_0$ geçişine ilâve olarak $S_2 \rightarrow S_0$, $S_3 \rightarrow S_0$ gibi geçişlerinin de olmasıdır. Bu son derecede önemli bir olaydır. Böyle ilâve geçişlere moleküler floresans ve fosforesans spektroskopisinde rastlanmaz. Bir maddenin absorpladığı

ışın enerjisinin hiç değilse bir kısmını yeniden ışın enerjisi halinde vermesi olayına **ışın yayma**, **ışıma** veya **emisyon** denir (GÜNDÜZ, 2012).

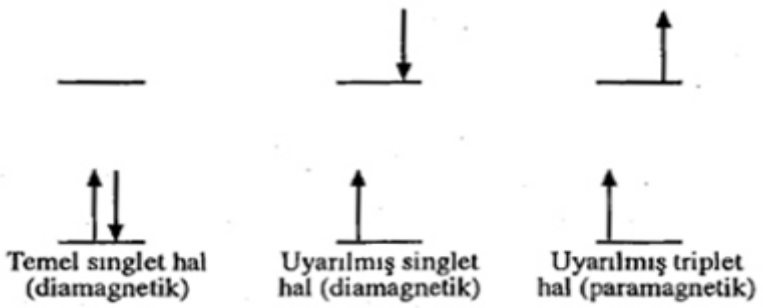
1.11.2. Floresans ve fosforesans

Floresan maddelerin ışın yayma ömrü genel olarak 10^{-5}-10^{-8} saniye olduğu halde, fosforesan maddelerinki, genel olarak 10^{-4} saniyeden çok daha fazladır. Floresans ışınları sadece madde üzerine ışın gönderildiği sürece görülür. Işın gönderilmesi durdurulduğu anda o da durur. Maddenin floresans ışınlarını yayması genelde, madde üzerine ultraviyole ışınları gönderilmesiyle gerçekleşir. Bu nedenle, floresans ışınlarının dalga boyları yaklaşık 380-720 nm arasında değişir. Bunlar da gözle görülebilir. Ancak göze görünen ışınlarla uyarılan maddelerden bazılarının yaydığı ışınlar yakın infrared bölgesine kayar ve gözle görülmez. Hem floresans, hem de fosforesans metodu çok hassastır. Milyardalarla ifade edilecek kadar düşük konsantrasyonlara uygulanabilir. Bu metotların bir başka üstün yanları da daha spesifik olmalarıdır (bir maddenin tayini yapılırken, bir başka maddenin bu tayini karıştırma veya bozma ihtimalinin az olmasıdır). Bu metotların uygulanma alanları oldukça sınırlıdır. Öte yandan floresans ışınları, fosforesans ışınlarından genellikle daha şiddetli olmaktadır. Floresans, maddenin katı, sıvı ve gaz hallerinde görülen bir olay olmasına karşılık fosforesans, maddenin genelde katı halinde görülen bir olaydır (GÜNDÜZ, 2012).

1.11.3. Teori

Floresans ve fosforesans olayında maddenin bir kromofor grubunda bulunan bir elektron, molekül üzerine gönderilen kısa dalga boylu ışını 10^{-14} saniye gibi çok kısa bir zamanda absorplar ve bir üst (bazen iki veya üç üst) enerji seviyesine çıkar. Buradan çeşitli mekanizmalarla temel hale döner. Madde floresans ışınları yaydığı zaman uyarılan elektronun spini değişmez. Elektronun spinini değiştirmeden bir üst veya iki üst... seviyelerine çıkması durumundaki haline uyarılmış singlet hali denir. Uyarılmış singlet halinde bulunan bir molekül temel halinde olduğu gibi hâlâ diamagnetiktir, Şekil 1.16. Diamagnetik maddelere elektronları çiftleşmiş maddeler de denir. Buna karşılık, madde fosforesans ışınları yaydığı zaman elektronunun spini değişir. Başka bir deyişle, uyarılmış elektronunun spini değişen molekül fosforesans ışınları yayar. Molekülün bu haline triplet denir. Triplet haldeki bir molekülde iki

ortaklanmamış elektron bulunur, Şekil 1.16. Bir molekül bir elektronunu kaybetmişse, böyle bir moleküle radikal denir. Radikal moleküller paramagnetik özellik gösterirler. Böyle moleküllere de dubletler denir. Dublet moleküller magnetik alan içinde iki türlü yönlenme gösterir. Bu nedenle de dubletlerin enerjice farklı iki hali vardır (GÜNDÜZ, 2012).



Şekil 1.16. Bir molekülün çeşitli spin halleri

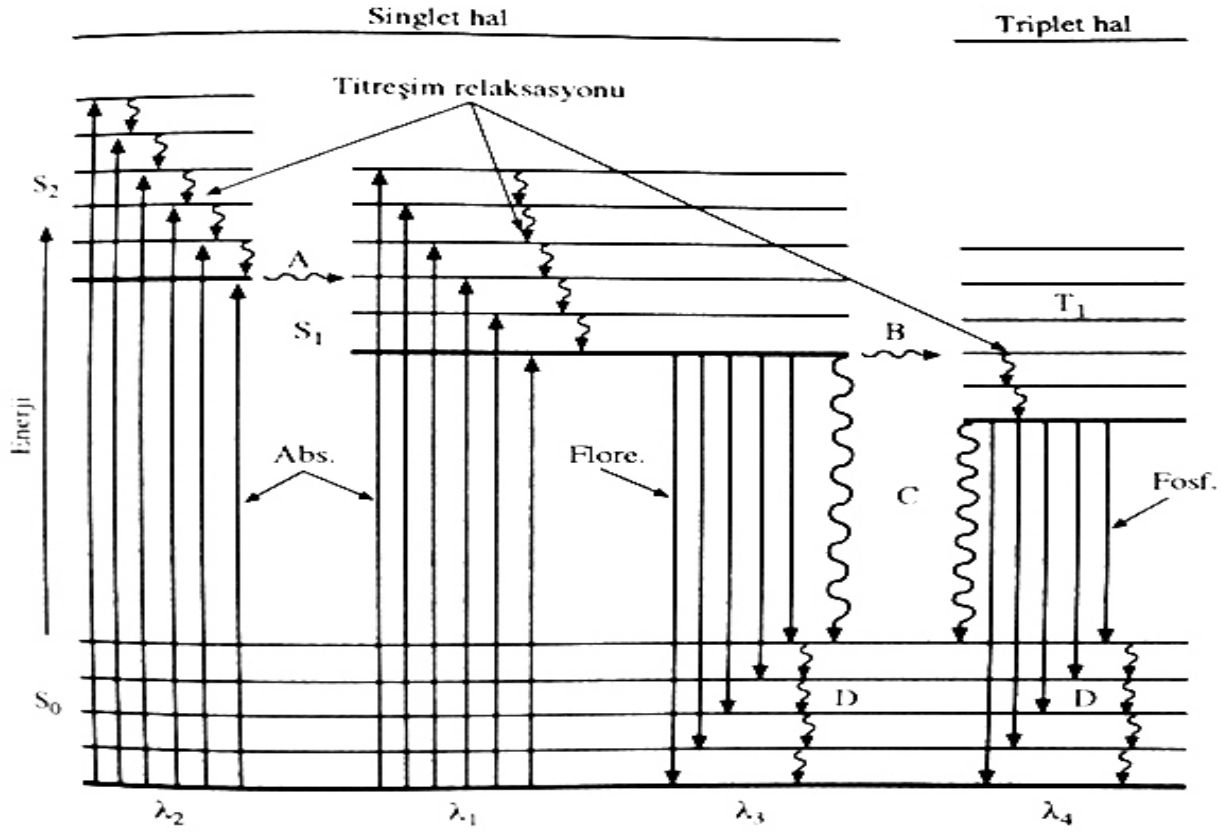
Bir molekül uyarıldığı zaman doğrudan doğruya triplet hale geçemez. Uyarılmış hali, daha önce de söylendiği gibi hala singlettir. Madde bu singlet halinden triplet haline geçebilir. Bu olay sistemler arası bir geçişle gerçekleşir (GÜNDÜZ, 2012).

Singlet halin ömrü 10^{-7}-10^{-9} saniye olduğu halde, triplet halin ömrü 10^{-4} saniyeden dakikalara ve hatta saatlere kadar değişir ($ZnSiO_3$). Bir molekülün absorptivitesi ne kadar büyükse (10^{-4}-10^{-5} gibi) ömrü o kadar kısadır. Bu gibi hallerde fosforesansın meydana gelme ihtimali çok azdır (GÜNDÜZ, 2012).

1.11.4. Bir molekülün uyarılması ve temel haline dönmesi

Bir molekülün uyarılması ve temel haline dönmesi mekanizmaları basitleştirilmiş olarak Şekil 1.17' de verilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi bir molekülün S_0 ile gösterilen bir temel hali, bunun üstünde S_1, S_2 ile gösterilen uyarılmış halleri vardır. Her halin en altında bulunan kalın çizgiye, o halin elektronik seviyesi üstündeki ince çizgilere de o halin titreşim seviyeleri denir. Temel halin en alt (elektronik) seviyesinde bulunan bir molekül üzerine, dalga boyları λ_1 ve λ_2 etrafında toplanan dar ve iki ayrı ışın bandı gönderilecek olursa, λ_1 grubu ışınlarla uyarılan (eksite edilen) molekülün bağ elektronlarından biri şekilde görüldüğü gibi uyarıcı ışının dalga boyuna bağlı olarak S_1 uyarılma halinin titreşim seviyelerinden birine fırlar. Dalga boyu en küçük olan ışınla fırlayan elektron, bu halin en üst titreşim seviyesine, dalga boyu en büyük olan ışınla fırlayan elektron da bu halin kalın çizgiyle gösterilen en alt veya elektronik

seviyesine çıkar. Molekül dalga boyları daha kısa, enerjileri daha büyük olan λ_2 grubu ışınlarla uyarıldığı zaman S_2 uyarılma halindeki durum elde edilir. Bu halin de gene yatay çizgiyle gösterilen elektronik seviyesi, onun üstünde de titreşim seviyeleri vardır. Şimdi tekrar λ_1 ışın bandıyla uyarılan S_1 haline dönelim. Uyarılan elektron bu halin, elektronik seviyesinden (en alt seviyesi) doğrudan temel halin (S_0) en alt titreşim seviyesine geçebileceği gibi, öteki titreşim seviyelerinin herhangi birine de geçebilir. Buna $S_1 \rightarrow S_0$ geçişi denir. Böyle bir geçiş sonucu bir ışın yayılır. Buna temel hale dönme denir (GÜNDÜZ, 2012)



Şekil 1.17. Bir molekülden floresans ve fosforesans ışınların yayılma mekanizmaları. S_0) Temel hal ve üzerindeki titreşim seviyeleri, S_1) Birinci uyarılmış hal ve üzerindeki titreşim seviyeleri, S_2) İkinci uyarılmış hal ve üzerindeki titreşim halleri, A) İç geçiş, B) Sistemler arası geçiş, C) İç ve dış geçiş, D) Titreşim relaksasyonu(GÜNDÜZ, 2012)

Temel hale dönmede birçok ihtimaller vardır. Elektron temel halin (S_0) herhangi bir titreşim seviyesine geçebilir. Bunun sonucu da etrafa farklı dalga boylarında ışınlar yayılır. Bunlara floresans ışınları (λ_3 demeti) denir. Uyarılan bir elektronun floresans ışınları yayarak temel hale dönebilmesi için, önce birinci uyarılma halinin (S_1) en alt titreşim seviyesine veya elektronik seviyesine gelmesi gerekir. Bunun için elektron dalgalı oklarla gösterildiği gibi

uyarılmış halin üst titreşim seviyelerinden basamak basamak aşağıya iner ve en alt titreşim seviyesine gelince ışın yayarak temel halin bir seviyesine geçer. Elektronun temel hale geçmesi, temel halin herhangi bir titreşim seviyesine geçmesiyle mümkün olduğu halde, elektronun uyarılmış halin (S_1) herhangi bir üst titreşim seviyesinden, ışın yayarak temel hale geçmesi mümkün olmaz. Ancak, temel halin herhangi bir titreşim seviyesine geçen elektron titreşim seviyelerinden ışın yaymaksızın basamak basamak, aşağıya inebilir (dalgalı oklar). Bu şekilde titreşim seviyelerinden basamak basamak inme sonucu, elektron veya elektronun sahibi olan molekül, enerjisini çözücüye (ortama) verir ve çözücü çok az da olsa ısınır (GÜNDÜZ, 2012).

λ_2 Grubu ışınlarla ikinci uyarılma seviyesine (S_2) geçen bir elektron verilen mekanizmayla direkt olarak S_2 seviyesinden temel hale geçemez. Bu elektron önce ikinci halin en alt titreşim seviyesine gelir. Oradan iç geçiş denen bir olayla, birinci uyarılmış halin üst titreşim seviyelerinden birine geçer. Oradan gene titreşim seviyelerinden basamak basamak inerek, birinci halin (S_1) en alt titreşim veya elektronik seviyesine gelir. Buradan da daha önce söylendiği gibi ışın yayarak temel halin herhangi bir titreşim seviyesine, oradan da basamak basamak temel halin en alt enerji seviyesine iner. S_2 halinde de olsa, elektronun geri dönüşü ancak $S_1 \rightarrow S_0$ geçişiyle tamamlanır. Bunu kinin sülfatın floresansı üzerinde göstermek mümkündür. Bu madde hem 250 nm' lik bir ışın demetiyle, hem de 350 nm' lik bir ışın demetiyle uyarılabilir. Ancak, her iki uyarmadan da 450 nm dalga boyunda floresans ışını elde edilir. Böyle örnekler daha çoğaltılabilir. Bir molekülün uyarılması hangi dalga boyundaki ışınla yapılırsa yapılsın, floresans ışını $S_1 \rightarrow S_0$ geçişinden meydana gelir. Özet olarak uyarılma λ_2 ($S_0 \rightarrow S_2$) geçişiyle olmasına rağmen temel hale dönme, λ_3 ($S_1 \rightarrow S_0$) geçişle gerçekleşir (GÜNDÜZ, 2012).

Fosforesans, daha önce de söylendiği gibi daha da az görülen bir olaydır. Çünkü bu olayda uyarılan elektronun spininin ters dönmesi gerekir. Spinin ters dönmesiyle molekülün mültiplisitesi değişir. Mültiplisitenin değişmesi, yasaklanmış bir olaydır. Buna rağmen maddede fosforesans olayı da görülür (Şekil 1.17). Fosforesans olayında da uyarılan elektron ister birinci (S_1), isterse ikinci (S_2) halde olsun, birinci halin (S_1) elektronik seviyesine gelir. Bu S_1 seviyesi, molekülün fosforesans uyarılma halinin üst titreşim seviyelerinden birisiyle çakışırsa, elektron fosforesans titreşim seviyelerinden birine geçer. Bu esnada spini de değişir. Singlet halden triplet hale geçer, Şekil 1.17. Fosforesans olayının titreşim seviyelerinden birine geçen elektron, tıpkı floresans olayında olduğu gibi buradan titreşim basamaklarından fosforesans basamağına, fosforesans basamağından da temel halin titreşim seviyelerinden birine iner bunun sonucu fosforesans ışınları yayılır (λ_4 ışınları) (GÜNDÜZ, 2012).

Şekil 1.17’ de birinci uyarılma halinin en alt seviyesiyle, temel halin en üst titreşim seviyesi arasında ve triplet halin (T_1) en alt seviyesiyle temel halin en üst seviyesi arasında görülen dalgalı oklar, elektronun titreşim seviyeleri arasında olduğu gibi elektronun ışımasız temel hale geçişlerini gösterir (relaksasyon). Bunların mekanizmaları pek bilinmemektedir (GÜNDÜZ, 2012).

Uyarılan bir molekül fazladan bir enerji yüklenir. Bu enerjiyi: a) titreşim enerjisi, b) elektronik enerji halinde geri verir. Molekül hangi enerji seviyesine uyarılırsa uyarılsın (S_2, S_3 gibi) önce enerjisinin bir kısmını titreşim enerjisi halinde geri verir ve ilk uyarılma seviyesi olan S_1 seviyesinin elektronik enerji seviyesine gelir. Buradan temel hale geçmek için üç yol izleyebilir. Genelde bu yollardan hangisi daha hızlıysa onu izler (GÜNDÜZ, 2012). Bu yollar şöyledir:

- Temel hale oklarla gösterildiği gibi, floresans ışını yayarak iner (elektronik hareketle enerji atılması),
- Temel hale dalgalı okla gösterildiği gibi titreşim yaparak iner (titreşim hareketiyle enerji atılması C),
- Temel hale, spin değişikliği yaparak iner (GÜNDÜZ, 2012).

Bu sonuncu yolda molekülde önce bir spin değişikliği olur ve ondan sonra molekül fosforesans elektronik seviyesine gelir. Buradan itibaren ya fosforesan ışın yayarak (λ_4 grubu) veya gene titreşim yaparak temel hale iner. Titreşimle inişi eğri okla (C) gösterilmiştir (GÜNDÜZ, 2012).

Temel hale geçişte izlenebilecek bu üç yoldan en uzun olanı, fosforesan ışın yayarak temel hale geçiştir. Bu nedenle, genelde daha kısa olan öteki iki yol izlenir. Bunun sonucu da fosforesan ışın yayan maddelerin sayısı, floresan ışın yayanların sayısından daha az olur (GÜNDÜZ, 2012).

Floresans olayı olsun, fosforesans olayı olsun genel olarak söz konusu molekülün yapısal ve çevresel özellikleri uygun olduğu zaman meydana gelir. Bundan dolayı da bu olayları gösteren moleküllerin sayısı çok azdır. Sonuç olarak moleküllerin çok büyük yüzdesi temel hale titreşim yoluyla dönerler (ısılarını çözücüye aktarırlar). Temel hale geçişte en hızlısı genel olarak bu yoldur. Hızlı olduğundan dolayı da tercih edilir. Bilindiği gibi bir olayın veya reaksiyonun cereyanında hız çok önemli bir faktördür. Termodinamik olarak çok tercih edilen bir reaksiyon, hızının çok düşük olması nedeniyle cereyan edemez. Buna tipik örnek havadaki

O_2 ile N_2 arasındaki reaksiyondur. Bu reaksiyonun hızı büyük olsaydı, belki de havada oksijen kalmaz,

$O_2 + N_2 \rightarrow 2NO$ olurdu (GÜNDÜZ, 2012).

Floresans ve fosforesans olaylarını daha iyi anlayabilmek için bu olaylara rekabet eden olayları biraz daha yakından incelemek gerekir. Bunlar başlıca:

Titreşim relaksasyonu (temel hale yönelme),

İç geçiş,

Dış geçiş,

Sistemler arası çapraz geçiştir (GÜNDÜZ, 2012).

1.11.4.1. Titreşim relaksasyonu

Titreşim relaksasyonu (titreşim yoluyla enerji atma) floresans olayına rekabet eden, onu ortadan kaldırmaya çalışan olaylardan birisidir. Molekül üzerine düşen ışının enerjisine göre titreşim seviyelerinden birine yükselir. Ancak uyarılmış moleküldeki titreşim enerjisi hemen atılır. Atılma uyarılmış molekülün çözücü molekülleriyle çarpışması sonucu çözücü moleküllerine geçmesi suretiyle olur. Bu şekilde bir enerji atılması 10^{-14} saniye gibi çok kısa bir zamanda gerçekleşir ve molekül uyarılmış halin en altında bulunan elektronik geçiş seviyesine gelir, Şekil 1.17. Geldiği elektronik seviye örneğin S_2 ise gene titreşim yoluyla enerji atar ve S_1 elektronik seviyesine gelir. S_2 elektronik seviyesinden S_1 elektronik seviyesine geliş de 10^{-14} saniye gibi çok kısa zamanda olur. Ancak, Sı' den temel hale geçme zamanı titreşim zamanına göre çok uzun, 10^{-7}–10^{-9} saniyedir. Molekül bu sürenin sonunda floresan ışın yayarak temel halin titreşim seviyelerinden birine iner. Bu iniş rastgele kuralına göre gerçekleşir. Buradan da temel halin en alt seviyesine geçer. Bu geçiş de titreşim yoluyla gerçekleşir. Böyle olduğu molekülün spektrumunda birbirine çok yakın emisyon piklerinin görülmesinden anlaşılır. Çözeltide, ısı haline dönüşen titreşim enerjisi absorplanan enerjinin oldukça büyük bir yüzdesi olduğundan, floresans (fosforesans) ışınlarının dalga boyları uzun olur. Buna uzun dalga boylarına kayma veya Stokes kayması denir (GÜNDÜZ, 2012).

1.11.4.2. İç geçiş

Bir molekül, hangi elektronik hale uyarılırsa uyarılsın (S_1, S_2, S_3 gibi) en düşük enerjili halin (S_1) elektronik enerji seviyesinden floresans işim yayarak (Şekil 1.17., λ_3 ışınları) temel hale geçmesi olayına iç geçiş denir. Daha önce de söylendiği gibi kinin sülfat molekülü ister 250 nm'lik bir ışınla, isterse 350 nm'lik bir ışınla uyarılsın, yaydığı floresan ışının dalga boyu daima 450 nm' dir. Bir iç geçişin olabilmesi için, bir molekülde bulunan S_3 uyarılma halinin titreşim enerji seviyeleriyle, S_2 uyarılma halinin titreşim enerji seviyelerinin, keza S_2 uyarılma halinin titreşim enerji seviyeleriyle, S_1 uyarılma halinin titreşim enerji seviyelerinin, hiç değilse bir kaç enerji seviyesinde çakışması gerekir. Bu şartları yerine getiren bir maddenin iki molekülü çarpıştığı zaman, S_3 halinin alt titreşim enerji seviyelerinin birinde bulunan bir molekül, enerjini S_2 halinin üst titreşim enerji seviyelerinde bulunan bir moleküle aktarır. S_2 halin, üst titreşim enerji seviyelerinde olan bu molekül titreşim yoluyla enerji yaparak, S_1 halinin üst titreşim enerji seviyelerinden birine geçer. Buradan da titreşim enerjisi yayarak en düşük enerjili S_1 halinin elektronik geçiş seviyesine, oradan da floresan ışın yayarak temel hale gelir (Şekil 1.17. λ_3 ışınları) (GÜNDÜZ, 2012).

S_3 haline uyarıldığı halde bir molekülün S_1 halinden floresan ışın yaymasının nedeni, elektronik geçişlerin titreşim geçişlerine göre çok daha uzun sürede, elektronik geçişlerin 10^{-7}-10^{-9} saniyede, titreşim geçişlerininse 10^{-13}-10^{-14} saniyede gerçekleşmeleridir (GÜNDÜZ, 2012).

Ancak, yukarıda verilen uyarılma şartlarını yerine getiren moleküllerin sayısı oldukça sınırlı olduğundan, floresan ışın yayan moleküllerin sayısı da sınırlıdır. Bunlardan başka, bir molekülün floresan ışın yayması için, temel halinin (S_0) üst titreşim, enerji seviyesinin, S_1 halinin elektronik enerji seviyesinden çok düşük olması gerekir. Aksi halde molekül titreşim yoluyla enerji yayar ve ışın yaymaksızın temel hale gelir. Alifatik moleküllerde temel halin üst titreşim seviyeleri, S_1 halinin elektronik seviyesine çok yakın olduğundan bunlarda floresans ışıması nadiren görülür (GÜNDÜZ, 2012).

İç geçiş olmasaydı, bir kromofor için dalga boyları bir birinden çok farklı floresan ışınlar elde edilmiş olurdu. Bu da görülen bir durum değildir. Dissosyasyon olayı, predissosyasyon olayından farklıdır. Bu olay da maddenin floresansını azaltma yönünde cereyan eder. Böyle bir olayda, molekülün bir bağı üzerine düşen çok yüksek enerjili bir ışın bağın bir elektronunu molekülden doğrudan dışarı fırlatır. Bu da bağın kopması anlamına gelir. Maddenin gün ışığında eskimesinde bu olayın büyük etkisinin olduğu zannedilmektedir (GÜNDÜZ, 2012).

1.11.4.3. Sistemler arası çapraz geçişler

Sistemler arası çapraz geçişlerde, uyarılmış molekülde bulunan bir elektronun spini değişir ve molekül singlet halden triplet hale geçer. Bu da kısaca şöyle açıklanabilir. Bir molekülün birinci uyarılma halinin elektronik seviyesi, kendisinin uyarılmış fosforesans halinin titreşim seviyelerinden biriyle çakışırsa (aynı enerji seviyesindeyse) uyarılmış molekülün elektronu, spin değiştirerek çapraz olarak bu titreşim seviyesine geçer. Titreşim yoluyla fosforesans halinin elektronik seviyesine gelir ve oradan ışın yayar. Bu söylenenler, gözetlenen olayları açıklamak için düşünülen yollardır. Aksi durumda bu yolları söylendiği şekilde izlemek mümkün değildir (GÜNDÜZ, 2012).

Böyle geçişler, iyot, brom, klor, kükürt gibi ağır element ihtiva eden moleküllerde daha çok görülür. Buna ağır atom etkisi denir. Bunlarda spin/orbital etkileşmelerinin çok fazla olduğu zannedilmektedir. Örneğin, naftalinin fosforesans etkisi, halojenli benzen çözücüler içinde en fazla iyodobenzende, en az da florobenzende görülür. Ayrıca bir çözeltide bulunan oksijen gibi paramanyetik bir madde de fosforesansı artırır (sistemler arası çapraz geçişleri kolaylaştırır) (GÜNDÜZ, 2012).

1.11.4.4. Dış geçiş

Bir molekülün üzerinde bulunan uyarılma enerjisini ortamda bulunan safsızlık moleküllerine aktararak temel hale dönmesine *dış geçiş* denir. Molekülün uyarılma enerjisini diğer moleküllere aktarması, onlarla çarpışması suretiyle gerçekleşir. Buna göre çarpışma azaltılırsa, dış geçişin azalması ve floresansın (fosforesansın) artması gerekir. Böyle olduğu denel olarak gösterilebilir. Şöyleki, çözelti soğutulduğu (çarpışma azaltıldığı) zaman bir maddenin fosforesansı azalır ve floresansı artar. Bu da çarpışmanın azalması demektir. Çünkü bunlar birbirine rakip olan iki olaydır. Birinin azalması, ötekinin artması anlamına gelir. Aynı olay floresans madde, daha viskoz çözücülerde çözüldüğü zaman da görülür ve maddenin floresansı artar. En düşük enerjili singlet veya tripletin uyarılmış halden ışın yaymaksızın temel hale geçişleri belki de iç ve dış geçişlerin bir sonucudur, Şekil 1.17. (uzun dalgalı oklar) (GÜNDÜZ, 2012).

1.11.5. Floresans ve elektronik geçişler

Floresans (fosforesans) ışını elde etmede kullanılan ışınların dalga boyları genel olarak 250 nm' den daha büyük olmalıdır. Çünkü daha küçük dalga boylu ışınlar molekülde dissosyasyon ve hatta parçalanmalara sebep olurlar. Daha önce de söylendiği gibi dissosyasyon floresansı azaltan bir olaydır (GÜNDÜZ, 2012).

Dalga boyu 250 nm' den küçük olan ışınlar daha çok alifatik hidrokarbonların bağ enerjilerini hesaplamada kullanılır. Böyle ışınlarla ışınlanan maddelerde $\sigma \rightarrow \sigma^*$ geçişleri meydana gelir. Bunlar enerjileri çok yüksek olan geçişlerdir. Örneğin dalga boyu 250 nm olan bir ışının mol başına enerjisi yaklaşık 490 kJ/mol (115 kcal/mol) dür. Bu kadar büyük bir enerji molekülde dissosyasyondan da öte parçalanmalara yol açabilir. Bu nedenle yapısında n ve π bağları bulunan moleküller dalga boyları 250 nm' nin üstünde ışınlarla uyarılırlar (GÜNDÜZ, 2012).

Floresans ışınları genel olarak,

$\pi^* \rightarrow \pi$

$\pi^* \rightarrow n$

geçişlerinden meydana gelir. Bu iki geçişten de daha çok $\pi^* \rightarrow \pi$ geçişinden meydana gelir. Böyle geçişlerden meydana gelen floresanslar aynı zamanda şiddetli olan floresanslardır. Bunların kuvantum verimleri de (Φ) yüksektir. Böyle olmasının başlıca iki nedeni vardır.

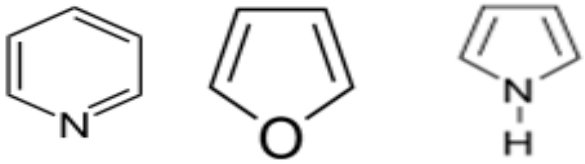
1) $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinin molar absorptivitesi çok yüksek ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişinin 100-1000 katı kadardır. Bunun bir sonucu olarak da $\pi^* \rightarrow \pi$ elektronik geçişinin ömrü 10^{-7}-10^{-9} saniye $\pi^* \rightarrow n$ geçişinin ise 10^{-5}-10^{-7} saniyedir.

2) $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinde sistemler arası çapraz geçişler de çok zayıftır. Başka bir deyişle böyle geçişlerde singlet → triplet geçişi tercih edilmez. Çünkü uyarılmış hal olan π^* orbitalinde bulunan elektronun spinini değiştirmesi çok zordur (GÜNDÜZ, 2012).

1.11.6. Floresans ve yapı

En şiddetli floresans ışınlarını yapısında düşük enerjili $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine imkân veren aromatik halka ihtiva eden bileşikler verir. Ayrıca yapısında çok sayıda konjüge çifte bağ ihtiva eden alifatik ve alisiklik aromatik halkalar da floresan özellik gösterirler. Ancak, bunların sayısı aromatik bileşiklerin sayısına göre çok azdır (GÜNDÜZ, 2012).

Bir çok sübstitüe olmamış aromatik bileşik floresan özellik gösterir. Bunların kuantum verimleri halka sayısıyla ve bu halkaların kondanse olma dereceleriyle orantılı olarak artar. Ancak, aromatik olmalarına rağmen, floresans özelliği göstermeyen bileşikler de vardır. Bunlara pridin, furan, pirol gibi maddeler örnek verilebilir (GÜNDÜZ, 2012).



Piridin Furan Pirol

Bunun nedeni, böyle bileşiklerde en düşük enerjili geçişin $n \rightarrow \pi^*$ olmasıdır. Bu tip bir geçiş sonucu uyarılan maddeler kolaylıkla triplet hale geçerler ve sadece fosforesans özelliği gösterirler. Buna karşılık bunlara bir benzen halkası kondense olursa, molar absorptiviteleri artar. Daha önce de söylendiği gibi molar absorptivitesi artan bir maddenin uyarılmış halinin ortalama ömrü çok kısalır. Ömrü böyle kısa olan maddeler de şiddetli floresans ışını yayarlar. Buna göre yukarıda verilen heterosiklik aromatik halkalardan meydana gelen kinolin, indol gibi maddeler oldukça şiddetli floresans özelliği gösterirler (GÜNDÜZ, 2012).



Kinolin İndol

1.11.6.1. Benzen halkası ve sübstitüentler

Benzen halkasında meydana gelen sübstitüsyon, maddenin absorpsiyon dalga boyunu ve şiddetini değiştirir. Buna bağlı olarak maddenin floresans dalga boyu ve şiddeti de değişir,

Çizelge 1.2. Benzenin floresans özelliğine sübstitüent etkisi.

Bileşik	Formülü	Floresans dalga boyu (nm),	Floresansın şiddeti
Benzen	C_6H_6	270-310	10
Florobenze	C_6H_5F	270-320	10
Klorobenze	C_6H_5C1	275-345	7
Bromobenz	C_6H_5Br	290-380	5
İyodobenze	C_6H_5I	—	0
Fenol	C_6H_5OH	285-365	18
Fenolat	$C_6H_5O^-$	310-400	10
Toluen	$C_6H_5CH_3$	270-320	17
Anilin	$C_6H_5NH_2$	310-405	20
Anilinyum	$C_6H_5NH_3^+$	—	0
Benzoikasit	C_6H_5COOH	310-390	3

Sübstitüentler arasında halojenlerin farklı bir yeri vardır. Şöyle ki halojen sübstitüsyonunda, halojenin atom numarasının artmasıyla maddenin floresans şiddeti azalır. Örneğin, benzenin floresans şiddeti 10 kabul edilirse, florobenzenin de 10' dur. Buna karşılık klorobenzenin 7, bromobenzenin 5 ve iyodobenzenin sıfırdır, Çizelge 1.2. Buna daha önce de söylendiği gibi ağır atom etkisi denir. Ağır atom etkisinde kalan bir madde kolayca triplet hale geçer ve floresansı azalır veya sıfır olur. İyodun floresans üzerine etkisi kısmen de olsa predissosyasyonla açıklanabilir. Başka bir deyişle iyodobenzende kolayca kopacak bir bağ bulunur. Benzen halkasına bir karboksilik grubu sübstitüe olursa, halkanın floresans emisyonu azalır. Çünkü böyle bir sistemde daha düşük enerjili $n\rightarrow\pi^*$ geçişi vardır. Bu geçişin floresans özelliğiyse $\pi\rightarrow\pi^*$ geçişininkine göre çok daha zayıftır (GÜNDÜZ, 2012).

1.11.6.2. Floresans üzerine grupların etkisi

Elektron donörü olan -NH_2, -OH gibi gruplar floresansı artırdığı halde, elektron akseptörü olan,

-$N0_2$, -X (halojenürler), -COOH, -CHO, -N=N- gibi gruplar floresansı azaltır ve bazen de ortadan kaldırır.

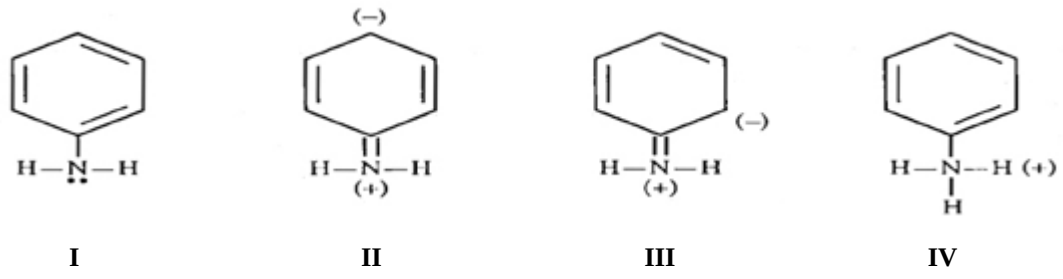
1.11.7. Floresans üzerine sıcaklığın, çözücünün, ağır atomların ve pH' ın etkisi

Sıcaklığın artması bazı moleküllerde floresansın azalmasına neden olur. Bunu dış geçişle açıklamak mümkündür. Bilindiği gibi sıcaklığın artmasıyla floresan moleküllerle

çözücü molekülleri arasındaki çarpışma hem artar, hem de daha etkili bir hale gelir. Böylece floresans ışınları yaymaya hazır bir molekül dış geçiş yaparak temel hale gelir (dalgalı oklarla gösterilmiştir), Şekil 1.17. Benzer şekilde, çözücünün viskozitesinin azalması da çarpışmayı artırdığından floresansı düşürür (GÜNDÜZ, 2012).

Ayrıca çözücü molekülünün yapısında veya ortamda safsızlık halinde bulunan ağır atomlar da floresansı azaltır. Yapısında ağır atom ihtiva eden çözücülere karbon tetrabromür, etiliyodür gibi maddeler örnek verilebilir. Çünkü içinde safsızlık halinde böyle atomların bulunması da floresansı azaltır. Böyle durumlarda spin-orbital etkileşmeleri olur ve triplet hale geçme hızlanır. Bu da floresansın azalması fosforesansın artması anlamına gelir. Bundan yararlanılarak ve molekülün fosforesansı artırılabilir. Bunun için madde ya yapısında ağır atom ihtiva eden çözücülerde çözülür veya çözücüye yapısında ağır atom bulunan (etiliyodür gibi) bir başka çözücü veya çözücüler ilâve edilir (GÜNDÜZ, 2012).

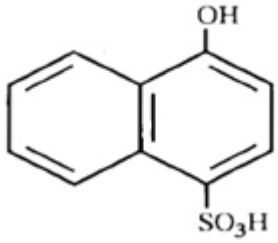
Asidik veya bazik bir sübstitüent ihtiva eden aromatik bir maddenin floresansı ortamın pH'na bağlıdır. Böyle maddelerin iyonlaşmış ve iyonlaşmamış (molekül) hallerinin hem floresans şiddetleri, hem de yaydıkları floresan ışınların dalga boyları birbirinden farklıdır, Çizelge 1.2. Anilin, nötral ve bazik ortamda ultraviyole ve görünür alan floresansı yayar. Viyole floresans maddenin molekül halinden (I), görünür alandaki floresans ise, maddenin rezonans hallerinden (II ve III) ileri gelir. Bu II ve III hallerini uyarmak, daha uzun dalga boylu ışınlarla gerçekleşir. Buna karşılık anilinyum iyonu floresans vermez veya çok az verir. Anilinyumun rezonansı, benzenin rezonansı kadardır (Şekil 1.18). Benzense bilindiği gibi çok zayıf floresans verir. Bu da kantitatif amaçlar için kullanılamaz (GÜNDÜZ, 2012).



Şekil 1.18. Anilinyum iyonunun rezonans formları

Bazı maddeler, floresansın pH'a bağımlılığından yararlanılarak tayin edilebilir. Örneğin, l-naftol-4-sülfonik asidin (Şekil 1.19) fenolik halinin (sadece sülfonik asit grubundaki protonun verilmiş hali) floresansı, ultraviyole bölgesinde olduğundan gözle görülemez. Buna

karşılık fenolat halinin (fenol protonu da verilmiş) floresansı gözle görülebilir. Bu özelliğinden yararlanılarak madde ayarlı bir bazla titre edilebilir. Bazla maddenin sülfonik asit grubunun titrasyonu sona erip fenol grubu titre edilmeye başlanınca, floresans görülür ve bu anda titrasyona son verilir. Bu titrasyonun dönüm noktasıdır (GÜNDÜZ, 2012).



Şekil 1.19. 1-naftol-4-sülfonik asit

Ancak, bu şekilde bulunan dönüm noktasının pH'sı, maddenin asitlik sabitinden hesaplanandan farklıdır. Bunun nedeni maddenin uyarılmış halinin asitlik sabitinin temel halinin asitlik sabitinden farklı olmasıdır. Maddelerin uyarılmış hallerinin asit ve baz sabitleriyle uyarılmamış hallerinin asit ve baz sabitleri arasında büyüklük bakımından 4-5 mertebesinde (10^4-10^5 katı) farklılıklar görülür. Bu nedenle floresanstan analitik amaçlarla yararlanmak gerekiyorsa, çok iyi pH ayarlaması yapmak gerekir (GÜNDÜZ, 2012).

1.11.8. Çözünmüş oksijenin etkisi

Çözeltide çözünmüş halde bulunan oksijen, floresansı genelde çok düşürür. Bunun nedeni, maddenin fotokimyasal indüksiyonla oksitlenmesidir. Ancak, genellikle paramanyetik oksijen molekülünün etkisiyle bağlanma yoluyla kuençing (söndürme) olayı meydana gelir. Bu da sistemler arası geçişi ve dış geçişi etkiler, triplet hal ortaya çıkar. Öteki paramanyetik maddeler de oksijene benzer şekilde davranırlar (GÜNDÜZ, 2012).

1.11.9. Konsantrasyonun floresans üzerine etkisi

Floresan ışın F ile gösterilir. F' nin şiddeti, uyarıcı ışının şiddetiyle orantılıdır. Bunu

$F = K'(P_0-P)$

şeklinde ifade etmek mümkündür. Burada P_0 çözelti (numune) üzerine gönderilen ışının şiddeti (gücü), P de numuneden absorplanmadan geçen ışının şiddetidir. K' ise kuantum veriminin de (Φ) içinde bulunduğu bir sabittir.

Floresan ışının (F) şiddetiyle konsantrasyonu arasındaki bağıntıyı göstermek için Lambert-Beer kanunundan yararlanılır. Bu amaçla,

$$P/P_0 = 10^{-\varepsilon bc}$$

bağıntısı yazılır. Burada ε floresan maddenin molar absorptivitesidir. Başka bir deyişle numunenin uyarıcı ışını absorplama kabiliyetidir, εbc değerine topluca absorbans denir ve A ile gösterilir. Buna göre $\log P/P_0 = \varepsilon bc = A$ olur. Eşitlik $P/P_0 = 10^{-\varepsilon bc}$ den yararlanılarak da

$$F = K'P_0(1-10^{-\varepsilon bc})$$

yazılabilir. Lambert-Beer kanununun geçerli olduğu düşük konsantrasyonlarda (floresans ölçmeleri zaten çok düşük konsantrasyonlarda yapılır) eşitlikteki parantez içi,

$$1-10^{-\varepsilon bc} = 2{,}3\ \varepsilon bc$$

alınabilir. Buna göre F floresans ışının şiddeti

$$F = K'P_0(2{,}3\ \varepsilon bc)$$

olur. Burada P_0 sabit yapıldığında (c den başka ötekiler sabit),

$$F = Kc$$

bağıntısı elde edilir. Bu da, bir maddenin yaydığı floresans ışını şiddetinin numunenin konsantrasyonuyla (düşük konsantrasyonlarda) orantılı olduğunu gösterir. Bu orantı yüksek konsantrasyonlarda bozulur ve F-c bağıntısı içe bükülmüş (x eksenine doğru) bir eğri şeklini alır. Buna doğrusallıktan negatif sapma denir. Doğrusallıktan negatif sapma, sadece yüksek konsantrasyonlarda ($1-10^{-\varepsilon bc} = 2{,}3\ \varepsilon bc$) eşitliğinin bozulmasından değil, buna ek olarak maddenin,

- Kendi kendini söndürmesi (self quinching),
- Kendi ışınını absorplaması,

yoluyla da olur. Kendi kendini söndürme olayında, iki uyarılmış molekül veya tanecik çarpışır ve bu çarpışmadan yeni kompleks bir molekül meydana gelir.

$$M^* + M^* \rightarrow (MM)^{**} \rightarrow 2M + \text{ısı}$$

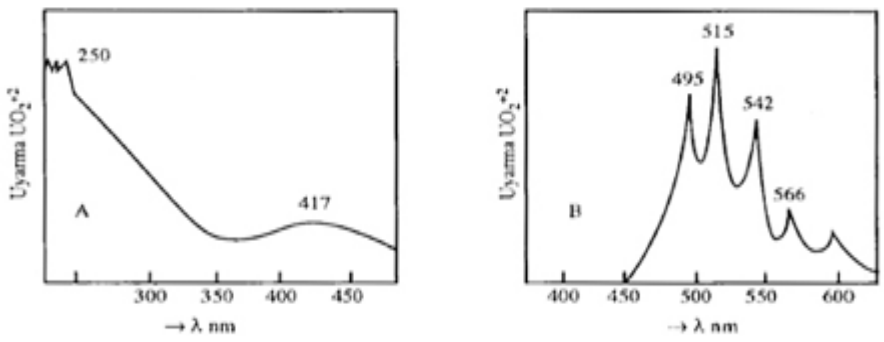
Böyle uyarılmış kompleks moleküllerin enerjisi, ışın şeklinde değil, ısı şeklinde çözelti ortamına verilir. Bu da belki de daha önce görülen dış geçiş şeklinde olur.

Kendi ışınını absorplama olayındaysa uyarılmış bir molekülden yayılan floresan ışın uyarılmamış aynı tür bir molekül tarafından absorplanır. Böyle bir absorplamanın olabilmesi için, yayılan floresan ışının dalga boyunun, numunenin absorpladığı uyarıcı ışınlardan birinin

dalga boyuna uyması gerekir. Bilindiği gibi bir molekülün bir kaç dalga boyunda absorpsiyon piki vardır. Bir ışının bir molekül tarafından absorplanabilmesi için, o ışın enerjisinin, moleküldeki bağların birinde bulunan bir elektronun bir üst seviyeye çıkarılma enerjisine eşit olması gerekir. Bu son iki olayın etkisi altında floresans konsantrasyon bağıntısı bazen maksimumlu bir eğri şeklini bile alır (GÜNDÜZ, 2012).

1.12. Uyarma ve Emisyon Spektrumları

Uyarma ve emisyon spektrumlarına uranil nitrat [$UO_2(NO_3)_2$] çözeltisinin spektrumları örnek verilebilir. Bunun için, tuzun 1.10^{-4} M'lık bir çözeltisi hazırlanır ve absorpsiyon spektrumu alınır. Bu spektrumdan maddenin en çok absorpsiyon yaptığı dalga boyu (250 nm) tespit edilir. Bundan sonra bu 250 nm'lik ışınla (monokromatik) uranil nitrat çözeltisi devamlı olarak ışınlanır. Yayılan ışınlar bir florometrede kaydedilir. Böylece maddenin emisyon spektrumu elde edilir. Bu maddenin uyarılma ve emisyon spektrumları Şekil 1.20' de verilmiştir (GÜNDÜZ, 2012).



Şekil 1.20. Uranil nitratın sulu ortamdaki A) uyarılmış spektrumu, B) Emisyon spektrumu

Şekilde de görüldüğü gibi uranil nitrat 450 nm'den sonra emisyon yapmaya başlar ve emisyon yaklaşık 700 nm'ye kadar devam eder. Madde en şiddetli emisyonunu (floresan ışınını) 515 nm'de (yeşil ışın) yapar (GÜNDÜZ, 2012).

Teorik olarak bir maddenin uyarılma spektrumunun bittiği yerde floresans spektrumu, onun bittiği yerde de fosforesans spektrumu başlar. Buna fenantrenin spektrumları örnek verilebilir. Fenantren hem floresans, hem de fosforesans ışıması yapar (GÜNDÜZ, 2012).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

(Qiu ve ark., 2018) yılında yayınlanan "İlaç iletimi için redoks-duyarlı polimer ön ilaç/AgNPs hibrit nanopartiküller" başlıklı çalışmalarında, redoks-duyarlı P[(2-((2-((kamptotesin)-oksi)etil)disülfanil)etil metakrilat)-ko-(2-(D-galaktoz) metil metakrilat)] (P (MACPTS-ko-MAGP)) esaslı hibrit nanopartiküllerin ilaç taşıyıcı sistemi, anti kanser ilacı kamptotesini (CPT) iletmek ve CPT'nin floresansının geri kazanımıyla ilaç salınımını görüntülemek için geliştirilmiştir. CPT, nanopartikül yüzey enerji transfer (NSET) etkisinden dolayı, CPT floresansının sönümlenmesine (off-state) sebep olan ve AgNPs'in yüzeyi üzerine tutturulmuş redoks duyarlı bir disülfür bağı aracılığıyla polimer yan zincirlerine bağlanmıştır. Glutatyona (GSH) maruz kaldıktan sonra, disülfür bağı CPT'yi serbest bırakmak üzere yarılır ve bu da CPT'nin floresansının (off-state) geri kazanımı ile sonuçlanır. Sistem, gerçek zamanda CPT iletimi ve salınımını izlemek için bir platform sunmaktadır. Geliştirilen ilaç salım sisteminin etkinliği floresans ölçümleriyle incelenmiştir.

(Devine ve ark., 2005) yılında yaptıkları "N-vinilpirolidinon/akrilik asit kaygan hidrofilik kaplamadan ilaç salınımı" başlıklı çalışmalarında, ilk karakterizasyon kaplama uygulamaları için uygunluğu belirlemek üzere farklı çapraz bağlı hidrojeller üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın ilk aşamasında kullanılan test şişme çalışmalarıdır. Bu testten uygun bir monomerik konsantrasyona karar verilmiştir. Kaplama, bir daldırmalı kaplama/UV kürleme, sertleştirme (vulkanizasyon) prosedürü kullanılarak Pebax® R 3533 substratına uygulanmıştır. Kaplama, kaplama kalınlığı, bağıl viskozite, yoğunlık ve substrat ile yaptığı temas açısı ölçülerek karakterize edilmiştir. Kaplama, kaplamanın kaygan yapısını karakterize etmek için FTIR, optik mikroskopi ve sürtünme analizi kullanarak analiz edilmiştir. Bu analizden, bir substratın tüm uzunluğu boyunca iyi bir kaplama vermek için 2 kaplama döngüsünün gerekli olduğu ve kaplamanın 10 dakika veya daha fazla hidrate edildiğinde kaplanmamış örneklerinkinden, statik katsayının önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Sonuç olarak, aspirin salınım profili, salınım oranının çapraz bağlı maddelerin molekül ağırlıklarındaki değişikliklerin kontrol edilebildiği UV spektroskopisi kullanılarak belirlenmiştir.

(Anirudhan ve ark., 2016) yılında yaptıkları "Çift ilaçların kontrollü salınımı için polimerik misel ve hidrojel ASA ilaç taşıyıcı bazlı yeni bir kompozit matriks" başlıklı çalışmalarında, çift ilaç salımlı araç olarak bir hidrojel/misel kompozit sistemi sunmuşlardır. Hidrojel, poli (etilenglikol) PEG ve poli (vinil alkol) PVA'dan hazırlanmıştır. Polimerik

miseller, suda çözünmeyen ilaçların stabilizasyonu ve uygulanması için umut verici adaylar olarak biyomedikal alana olan ilginin yüksek oranda artmasını sağlamaktadır. Bu özellik, oleik asit-g-kitosan (OA-g-CS) kopolimer misellerini tasarlamak ve sentezlemek için kullanılmıştır. Model ilaçlar olarak ikili ilaçlar, analjezik Tramadol (TMD) ve antibiyotik Sefiksim trihidrat (CFX) kullanılmıştır. Misel ve PEG-PVA / misel DDDS'nin ilaç salma davranışları, pH ve sıcaklık fonksiyonları olarak çalışılmıştır. Salınım profilleri, ilaçların salım mekanizmasını ortaya çıkarmak için bir güç kanunu denklemi ile değiştirilmiştir. İlaç taşıyıcı araç karakterize edilmiş ve şişkinlik, iyonik kuvvet, anti-oksidan, antimikrobialand in vitro ilaç salımı etkisi gibi çalışmalar yapılmıştır. İki ilacın salınımının asidik ortama göre bazik ortamda daha belirgin olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada ilaç salınımı spektrofotometrik yöntemle incelenmiştir.

(Tao ve ark., 2018) yılında yayınladıkları "Yalancı hedef salınım davranışlı bir ilaç iletim materyali olarak dinamik imin bağlarına dayalı pH-duyarlı bir polimer" başlıklı çalışmalarında, terminal aldehit PEG ve PETMP-AU arasındaki Schiff bazı reaksiyonuyla üretilen, pentaeritritol tetra (3-merkaptopropiyonat)-allil-poli (etilen glikol) tetiklenen salınım için, doksorubisin (DOX) yüklü polimerler hazırlamak amacıyla kullanılmıştır. DOX yüklü PETMP-AU-PEG polimerleri yaklaşık 200 nm, toksik olmayan ve yüksek pH duyarlılık özelliklerine sahiptir. Bir in vitro salım çalışması, polimerin asit-kararsız imin bağlarının ayrılmasıyla, polimerin DOX'i hızlı bir şekilde serbest bırakabildiğini doğrulamıştır. DOX'in salınımının, nötral pH'larda çok yavaş olduğu ifade edilmiştir. Ancak, zayıf asidik ortamda (pH 6.8 ve pH 6.0), ilk 2 saat içinde çok daha hızlı serbest kalmıştır. Floresans Mikroskopisi ayrıca PETMP-AU-PEG polimerlerinden salınan DOX'un salınımının pH'ya duyarlı olabileceğini doğrulamıştır. U2OS hücrelerinin (insan osteosarkom tümör hücreleri) ve MC3T3-E1 Subclone 14 hücrelerinin (normal doku hücreleri) sitotoksisite belirleme ve mikroskopi görüntüleme sonuçlarına göre, DOX yüklü polimerler çok zayıf asidik ortama tepkide DOX'i hızlı bir şekilde serbest bırakırlarken, nötral ortamda yüksek kararlılık sağlayabilmişlerdir. Üstelik U2OS'un mikro asidik ortamda kendiliğinden büyümeyle üretilmesinde, hatta kimyasal reaktif ilave edilmeksizin nötral ortamda bile aktif olamaması çok daha önemli bulunmuştur. Bu çalışmada ilaç salınım mekanizması floresans mikroskopi tekniğiyle incelenmiştir.

(Fan ve ark., 2018) yılında yayınlanan "Floresent izleyicilerle inorganik nanotaşıyıcılara dayalı antikanser ilaç iletim sistemleri" başlıklı çalışmalarında, son yıllarda antikanser nanoilaçların, esas olarak bilerek tasarlanmış nano ilaç iletim sistemleriyle (nano-DDSler) esas katılımlı anti kanser ilaçlarının iletilmesi amacıyla kemoterapi ve kombinasyon terapisi için

geliştirildiği ifade edilmiştir. Floresent izleyicilerle donatılmış inorganik nanotaşıyıcılar, bütün ilaç iletim (taşınım) ve salınım proseslerini görüntülemek için çekici araçlar haline gelmiştir. İzleyicilerin floresan sinyali, ilaçla eşzamanlı olarak görülebilir ve böylece, bu strateji nano-DDS'lerin terapötik etkilerini değerlendirmek için büyük yarar sağlar. Bu inceleme, Mezoporöz silika, Fe_3O_4 ve hidroksiapatit dahil olmak üzere ilaç iletimi için üç inorganik nanotaşıyıcı hakkında kısa bir genel bakış sağlamaktadır. Temel olarak hazırlama prosesleri, ilaç yükleme kapasiteleri ve hem in vitro hem de in vivo olarak ilaç salınımının gerçek-zamanlı görüntülenmesi için nanotaşıyıcılara hibritlenmiş farklı floresent materyallerin (floresan boyalar, kuantum dotlar, floresent makromoleküller ve nadir toprak metalleri) geliştirilmesi hakkında tartışılmıştır. Bu inceleme de gelecekte daha derinlemesine araştırma için bazı öneriler sağlamaktadır. Bu çalışmada ilaç salınım mekanizması floresans görüntüleme tekniğiyle incelenmiştir.

(Dasgupta ve ark., 2017) yılında yayınlanan "Antienflamatuvar aktivite için aspirin bazlı lineer biyobozunur poli (anhidrit esterler)den kontrollü salınım" başlıklı çalışmalarında; yeni, aspirin yüklü, doğrusal poli (anhidrit ester) sentezi rapor edilmiş ve anti-enflamatuar aktivite için bu polimerden aspirinin salınmasına mekanik bakış açısı kazandırılmıştır. Difüzyon bazlı salınıma dayanan geleneksel ilaç taşıyıcı sistemlere kıyasla, polimer omurgasında biyoaktif maddelerin dahil edilmesinin uğraştırıcı ve başarmak için yüksek yükleme yapmanın zor olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada, bağlantı ucu olmayan -OH gruplarında ilacı (aspirin) bağlayan bölgeler sağlamak için beşli fonksiyonel şeker alkolünden (ksilitol) yararlanılmıştır. Bağlantı ucu -OH grupları bir diasit anhidrit ile polimerize edilmiştir. Fizyolojik koşullar altında anhidrit ve ester bağlarının hidrolizi, matristen aspirini salar. Elde edilen poli (anhidrit ester) yüksek ilaç yüklemesine (% 53) sahiptir ve aspirinin kontrollü salınım kinetiklerini sergiler. Polimerin, bir ve dört haftada yüklü ilacın sırasıyla % 8,5 ve % 20'sini salar ve 0,0035 $h^{-0,61}$'lik bir salma oranı sabitine sahip olduğu tespit edilmiştir. Salım hızı, sitotoksik olmaksızın bir anti-enflamatuar ajan olarak kullanımı için uygundur. Polimer, iyi sito-uyumluluk ve anti-enflamatuar özellikler sergiler ve enjekte edilebilir veya implante edilebilir biyoaktif malzeme olarak uygulamaları bulabilir. Serbest bırakma mekanizmasındaki fiziksel iç görülerin, diğer ilaç yüklü polimerlerin geliştirilmesini sağlayabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada ilaç salınım mekanizması HPLC tekniğiyle incelenmiştir.

(Bathaie ve ark., 2010) yılında yaptıkları, "Aspirinin ve önemli metaboliti, salisilat iyonunun, DNA, A-T ve G-C zengin dizileri ile etkileşimi üzerine yapılan spektroskopik çalışmalar" başlıklı çalışmalarında, Asetilsalisilik asidin (ASA) farklı biyolojik etkileri

arasında, antikanser özelliğinin tartışmalı olduğu ifade edilmiştir. ASA, özellikle kandaki salisilik aside (SA), hızlı bir şekilde hidrolize olduğu için, hem ASA hem de SA'nın (küçük moleküller olarak) ctDNA, oligo (dA-dT) 15 ve oligo (dG-dC) 15 ile etkileşimi, bunların etkinin olası bir mekanizması olarak, burada araştırılmıştır. Sonuçlar, ASA hidroliz oranının ctDNA yokluğunda ve varlığında benzer olduğunu göstermektedir. Spektrofotometrik sonuçlar, hem ASA hem de SA'nın işbirliği ile ctDNA'ya bağlandığını göstermektedir. ASA ve SA için bağlanma sabitleri (K) sırasıyla $(1.7 \pm 0.7) \times 10^3 M^{-1}$ ve $(6.7 \pm 0.2) \times 10^3 M^{-1}$ 'dir. Her iki ligand da, etidyum bromür (Et)-ctDNA kompleksinin floresans emisyonunu söndürür. Scatchard grafikleri, söndürme (interkalatif olmayan bağlanma) bazlı yerdeğiştirme-olmadığını göstermektedir. ASA- veya SA-ctDNA komplekslerinin dairesel dikroizm (CD) spektrumları, ligandların interkalasyonu için karakteristik piklere sahip olmayan yapısıyla, ctDNA'nın küçük bozulmasını gösterir. CtDNA'nın Tm'si, ASA bağlanması üzerine $3^{\circ}C$'ye kadar azalmıştır. CD sonuçları aynı zamanda oligo (dG-dC) 15 yapısı nedeniyle daha fazla bozulma gösterir. ASA ve SA'nın oligo (dA-dT) 15 ile karşılaştırıldığında bağlanması. Tüm veriler, daha fazla hidrofobik karaktere sahip ASA ile karşılaştırıldığında, DNA minör oluğu ile SA bağlanması için daha fazla ilgiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışma ise, aspirin salınımından ziyade, metaboliti salisilik asit ve aspirinin ctDNA ile komplekslerinin spektroskopik incelemesi yapılmıştır.

Literatürde ilaç etken maddeleriyle modifiye edilmiş polimerik taşıyıcı sistemlerden kontrollü ilaç salınımlarının belirlenmesiyle ilgili çalışmalar incelendiğinde, özellikle aspirinin salınımıyla ilgili benzer yöntemler olmasına karşın, bu tez önerisinin içeriğindeki gibi parasetamolün kontrollü salınımıyla ilgili bir yönteme rastlanmamıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Kontrollü salınım sistemlerinin temel hedefi, kan plazma konsantrasyonundaki etkin madde miktarını sabitlemektir. Kontrolü ilaç salınım sistemleri; pH, iyonik kuvvetler, motilite hızı ve enzim gibi fizyolojik koşulları oluşturan faktörlerden etkilenmektedir. Çevre-duyarlı sistemler, sıcaklık, pH gibi dış ortam koşulları değiştirildiğinde cevap olarak ilaç salımını gerçekleştirirler. pH-duyarlı polimerlerse mide için zararlı ilaçların bağırsakta salınması amacıyla kullanılmaktadır. Mide pH'ında (pH<2.0) büzüşen jeller, bağırsaklarda (pH>7.0) şişerek ilacı salarlar. Ağzın nötral pH'ında (pH=7.0) polimer düşük şişme derecesine sahiptir ve içerisindeki ilaç salınmaz.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin incelenmesi kapsamında, parasetamol ile modifiye edilmiş polimerden (VPR-Ko-MA-Parasetamol) in vitro olarak fizyolojik ortamlarda ilaç salım deneyleri yapılmıştır. Bilindiği üzere ester grupları asidik ve bazik ortamlarda hidroliz olurlar. Bu özellikten faydalanarak ester grupları taşıyan modifiye polimerlerin, değişik pH'larda hidrolizi gerçekleştirilmiştir. Parasetamol ile modifiye edilmiş VPR-MA kopolimerinden çözelti ortamına hidroliz olan ilaç miktarının tespit edilebilmesi için, öncelikle VPR-Ko-MA'in, parasetamolün ve parasetamol ile modifiye edilmiş VPR-MA kopolimerinin spektroflorimetrik özellikleri incelenmiştir.

3.1. Kullanılan Kimyasallar

3.1.1. Maleik anhidrit (MA)

VPR-MA kopolimerinin sentezlenmesi için temin edilmiş ve benzen çözeltisinde kristallendirilip vakum süblimasyonu kullanılarak saflaştırılmıştır (Çelik, 2019).

3.1.2. Vinil propiyonat (VPR)

VPR-MA kopolimerinin sentezlenmesi için temin edilmiş ve monomerin içindeki durdurucu bazik alümina ile uzaklaştırıldıktan sonra kullanılmıştır (Çelik, 2019).

3.1.3. Parasetamol çözeltisi

Parasetamol, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sibel A. Özkan tarafından ilgili ilaç firmalarından tedarik edilmiştir. VPR-MA kopolimerinin kimyasal modifikasyon işleminde kullanılmıştır. Parasetamolün 200 ppm'lik stok çözeltisi hazırlanmış, deneysel işlemlerde uygun derişimlere seyreltilerek kullanılmıştır.

3.1.4. VPR-MA Kopolimeri ve VPR-Ko-MA-Parasetamol

VPR-MA Kopolimeri ve VPR-Ko-MA-Parasetamol, Prof. Dr. Ahmet Okudan ve ekibi tarafından polimerik ilaç taşıyıcı sistem olarak sentezlenmiş ve karakterizasyonları yapılmıştır (Çelik, 2019). Kontrollü ilaç salım deneylerinde, farklı pH değerlerindeki fosfat tampon çözeltilerinde uygun derişimde çözeltileri hazırlanarak kullanılmıştır.

3.1.5. Fosfat tampon çözeltileri

Farklı pH değerlerinde çalışılmak üzere hazırlanan tampon çözeltileri için kullanılan potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) ve sodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4) Merck (Almanya) firmasından temin edilmiştir. KH_2PO_4 ve Na_2HPO_4, pH=2.0, pH=4.5, pH=7.4 ve pH=9.0 değerlerindeki tampon çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılmıştır.

3.1.6. Hidroklorik asit ve sodyum hidroksit çözeltisi

Deney çözeltilerinde, tamponun pH değerini ayarlamak için, 1M HCI ve 1M NaOH çözeltileri kullanılmıştır. 1M HCl çözeltisi, Merck firmasından temin edilen % 37'lik saf hidroklorik asitten ultra saf suda hazırlanmıştır. 1M NaOH çözeltisi yine Merck firmasından tedarik edilen sodyum hidroksitten uygun miktar alınarak saf suda hazırlanmıştır.

3.2. Deneyde Kullanılan Cihaz ve Aletler

3.2.1. Spektroflorimetre

Bu çalışmada floresans ölçümleri için PERKIN ELMER LS/55 marka spektroflorimetre kullanıldı. Uyarma ve emisyon monokromotorlarının slit aralığı sırasıyla 10 ve 5 nm olarak ayarlandı, tüm ölçümler bu aralıkta yapıldı. Numune kabı olarak optik uzunluğu 1 cm olan kuvars bir küvet kullanıldı.

3.2.2. Analitik terazi ve pH-metre

Maddeler ACCULAB ATILON marka hassas terazi kullanılarak tartıldı. Deney çözeltilerinin pH'larını ayarlamak amacıyla METTLER TOLEDO marka pH-metre ve aynı marka kombine cam-pH elektrodu kullanıldı. pH-metrenin kalibrasyonu, Merck firmasından temin edilen pH=2, 4, 7 ve 10 tampon çözeltileri kullanılarak yapıldı.

3.2.3. Saf su cihazı, su banyosu ve ısıtıcı

Çözeltileri hazırlamak için kullanılan ultra saf su Pure Lab Option-Q ELGA DV25 marka ultra saf su cihazdan elde edildi. Sıcaklığı 37°C'de sabit tutabilmek için WiseCircu marka sirkülasyonlu su banyosu ve çözeltiyi karıştırmak için ULTRASONIC LC/30H marka su banyosu kullanıldı.

3.3. Deneysel İşlem

Parasetamol ile modifiye edilmiş VPR-MA kopolimerinden çözelti ortamına hidroliz olan ilaç miktarının tespit edilebilmesi için kullanılan deneysel işlem şöyledir:

VPR-Ko-MA'in, parasetamolün ve parasetamol ile modifiye edilmiş VPR-MA kopolimerinin sırasıyla 100 ve 200 ppm'lik çözeltileri hazırlanarak, spektroflorimetrik özelliklerinin incelenmesi amacıyla, uyarma dalga boyları 10' ar nm aralıklarla değiştirilerek emisyon spektrumları alınmış ve maksimum floresans şiddetine sahip oldukları uyarma ve emisyon dalga boyları belirlenmiştir. Daha sonra, 100 ppm' lik parasetamol stok çözeltisinden

hazırlanan farklı derişimlerdeki çözeltilerle belirlenen en uygun spektral şartlarda kalibrasyon grafikleri oluşturulmuştur. VPR-ko-MA-parasetamol farklı fizyolojik pH' larda (pH: 2.0, 4.5, 7.4 ve 9.0) fosfat tamponlarıyla hazırlanan 100 ppm'lik çözeltilerinden, sabit karışma hızında ve 37°C'da belirli zaman aralıklarında alınan numunelerin, daha önce tespit edilen en uygun uyarma ve emisyon dalga boylarında spektrumları alınarak, maksimum floresans şiddeti değerleri ölçülmüştür. Her bir pH'da çözeltiye geçen parsetamol miktarları kalibrasyon grafiklerinden yararlanarak belirlenmiştir.

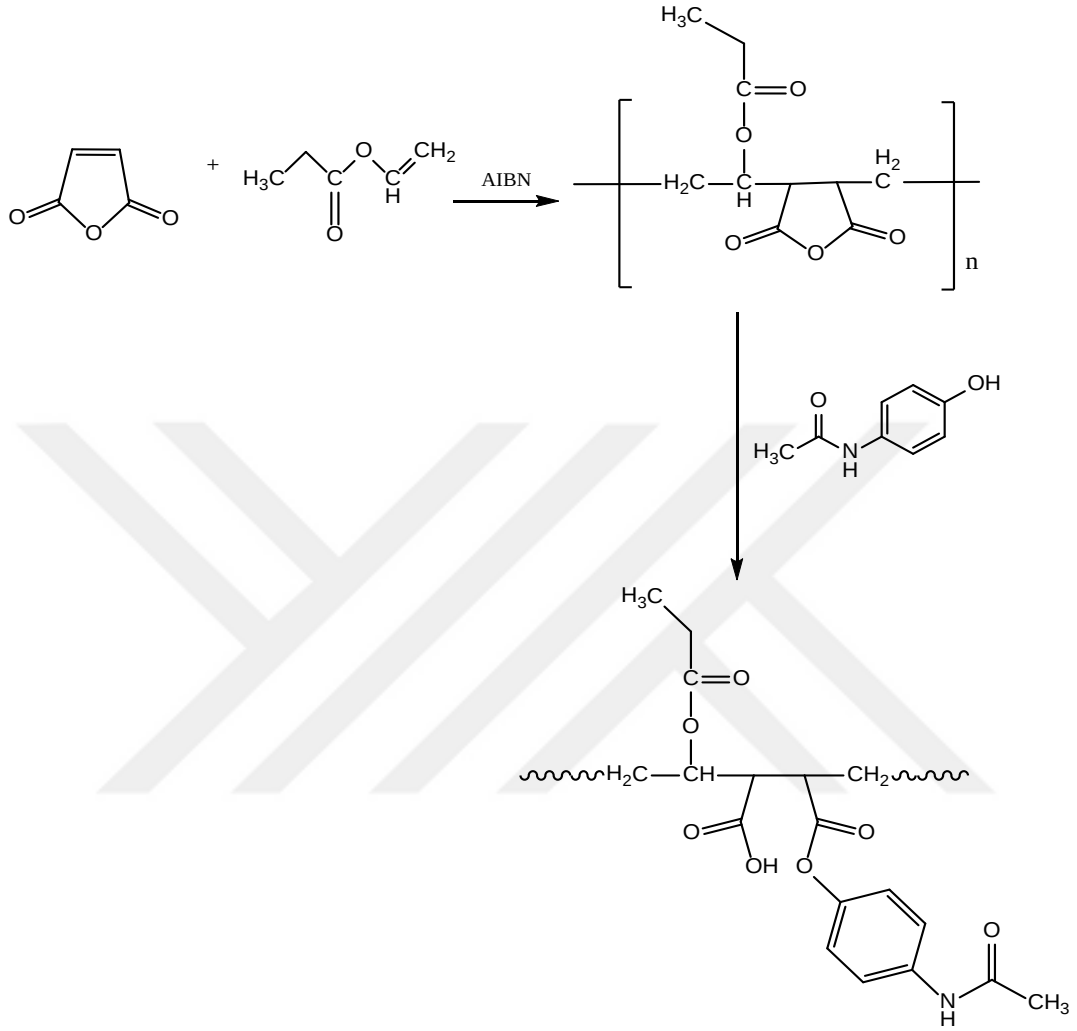
3.3.1. VPR-ko-MA Polimerin Sentezi

Geri soğutucu, termometre, azot tüpüne bağlı gaz çubuğunun bağlı olduğu bir 2 boyunlu balon içerisine 30 mL 1,4-dioksan, %30 (VPR) - %70 (MA) mol oranında hesaplanan monomerlerden $1x10^{-2}$ mol (0.57 ml) VPR ve $2x10^{-2}$ mol (1.96 g) MA soğuk ortama ilave edilmiştir. Daha sonra $3x10^{-4}$ mol AIBN radikalik başlatıcısının reaksiyon ortamına ilavesi yapılmıştır. Tamamen çözünme sağlandıktan sonra 30 dk boyunca ortam azot gazı ile oksijenden arındırılmıştır. Bu işlemin ardından ortam sıcaklığı 60^{o}C'a ayarlanmış yağ banyosuna düzenek yerleştirilerek polimerizasyon reaksiyonu başlatılmış ve reaksiyon 20 saat sonunda sonlandırılmıştır. Çözücü, evaporasyon işlemiyle uzaklaştırılmış, soğuk ve aşırı miktarda dietil eter içerisine damla damla konsantre polimer çözeltisinin ilavesiyle çöktürme yapılmış ve ardından süzme işlemi gerçekleştirilmiştir. Süzme işlemi yapıldıktan sonra çökelek dietil eterle yıkanarak saflaştırılmış ve açık havada kurutulduktan sonra 40^{o}C sıcaklıktaki vakumlu etüv içerisinde 48 saat kurutması yapılmıştır. Bu reaksiyon şartları altında polimerleşme işlemi gerçekleştirilmiştir (Çelik, 2019).

3.3.2. Vinil Propiyonat-Maleik Anhidrit Kopolimerinin Parasetamol Modifikasyonu

(Çelik, 2019) tarafından parasetamol ile modifikasyon işlemi, vinil propiyonat-maleik anhidrit (VPR-MA) kopolimerine uygulanmıştır. Termometre bağlı olan tek boyunlu bir balona 1 g polimer ile 1 g parasetamol 25 mL 1,4-dioksanda çözünmüş, katalitik ölçüde (63µl) HCl eklenip, sıcaklığı 85±1^{o}C'a ayarlı manyetik karıştırıcısı olan ısıtıcı düzeneğine koyulmuştur. 24 saat sonunda reaksiyon durduruldu Çözeltinin çözücüsü evaporatör işlemiyle uzaklaştırılmıştır.

Modifiyeli ürün aşırı dietil etere damlatılarak çöktürülmüş, daha sonra aseton ile yıkanıp süzme işlemi yapılmıştır. 40^{o}C'ye ayarlı vakumlu etüvde kurutulmuştur (Şekil 3.1).



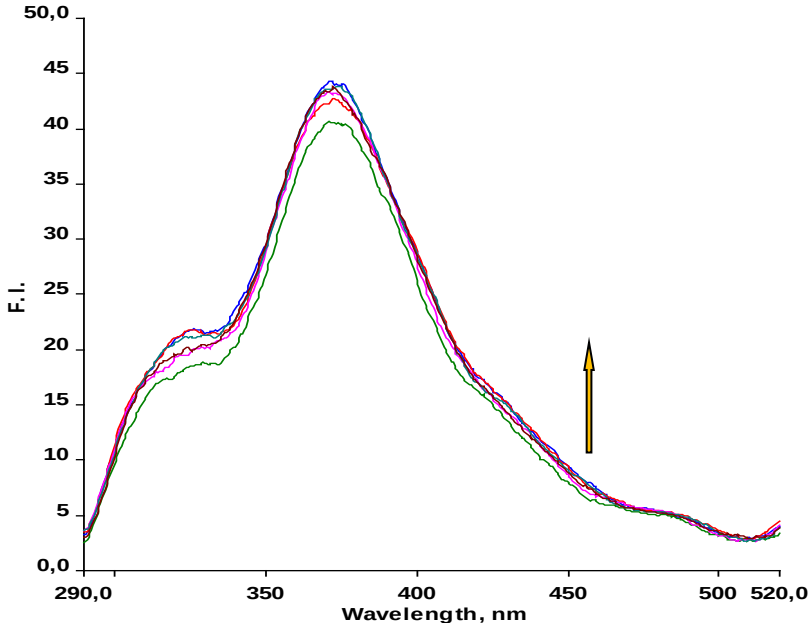
Şekil 3.1. Parasetamol ile modifiye edilmiş VPR-MA kopolimerinin sentez reaksiyonu (Çelik, 2019)

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

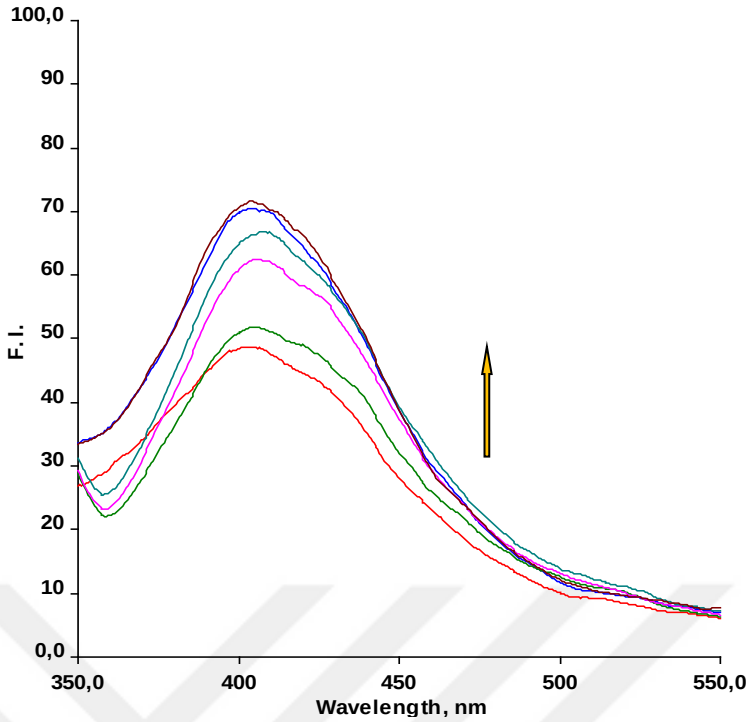
Bu çalışmada, vinil propiyonat-maleik anhidrit (VPR-MA) kopolimerlerine parasetamol ilaç etken maddelerinin bağlanmasıyla oluşturulan polimerik ilaç taşıyıcı sistemi kullanılarak, farklı fizyolojik pH değerlerinde kontrollü ilaç salımları florimetrik yöntemle incelenmiştir.

4.1. Uyarma ve Emisyon Dalga Boylarının Belirlenmesi

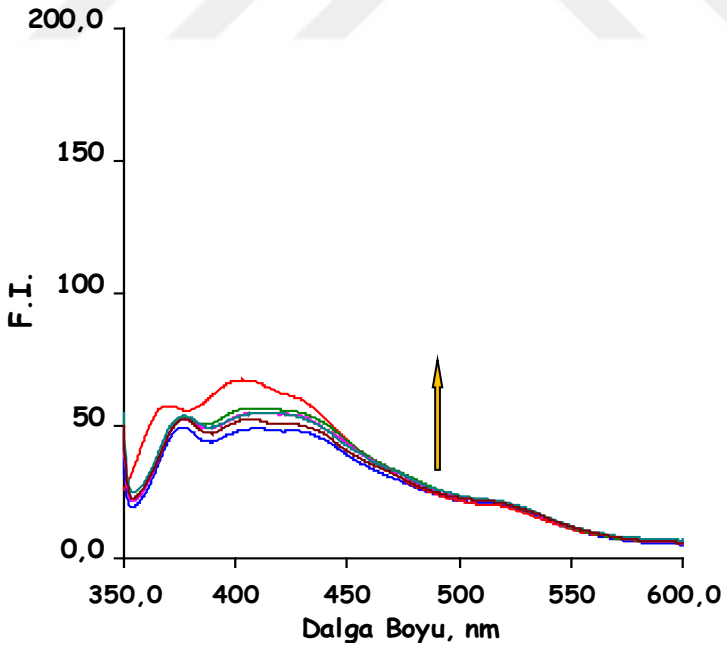
Çalışmada sırasıyla, VPR-Ko-MA'in, parasetamolün ve parasetamol ile modifiye edilmiş VPR-MA kopolimerinin sırasıyla, her bir fizyolojik pH'daki (pH: 2.0, 4.5, 7.4 ve 9.0) fosfat tampon çözeltisinde hazırlanmış olan 100 ve 200 ppm'lik çözeltilerinin, uyarma dalga boyu 200 nm'den başlayarak 10'ar nm aralıklarla değiştirilmek suretiyle her bir uyarma dalga boyunda çoklu emisyon spektrumları, 37°C'de 1-6 saatlik ilaç salım süresinde 1'er saatlik aralıklarla alınmıştır. Bu spektrumlar Şekil 4.1 - Şekil 4.4'de verilmiştir. Emisyon spektrumlarından parasetamol ile modifiye edilmiş VPR-MA kopolimerinin her bir pH değeri için en uygun uyarma ve emisyon dalga boyları sırasıyla, λex=330 nm ve λem=433 nm olarak belirlenmiştir.



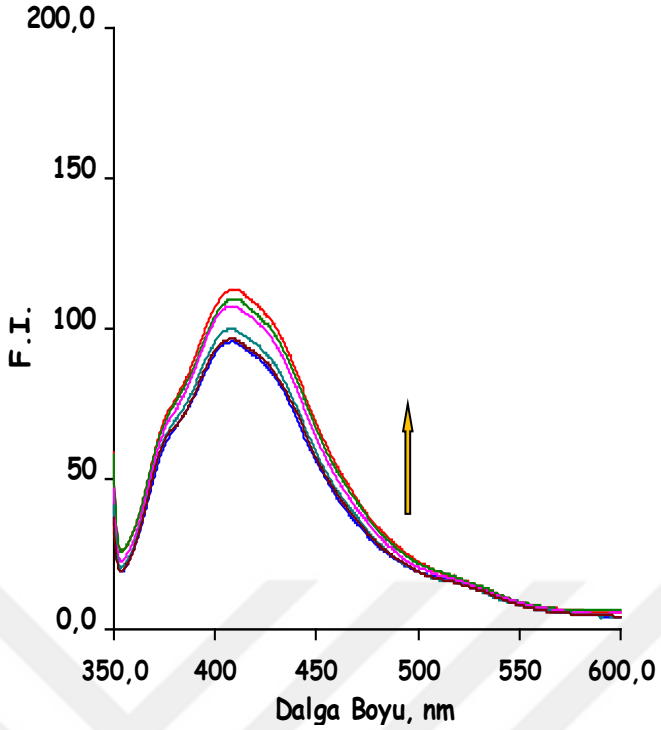
Şekil 4.1. pH=2.0 fosfat tamponunda 200 ppm'lik VPR-ko-MA-Parasetamol çözeltisinin emisyon spektrumları (Salınım Süresi= 1-6 saat, λex=315 nm, λem=436 nm)



Şekil 4.2. pH=4.5 fosfat tamponunda 100 ppm'lik VPR-ko-MA-Parasetamol çözeltisinin emisyon spektrumları (Salınım Süresi= 1-6 saat, λex=305 nm, λem=414 nm)



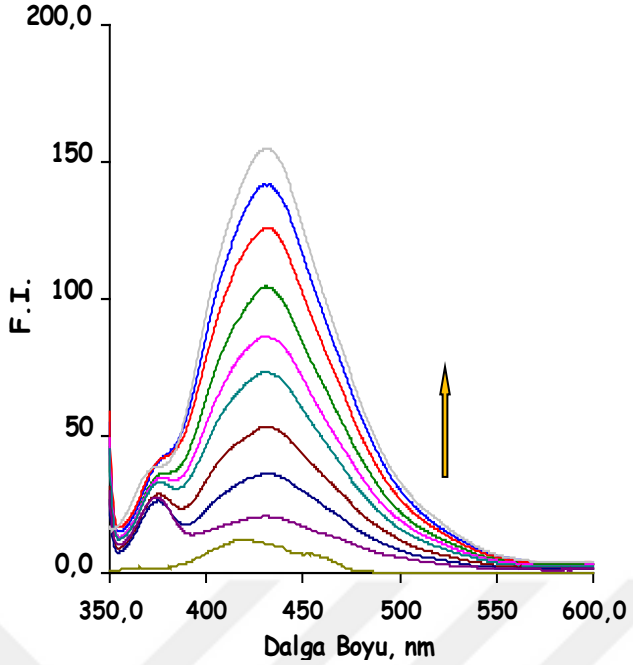
Şekil 4.3. pH=7.4 fosfat tamponunda 100 ppm'lik VPR-ko-MA-Parasetamol çözeltisinin emisyon spektrumları (Salınım Süresi= 1-6 saat, λex=309 nm, λem=409 nm)



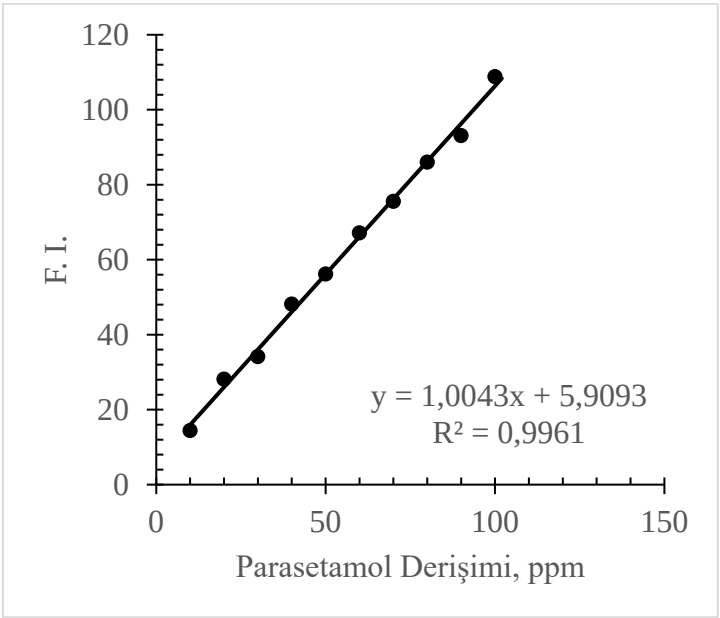
Şekil 4.4. pH=9.0 fosfat tamponunda 100 ppm'lik VPR-ko-MA-Parasetamol çözeltisinin emisyon spektrumları (Salınım Süresi= 1-6 saat, λex=330 nm, λem=433 nm)

4.2. Parasetamolün Kalibrasyon Grafikleri

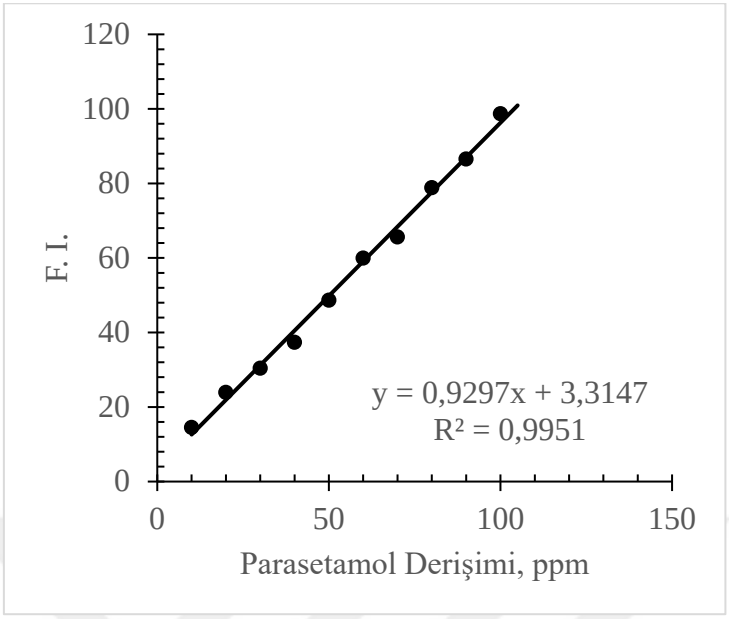
Belirlenen en uygun uyarma ve emisyon dalga boylarındaki deney koşullarında, 2.0, 4.5, 7.4 ve 9.0 pH değerlerindeki fosfat tampon çözeltilerinde hazırlanan parasetamolün 37°C'de, 10-100 ppm derişim aralığında kalibrasyon grafikleri çizilmiştir. Parasetamolün pH=9.0'daki kalibrasyonuna ait emisyon spektrumları Şekil 4.5'de ve her bir pH değeri için çizilen kalibrasyon grafikleri Şekil 4.6-Şekil 4.9' de verilmiştir.



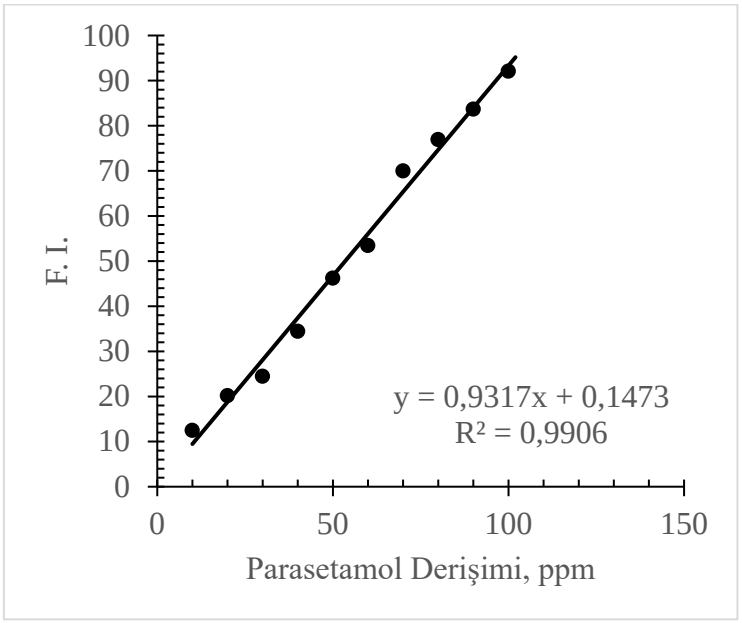
Şekil 4.5. pH=9.0 fosfat tamponunda 10-100 ppm'lik parasetamol çözeltilerinin emisyon spektrumları (λex=330 nm, λem=433 nm)



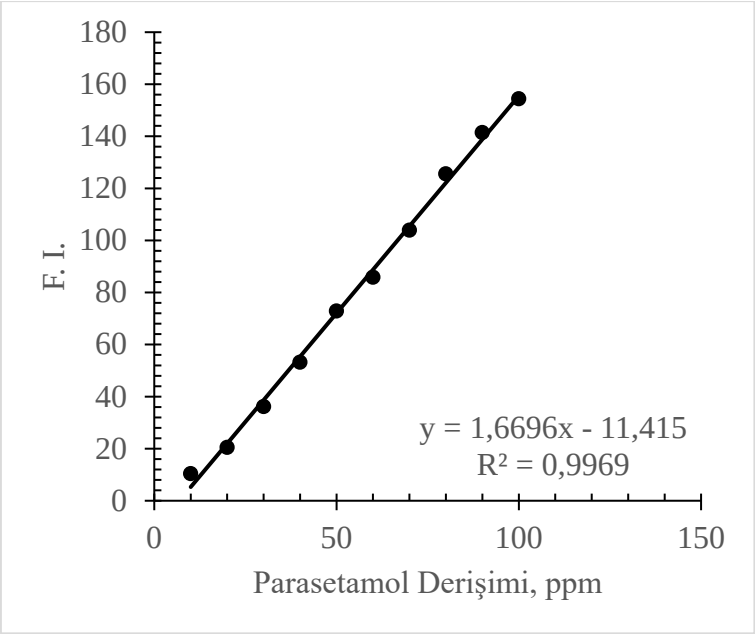
Şekil 4.6. pH=2.0 fosfat tamponunda 10-100 ppm'lik parasetamol çözeltilerinin kalibrasyon grafiği (λex=330 nm, λem=433 nm)



Şekil 4.7. pH=4.5 fosfat tamponunda 10-100 ppm'lik parasetamol çözeltilerinin kalibrasyon grafiği (λex=330 nm, λem=433 nm)



Şekil 4.8. pH=7.4 fosfat tamponunda 10-100 ppm'lik parasetamol çözeltilerinin kalibrasyon grafiği (λex=330 nm, λem=433 nm)

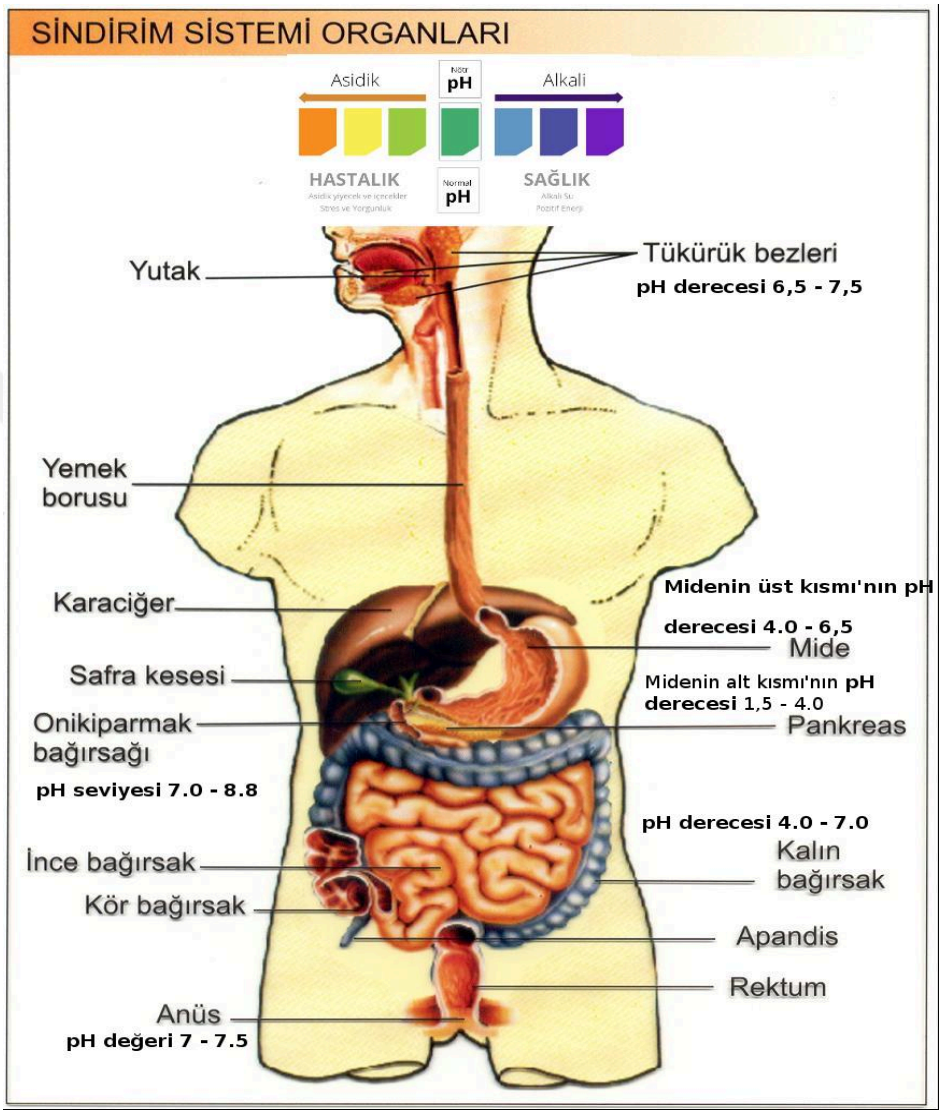


Şekil 4.9. pH=9.0 fosfat tamponunda 10-100 ppm'lik parasetamol çözeltilerinin kalibrasyon grafiği (λex=330 nm, λem=433 nm)

4.3. Modifiye Edilmiş VPR-Ko-MA Polimerden Parasetamolün Kontrollü Salımı

pH değerine bağlı kimyasal kontrollü ilaç salım sistemlerinde, sindirim sisteminin her bir bölümünün pH değeri büyük öneme sahiptir. Sindirim sisteminin ilk bölümü olan ağızda, tükrük bezlerinden salgılanan tükürüğün pH'ı 6.5-7.5 arasında değişir. Midenin üst kısmının pH derecesi 4.0 – 6.5 arasındadır. Hidroklorik asitle alt kısımda pH 1.5-4.0 arası değişiklik gösterir. Mideden sonra duodenum veya onikiparmak bağırsağına girer aldığımız gıdalar, bu bölüm ince bağırsağın ilk ve en kısa kısmıdır, mideyi jejunuma bağlayan bir tüptür ve pH seviyesi yaklaşık 9'dur (7.0 - 8.8 arasında değişiklik gösterir). İnce bağırsak, sindirim sistemimizde besinlerin en çok sindirildiği yerdir. Burada hem fiziksel hem de kimyasal sindirim vardır. Bütün besinlerin kimyasal sindirimi burada biter. Jejunum, ince bağırsağın orta kısmıdır, duodenum ile ileum arasında bulunur ve pH seviyesi yaklaşık 7-8 aralığındadır.

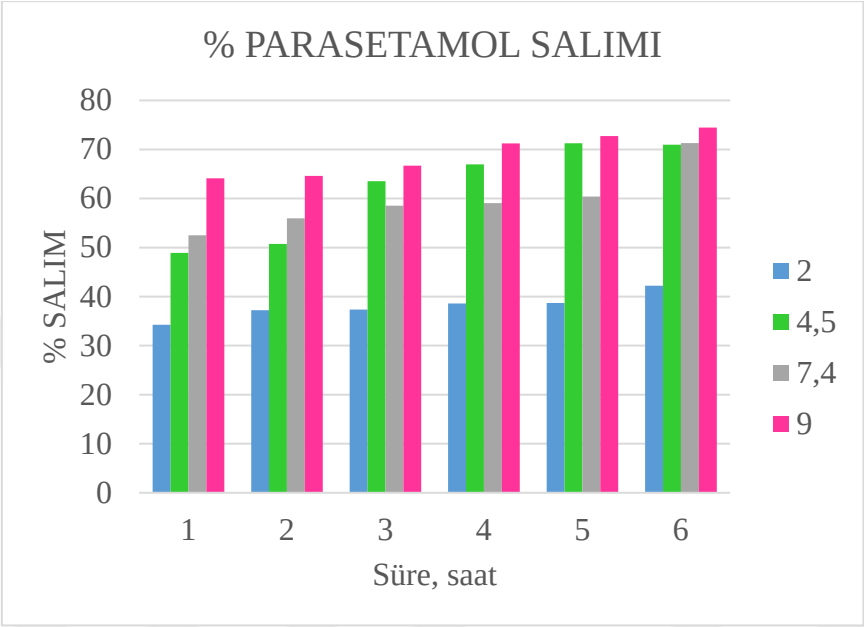
İleum, ince bağırsağın son kısmıdır ve bu bölümün de pH seviyesi genellikle 7-8 arasındadır. Kalın bağırsağın pH derecesi 4.0-7.0 aralığındadır. Anüsün pH değeri 7.0-7.5 arasında değişir (Şekil 4.10) (Milar, 2013),(Anonim).



Şekil 4.10. Sindirim sistemi organları ve pH değerleri (Milar, 2013) (Anonim).

Modifiye edilmiş VPR-Ko-MA polimerden parasetamolün kontrollü salımını tayin etmek için, farklı fizyolojik pH' larda (pH: 2.0, 4.5, 7.4 ve 9.0) VPR-ko-MA-parasetamolün 100 ppm'lik derişimlerde çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerden, 37°C sıcaklıkta, sabit bir karıştırma hızında, 1-6 saat zaman aralığında 1'er saat arayla alınan numunelerin, belirlenen en uygun dalga boylarında emisyon spektrumları alınıp, maksimum floresans şiddeti değerleri ölçülmüştür. Bu deney koşullarında, çözeltiye salınan parasetamol miktarları çizilen

kalibrasyon grafiklerinden belirlenmiş ve salım yüzdeleri hesaplanmıştır. Parasetamolün her bir pH değerinde hesaplanan salım miktarları, zamana karşı % salım grafiğinde verilmiştir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Modifiye edilmiş VPR-Ko-MA polimerden parasetamolün 2.0, 4.5, 7.4 ve 9.0 pH değerlerinde kontrollü salımını

Çizelge 4.1. VPR-MA kopolimerinden parasetamolün kontrollü salımı

Süre, saat	**%Salım**			
	2	**4,5**	**7,4**	**9**
1	34,25	48,9	52,49	64,13
2	37,22	50,73	55,96	64,62
3	37,37	63,52	58,53	66,68
4	38,61	66,94	59,05	71,23
5	38,7	71,26	60,38	72,72
6	42,23	70,97	71,29	74,46

Polimerik bir ilaç taşıyıcı sistem kullanılarak yapılan bu kontrollü ilaç salım çalışmasında sonuç olarak, bütün pH' larda kontrollü salımın gerçekleştiği görülmüştür (Çizelge 4.1). Ancak özellikle mide pH değeri 2.0'de, modifiye edilmiş VPR-Ko-MA polimerden parasetamolün 1. saatte en düşük yüzde salım değerinde (% 34.25) salındığı, 2.-5. saatler arasında parasetamol salımının hemen hemen sabit kaldığı ve 6. saatte de çok az bir artış olduğu gözlenmiştir. pH 4.5 değerinde1.saatteki yüzde salım miktarı mide pH değerinden biraz daha fazladır, 2.-5. saatler arasında parsetamol salımı kademeli artış göstermiş ve 6. saatte sabit kalmıştır. Kan ve ince bağırsak pH değeri olan 7.4'de 1. saatte pH 4.5'dakine göre biraz daha fazla salım olmuştur ve 2.-6. saatler arasında çalışılan diğer pH değerlerindeki gibi bir parasetamol salım profili gözlenmiştir. VPR-MA kopolimerinden en iyi parasetamol salımı, duodenum veya onikiparmak bağırsağı pH değeri olan 9.0' da gerçekleşmiştir. 1.-3. saatler arasında parasetamol salımının nisbeten az olduğu, 3.-4. saatler arasında arttığı ve 4. saatten sonra VPR-MA kopolimer yapısından parasetamolün yüzde salımının tamamlanarak hemen hemen sabit kaldığı belirlenmiştir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar:

Düşük potansiyelli ilaç salımlarında, ilaç etken maddesinin istenmeyen bölgelere geçerek zarara neden olması söz konusu olabilir. Ayrıca hücre çekirdeğini çevreleyen zarı geçerek genetik hasara ve mutasyona da yol açabilir. Patolojik hücre, doku veya organlara ilaçları seçici bir şekilde taşıyabilen hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerin gelişmesiyle, biyoaktif ajanların kimyasal reaksiyonda belli hızda belli bir yapıya spesifik olacak şekilde, ilaçları daha etkili ve günümüzdeki ilaçlara göre daha pratik olarak hedefe iletilmesi sağlanmıştır (Tüylek, 2017).

Bu tez çalışmasında, vinil propiyonat-maleik anhidrit kopolimerine, ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak oldukça yaygın olarak kullanılan, parasetamol ilaç etken maddesi bağlanmasıyla oluşturulan polimerik ilaç taşıyıcı sisteminde, farklı fizyolojik pH değerlerinde kontrollü ilaç salınımları florimetrik yöntemle incelenmiştir. Polimerik bir ilaç taşıyıcı sistem kullanılarak yapılan bu kontrollü ilaç salım çalışmasında sonuç olarak, bütün pH' larda kontrollü salımın gerçekleştiği görülmüştür. Ancak 2.0 ve 4.5 pH değerlerinde çalışıldığında parasetamolün VPR-MA kopolimerinden pH 9.0' dakine göre çok daha az kontollü salım yaptığı gözlenmiştir. VPR-MA kopolimerinden en iyi parasetamol salımı pH 9.0' da gerçekleşmiştir. 1.-3. saatler arasında parasetamol salımının nisbeten az olduğu, 3.-5. saatler arasında arttığı ve 5. saatten sonra VPR-MA kopolimer yapısından parasetamolün yüzde salımının tamamlanarak hemen hemen sabit kaldığı belirlenmiştir. Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-maleik asit) polimer desteğine modifiye edilmiş parasetamolün fizyolojik pH değerlerinde kontrollü salımının incelendiği bir çalışmayla (Keskin, 2009), farklı bir polimerik desteğin (vinil propiyonat-ko-maleik anhidrit polimerinin) kullanıldığı bu çalışmada elde edilen % salım verileri karşılaştırıldığında, pH 2'de benzer şekilde parasetamol salımının çok az olduğu ve pH 9'da 2. saat sonunda en fazla salım yüzdesine ulaşıldığı görülmüştür.

5.2. Öneriler:

Parasetamol ilaç etken maddesi bağlanarak oluşturulan VPR-Ko-MA polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerinde kontrollü ilaç salınımıyla, özellikle bağırsak pH değerinde (pH:9.0) ilacın etkin bir şekilde hedeflenen doku ve organlara ulaştırılabileceği, bu nedenle de ilaç

üretiminde kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu alandaki çalışmalar, aynı polimerik ilaç taşıyıcı sistem kullanılarak, başka ilaç etken maddelerinin kontrollü salımlarının incelenmesi amacıyla uygulanabilir.

6. KAYNAKLAR:

Anirudhan, T., Parvathy, J. ve Nair, A. S., 2016, A novel composite matrix based on polymeric micelle and hydrogel as a drug carrier for the controlled release of dual drugs, *Carbohydrate polymers*, 136, 1118-1127.

Anonim, https://tr.wikipedia.org/wiki/%C4%B0nsan_sindirim_sistemi#:~:text=pH%20seviyesi%20yakla%C5%9F%C4%B1k%209'dur,seviyesi%20yakla%C5%9F%C4%B1k%207%2D8%20aral%C4%B1%C4%9F%C4%B1ndad%C4%B1r.

:

Ardoin, S. P. ve Sundy, J. S., 2006, Update on nonsteriodal anti-inflammatory drugs, *Current opinion in rheumatology*, 18 (3), 221-226.

Arslan A., Akrilatların Fotopolimerizasyonu İle Hidrojellerin Üretimi ve Kontrollü Salım Sistemleri Olarak Kullanımları, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006.

Ayoub, M., Shendy, S. ve Badran, A., 1994, Emulsion polymerization of vinyl propionate using a newly developed redox pair initiation system, *Polymer*, 35 (13), 2859-2861.

Bacu, E., Chitanu, G. C., Couture, A., Grandclaudon, P., Singurel, G. ve Carpov, A., 2002, Potential drug delivery systems from maleic anhydride copolymers and phenothiazine derivatives, *European polymer journal*, 38 (8), 1509-1513.

Basan, S., 2013, Polimer Kimyası, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas., 2013.

Başar, H. M., 2006, Organik kökenli doğal adsorbanlarla kontrollü ilaç salınımı, *Fen Bilimleri Enstitüsü*.

Bathaie, S., Nikfarjam, L., Rahmanpour, R. ve Moosavi-Movahedi, A., 2010, Spectroscopic studies of the interaction of aspirin and its important metabolite, salicylate ion, with DNA, A· T and G· C rich sequences, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 77 (5), 1077-1083.

Boschmann, D. ve Vana, P., 2005, Poly (vinyl acetate) and poly (vinyl propionate) star polymers via reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization, *Polymer Bulletin*, 53 (4), 231-242.

Bruck, S., 1983, Pharmacological basis of controlled drug delivery, In: Controlled drug delivery, Eds: CRC Press Boca Raton, FL, p. 1-13.

Buer, J. K., 2014, Origins and impact of the term 'NSAID', *Inflammopharmacology*, 22 (5), 263-267.

Canay, O., 1998-1999, İlac Sözlüğü- İlaç İndeksi, 9. baskı, İstanbul, p.

Chetri, P., Dass, N. N. ve Sarma, N. S., 2006, Synthesis of poly (vinyl propionate) from poly (vinyl alcohol) in nonaqueous medium using ethyl nitrate dimethyl sulfoxide as a catalyst, *Journal of applied polymer science*, 102 (6), 5675-5679.

Chien, Y. W., 1992, Novel drug delivery systems, *Drugs and the pharmaceutical sciences*, 50.

Chun, L. J., Tong, M. J., Busuttil, R. W. ve Hiatt, J. R., 2009, Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure, *Journal of clinical gastroenterology*, 43 (4), 342-349.

Çelik, G., 2013, İlaç Yüklü Nanolif Sistemlerinden Kontrollü İlaç Salınımı, Yüksek Lisans, *Süleyman Demirel Üniversitesi*.

Çelik, Ş., 2019, Vinil propiyonat içeren yeni tür co- ve ter- polimerin sentezi, modifikasyonu ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Konya*.

Çolak, B., 2009, Maleik Anhidrit Kopolimerinin Asetilsalisilik İle Kimyasal Modifikasyonu ve Kontrollü Salımının İncelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü* ….

Danckwerts, M. ve Fassihi, A., 1991, Implantable controlled release drug delivery systems: a review, *Drug development and industrial pharmacy*, 17 (11), 1465-1502.

Dargan, P. I. ve Jones, A. L., 2003, Management of paracetamol poisoning, *Trends in pharmacological sciences*, 24 (4), 154-157.

Dasgupta, Q., Movva, S., Chatterjee, K. ve Madras, G., 2017, Controlled release from aspirin based linear biodegradable poly (anhydride esters) for anti-inflammatory activity, *International Journal of Pharmaceutics*, 528 (1-2), 732-740.

Devine, D., Geever, L. ve Higginbotham, C., 2005, Drug release from a N-vinylpyrrolidinone/acrylic acid lubricious hydrophilic coating, *Journal of materials science*, 40 (13), 3429-3436.

Dikici, 2017, Maleik Anhidrit İçeren Modifiye Ko- ve Ter- Polimerin Kontrollü Salımlarının İncelenmesi Yüksek Lisans Tezi *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Konya*

Fan, J., Wang, S., Sun, W., Guo, S., Kang, Y., Du, J. ve Peng, X., 2018, Anticancer drug delivery systems based on inorganic nanocarriers with fluorescent tracers, *AIChE Journal*, 64 (3), 835-859.

Folkman, J. ve Long, D. M., 1964, The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy, *Journal of surgical research*, 4 (3), 139-142.

Fried, J. R., 2014, Polymer science and technology, Pearson Education, p.

Fung, L. K. ve Saltzman, W. M., 1997, Polymeric implants for cancer chemotherapy, *Advanced drug delivery reviews*, 26 (2-3), 209-230.

Girgin, B., 2017, Melatonin yüklü aljinat/gam arabik kürelerin üretimi ve ilaç salım özelliklerinin araştırılması, *Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*.

GÖKTÜRK, H. S., 2017, Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Endikasyon, Kontrendikasyon, Endikasyonsuz Kullanım, Komplikasyonları Önlemek İçin Ne Yapmalı?, *Güncel Gastroenteroloji*, 21 (1), 31-37.

Graham, G. G., Scott, K. F. ve Day, R. O., 2005, Tolerability of paracetamol, *Drug Safety*, 28 (3), 227-240.

Grassi, M. ve Grassi, G., 2005, Mathematical modelling and controlled drug delivery: matrix systems, *Current drug delivery*, 2 (1), 97-116.

GÜNDÜZ, T., 2012, İnstrumental Analiz, Gazi Üniversitesi, p. 423-440.

Gürsoy, A., 2002, Kontrollü salım sistemleri, *Kontrollü Salım Sitemleri Derneği yayını, Ġstanbul, 406s*.

Gürsoy A., Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği,İstanbul,404s, 2014.

Hodgman, M. J. ve Garrard, A. R., 2012, A review of acetaminophen poisoning, *Critical care clinics*, 28 (4), 499-516.

İlaç, S. B. Y. K. P. ve Raporu, S. Ö. İ. K., 2001, 89-92, *DPT, Ankara*.

İmren, D. ve Gümüşderelioğlu, M., 2001, Kontrollü İlaç Salımı, Bilim ve Teknik Dergisi, *Tübitak Yayınları*, 403.

Kalia, S., Avérous, L., Njuguna, J., Dufresne, A. ve Cherian, B. M., 2011, Natural fibers, bio- and nanocomposites, Hindawi.

Karaca İ., Poli(Vinil Alkol)/ Sodyum Aljinat ve Poli(Vinil Alkol)/Kitosan Mikrokürelerden Salisilik Asidin Kontrollü Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006.

Kayaalp, 2015, Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Farmokoloji, p. 869.

Kayaman-Apohan, N., Kahraman, M., Bicen, M. ve Efe, H., 2013, Synthesis of 4-acryloylmorpholine-based hydrogels and investigation of their drug release behaviors.
Keskin, B., 2009, Maleikanhidrit Kopolimerinin Parasetamol İle Kimyasal Modifikasyonu Ve Kontrollü Salımının İncelenmesi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*.
Kost, J. ve Langer, R., 1984, Controlled release of bioactive agents, *Trends in Biotechnology*, 2 (2), 47-51.
Kurşun, F., 2008, Sodyum aljinat üzerine itakonik asit aşılanması ve aşı kopolimerlerin ilaç salım sistemlerinde kullanılması, *Kırıkkale Üniversitesi*.
Küçükardalı, Y., Cinan, U., Acar, H. V., Özkan, S., Top, C., Nalbant, S., Çermik, H., Çankır, Z. ve Danacı, M., 2002, Comparison of the therapeutic efficacy of 4-methylpyrazole and N-acetylcysteine on acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity in rats, *Current medical research and opinion*, 18 (2), 78-81.
Langer, R., Brem, H. ve Tapper, D., 1981, Biocompatibility of polymeric delivery systems for macromolecules, *Journal of Biomedical Materials Research*, 15 (2), 267-277.
Langer, R., 1998, Drug delivery and targeting, *Nature*, 392 (6679 Suppl), 5-10.
Markland, P. ve Middleton, J. C., 2013, Biodegradable polymers as drug carriers, In: Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology, Six Volume Set (Print), Eds: CRC Press, p. 163-184.
Milar, K., 2013, https://ms-my.facebook.com/photo?fbid=178615552294191&set=sindirim-sistemi-ve-ph-de%C4%9Ferlerit%C3%BCkr%C3%BCk-bezlerinden-salg%C4%B1lanan-t%C3%BCkr%C3%BC%C4%9F%C3%BCn-ph%C4%B1-65-75:
Mowry, J. B., Spyker, D. A., Cantilena Jr, L. R., Bailey, J. E. ve Ford, M., 2013, 2012 Annual report of the American association of poison control centers' national poison data system (NPDS): 30th annual report, *Clinical toxicology*, 51 (10), 949-1229.
Ng, R., 2015, Drugs: from discovery to approval, John Wiley & Sons, p.
Oral, E. ve Peppas, N. A., 2006, Hydrophilic molecularly imprinted poly (hydroxyethyl-methacrylate) polymers, *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 78 (1), 205-210.
Osada, Y. ve Takeuchi, Y., 1981, Water and protein permeation through polymeric membrane having mechanochemically expanding and contracting pores. Function of chemical valve. I, *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition*, 19 (6), 303-308.
Öncel, P., 2013, İlaç Salımı İçin Moleküler Baskılanmış Kriyojel Membranlar, *Fen Bilimleri Enstitüsü*.
Özgündüz H.İ., Akrilik Asit-Akrilamid-Poli(Vinil Alkol) İçeren Yarı-IPN Tipi Hidrojellerin Şişme Özellikleri ve Lipaz Salım Davranışları, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006.
Pacifici, G. M. ve Allegaert, K., 2015, Clinical pharmacology of paracetamol in neonates: a review, *Current Therapeutic Research*, 77, 24-30.
Prescott, L., 1980, Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin, *British journal of clinical pharmacology*, 10 (S2), 291S-298S.
Qiu, L., Zhao, L., Xing, C. ve Zhan, Y., 2018, Redox-responsive polymer prodrug/AgNPs hybrid nanoparticles for drug delivery, *Chinese Chemical Letters*, 29 (2), 301-304.
Saçak, M., 2002, Polimer kimyası, Gazi Kitabevi, p.
Sánchez-Chaves, M., Arranz, F. ve Montes, M., 1988, Vinyl alcohol-vinyl propionate copolymers: sequence distribution and glass transition, *Polymer*, 29 (12), 2244-2248.
Shaik, M. R., Korsapati, M. ve Panati, D., 2012, Polymers in controlled drug delivery systems, *International journal of pharma sciences*, 2 (4), 112-116.

Singh, B. ve Chauhan, N., 2009, Modification of psyllium polysaccharides for use in oral insulin delivery, *Food Hydrocolloids*, 23 (3), 928-935.
Slovin, E. M. ve Robinson, J. R., 1997, In vivo swelling kinetics of a series of hydrogel polymers in the cannulated gastrointestinal tract of the canine, *International Journal of Pharmaceutics*, 155 (1), 53-63.
Sözmen, N. N., 2008, Biyomedikal uygulamalarında akıllı polimer kullanılması ve karakterizasyon yönteminin Kuartz kristal mikro dengeleyici sistemler ile geliştirilmesi, *Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.
Şengöz, O., 2014, Maleik anhidrid içeren kopolimerlerin sentezi, karakterizasyonu ve modifikasyonu, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.
Tao, Y., Liu, S., Zhang, Y., Chi, Z. ve Xu, J., 2018, A pH-responsive polymer based on dynamic imine bonds as a drug delivery material with pseudo target release behavior, *Polymer Chemistry*, 9 (7), 878-884.
Tubitak, V., 2003, 2023 Teknoloji Öngörüsü Projesi: Sağlık ve İlaç Paneli Ön Rapor, Ankara.
Tüylek, Z., 2017, İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER VE NANOTEKNOLOJİK ETKİLEŞİM Drug Delivery Systems and Nanotechnological Interaction, *Bozok Tıp Dergisi*, 7 (3), 89-98.
Waitz, J., Olszewski, B. ve Thompson, P., 1963, Dialysis studies in rats on the long-acting antimalarial CI-501, *Science*, 141 (3582), 723-724.
Yapar, K., Kart, A., Karapehlivan, M., Atakisi, O., Tunca, R., Erginsoy, S. ve Citil, M., 2007, Hepatoprotective effect of L-carnitine against acute acetaminophen toxicity in mice, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 59 (2), 121-128.
Yih, T. ve Al-Fandi, M., 2006, Engineered nanoparticles as precise drug delivery systems, *Journal of cellular biochemistry*, 97 (6), 1184-1190.
Yolcu, 2009, Biyoaktif Molekülün Kontrollü Salımında Kullanılmak Üzere Biyouyumlu Taşıyıcı İmplantların Sentezlenmesi ve Kontrollü Salım Mekanizmasının Belirlenmesi Yüksek Lisans Tezi *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Ankara*.
Yüksel, M. G. ve Özdemir, A. N. T. D., 2008, Flurbiprofen içeren kitozan mikroküre lerden etkin madde çıkışını etkileyen parametrelerin incelenmesi, *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim …*.